СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

Current Therapy of Mental Disorders

ISSN 2306-4137

Sovremennaâ terapiâ psihičeskih rasstrojstv/Sovrem. ter. psih. rasstrojstv

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 1/2025

Главный редактор ***Мосолов С.Н.***,
заслуженный деятель науки РФ, профессор
Ответственный секретарь редакции ***Костюкова Е.Г.***

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Аведисова А.С. (Москва)
Александровский Ю.А. (Москва)
Алтынбеков С.А. (Казахстан)
Ангст Ж. (Швейцария)
Барденштейн Л.М. (Москва)
Биттер И. (Венгрия)
Гаранян Н.Г. (Москва)
Горобец Л.Н. (Москва)
Грюнзе Х. (Германия)
Звартау Э.Э. (Санкт-Петербург)
Иванов М.В. (Санкт-Петербург)
Казаковцев Б.А. (Москва)
Кибитов А.О. (Москва)
Краснов В.Н. (Москва)
Крок М.-А. (Франция)
Крупицкий Е.М. (Санкт Петербург)
Мазо Г.Э. (Санкт-Петербург)
Малин Д.И. (Москва)
Недува А.А. (Израиль)
Незнанов Н.Г. (Санкт-Петербург)
Петрова Н.Н. (Санкт-Петербург)
Поюровский М. (Израиль)
Ретюнский К.Ю. (Екатеринбург)
Смулевич А.Б. (Москва)
Солдаткин В.А. (Ростов-на-Дону)
Усов Г.М. (Омск)
Холмогорова А.Б. (Москва)
Цукарзи Э.Э. (Москва)
Шамрей В.К. (Санкт-Петербург)

EDITORIAL BOARD

Avedisova A.S. (Moscow)
Alexandrovsky Y.A. (Moscow)
Altynbekov S.A. (Kazakhstan)
Angst J. (Switzerland)
Bardenstein L.M. (Moscow)
Bitter I. (Hungary)
Garanyan N.G. (Moscow)
Gorobets L.N. (Moscow)
Grunze H. (Germany)
Zvartau E.E. (St. Petersburg)
Ivanov M.V. (St. Petersburg)
Kazakovtsev B.A. (Moscow)
Kibitov A.O. (Moscow)
Krasnov V.N. (Moscow)
Crocq M.-A. (France)
Krupitsky E.M. (St. Petersburg)
Mazo G.E. (St. Petersburg)
Malin D.I. (Moscow)
Neduva A.A. (Israel)
Neznanov N.G. (St. Petersburg)
Petrova N.N. (St. Petersburg)
Poyurovsky M. (Israel)
Retyunsky K.Y. (Ekaterinburg)
Smulevich A.B. (Moscow)
Soldatkin V.A. (Rostov-Don)
Usov G.M. (Omsk)
Kholmogorova A.B. (Moscow)
Tsukarzi E.E. (Moscow)
Shamrey V.K. (St. Petesrbursg)

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия.

Рег. номер ПИ № ФС77-29837 от 5 октября 2007 г.

Адрес для корреспонденции:
107076, Москва, ул. Потешная, д. 3
Московский НИИ психиатрии
проф. Мосолову С.Н.
Сайт: www.psypharma.ru

Журнал входит во 2-й квартиль рекомендованного ВАК РФ перечня изданий для публикации материалов диссертаций, индексируется в электронной поисковой системе базы данных РИНЦ (Российский индекс научного цитирования, http://www.elibrary.ru), Scopus, Directory of Open Access Journals (DOAJ), https://doaj.org и представлен на сайте Российского общества психиатров (http://www.psychiatr.ru)

Контент распространяется под лицензией CC-BY-NC-ND (CC Attribution-NonCommercial-No Derivatives 4.0 International) «С указанием авторства-Некоммерческая-Без производных версий 4.0 Международная».

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Мнение редакции журнала может не совпадать с точкой зрения авторов статей.

В разделе «Новые лекарственные средства» может печататься информация о лекарственных средствах, предоставленная фармацевтическими компаниями.

Издатель: Индивидуальный предприниматель Костюкова Елена Григорьевна

Дизайн/верстка ***Королева С.И.***
Корректор: ***Серебрякова С.А.***
Тираж 5000 экз. Заказ № 299
Отпечатано в ООО «Типография А1»
117105 Москва, Варшавское шоссе 28А, 4 этаж, офис № 414

СОДЕРЖАНИЕ/CONTENTS

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL RESEARCH

Анализ ассоциаций полигенных шкал риска сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных биохимических показателей и депрессии: перспективы использования соматических препаратов при коморбидных состояниях
Рукавишников Г.В., Болотова Д.Е., Касьянов Е.Д., Ракитько А.С., Незнанов Н.Г., Кибитов А.О., Мазо Г.Э. **2**

Association Analysis of Polygenic Risk Scores for Cardiovascular Diseases, Associated Biochemistry Characteristics and Depression: Perspectives on the Use of Somatic Drugs in Comorbid Conditions
Rukavishnikov G.V., Bolotova D.E., Kasyanov E.D., Rakitko A.S., Neznanov N.G., Kibitov A.O., Mazo G.E. **2**

Эффективность и безопасность фабомотизола (АФОБАЗОЛ® РЕТАРД) у пациентов с расстройствами адаптации после перенесенной коронавирусной инфекции (COVID-19): результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования
Дорофеева О.А., Некрасов В.А., Медведев В.Э., Поромов А.А., Зайнуллина Л.Ф., Калинина О.В., Середенин С.Б. **11**

Efficacy and Safety of Fabomotizole (AFOBAZOL® RETARD) in Patients with Adjustment Disorders Following Coronavirus Infection (COVID-19): Results of a Multicenter, Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial
Dorofeeva O.A., Nekrasov V.A., Medvedev V.E., Poromov A.A., Zainullina L.F., Kalinina O.V., Seredenin S.B. **11**

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ТЕРАПИИ И ОБЗОРЫ / GENERAL THERAPEUTIC ISSUES AND REVIEWS

Противовоспалительная терапия биполярного аффективного расстройства: текущий уровень доказательств
Касьянова А.А., Лиманкин О.В., Петрова Н.Н. **24**

Anti-Inflammatory Therapy for Bipolar Disorder: Current State of Evidence
Kasyanova A.A., Limankin O.V., Petrova N.N. **24**

Стратегии снижения уровня антигенной нагрузки пищевых агентов у пациентов с расстройствами аутистического спектра
Генералов В.О., Клюшник Т.П., Ободзинская Т.Е., Александренкова А.Н., Садыков Т.Р., Ларионов Г.В. **34**

The Strategies for Reducing Food Antigen Load in Patients with Autism Spectrum Disorders
Generalov V.O., Klyushnik T.P., Obodzinskaya T.E., Aleksandrenkova A.N., Sadykov T.R., Larionov G.V. **34**

Использование антагонистов опиоидной системы в терапии пациентов с пограничным расстройством личности: связь механизмовдействия с воспалением и метаболическими эффектами
Протасов А.Р., Рукавишников Г.В., Мазо Г.Э. **41**

The Use of Opioid Antagonists in the Treatment of Patients with Borderline Personality Disorder: linking Mechanisms of Action to Inflammation and Metabolic Effects
Protasov A.R., Rukavishnikov G.V., Mazo G.E. **41**

НОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА / NEW MEDICINES

Применение карипразина для терапии депрессивных расстройств
Насырова Р.Ф., Кибирова А.Ю., Кидяева А.В. **53**

Use of Cariprazine in the Treatment of Depressive Disorders
Nasyrova R.F., Kibirova A.Y., Kidyaeva A.V. **53**

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ / CASE REPORTS

Влияние электросудорожной терапии на динамику биомаркеров проницаемости гематоэнцефалического барьера и характеристики электроэнцефалограммы у больной шизофренией (описание клинического случая)
Малин Д.И., Павлова О.В., Байрамова С.П., Гурина О.И., Мосолов С.Н. **60**

The Effect of Electroconvulsive Therapy on the Dynamics of Blood-Brain Barrier Permeability Biomarkers and Electroencephalogram Characteristics in Patient with Schizophrenia (Clinical Case Description)
Malin D.I., Pavlova O.V., Bayramova S.P., Gurina O.I., Mosolov S.N. **60**

Описание случая: депрессивное расстройство и невыявленное своевременно коморбидное пограничное расстройство личности
Прусова Т.И., Васильева А.В., КараваеваТ.А. **67**

Clinical Case: Depressive Disorder and Undiagnosed Comorbid Borderline Personality Disorder
Prusova T.I., Vasileva A.V., Karavaeva T.A. **67**

НЕКРОЛОГ / OBITUARY

Ушел из жизни
Недува Александр Александрович **75**

Passed away
Neduva Alexander Alexandrovich **75**

Современная терапия психических расстройств. — 2025. — № 1. — С. 2–9.
DOI: 10.48612/psyph/9urd-73g5-z44z

Анализ ассоциаций полигенных шкал риска сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных биохимических показателей и депрессии: перспективы использования соматических препаратов при коморбидных состояниях

Г.В. Рукавишников[1], Д.Е. Болотова[2], Е.Д. Касьянов[1], А.С. Ракитько[3], Н.Г. Незнанов[1, 2], А.О. Кибитов[1, 2], Г.Э. Мазо[1]

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

[2] *ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия*

[3] *ООО «Генотек», Москва, Россия*

РЕЗЮМЕ

Цель данного исследования — оценка взаимосвязи полигенных шкал риска (Polygenic Risk Scores, PRS) ряда сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и ассоциированных биохимических показателей с фенотипами аффективных расстройств.

Материал и методы. Анализ данных был выполнен на выборке из 4 520 клиентов российской частной генетической компании Genotek (женщины составили 50,4 % выборки; средний возраст участников — 36,8 лет (стандартное отклонение (standard deviation, SD) — 9,8 лет). Оценка симптомов депрессии и тревоги была проведена методом онлайн-фенотипирования на основании критериев DSM-5 и Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS). Для поиска генетических ассоциаций были выбраны основные фенотипы ССЗ и ассоциированных с ними биохимических показателей (липидный спектр, омега-3 жирные кислоты) со сводными статистиками в Британском биобанке (UK Biobank).

Результаты. Согласно оценке ассоциаций, полигенная шкала риска ишемического инсульта оказалась эффективной в отношении максимального числа онлайн-фенотипов депрессии и тревоги — 11 (78,6 %) с долей фенотипов симптомов депрессии 82 %. В соответствии с полученными данными, полигенная шкала риска уровня омега-3 жирных кислот увеличивала риск проявления пяти (42,6 %) исследовательских фенотипов, 67 % которых отражают симптомы депрессии. Полигенная шкала риска уровня общего холестерина увеличивала риск проявления двух (14,3 %) фенотипов. При этом обращает на себя внимание то, что наиболее выраженные ассоциации были выявлены для фенотипов атипичных вариантов депрессии.

Выводы. Проведенный анализ показал наличие значимых генетических ассоциаций как для ряда биохимических маркеров (уровень холестерина, омега-3 жирных кислот), так и определенных соматических нозологий (ишемический инсульт) с фенотипами депрессии и тревоги. Использование ряда соматических препаратов с учетом их общих патогенетических «мишеней» (липидный обмен, метаболизм жирных кислот, система ренин-ангиотензин-альдостерон, коагуляционная система) может стать эффективным решением для управления коморбидными состояниями.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: депрессия, сердечно-сосудистые заболевания, липидный обмен, полиненасыщенные жирные кислоты, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, полигенные шкалы риска

КОНТАКТЫ: Рукавишников Григорий Викторович, grigory_v_r@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5282-2036
Болотова Дарья Егоровна, dariabolotova@mail.ru, ORCID: 0009-0008-3192-1925
Касьянов Евгений Дмитриевич, ohkasyan@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-4658-2195
Ракитько Александр Сергеевич, rakitko@genotek.ru, ORCID: 0000-0003-0567-7734
Незнанов Николай Григорьевич, spbinstb@bekhterev.ru, ORCID: 0000-0001-5618-4206
Кибитов Александр Олегович, druggen@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8771-625X
Мазо Галина Элевна, galina-mazo@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-7036-5927

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Рукавишников Г.В., Болотова Д.Е., Касьянов Е.Д., Ракитько А.С., Незнанов Н.Г., Кибитов А.О., Мазо Г.Э. Анализ ассоциаций полигенных шкал риска сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных биохимических показателей и депрессии: перспективы использования соматических препаратов при коморбидных состояниях // Современная терапия психических расстройств. — 2025. — № 1. — С. 2–9. — DOI: 10.48612/psyph/9urd-73g5-z44z

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ФИНАНСИРОВАНИЕ: исследование выполнено при поддержке гранта РНФ № 20-15-00132-П.

Association Analysis of Polygenic Risk Scores for Cardiovascular Diseases, Associated Biochemistry Characteristics and Depression: Perspectives on the Use of Somatic Drugs in Comorbid Conditions

G.V. Rukavishnikov[1], D.E. Bolotova[2], E.D. Kasyanov[1], A.S. Rakitko[3], N.G. Neznanov[1, 2], A.O. Kibitov[1, 2], G.E. Mazo[1]

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

[2] *First St. Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlov, Saint Petersburg, Russia*

[3] *«Genotek» Ltd., Moscow, Russia*

SUMMARY

The **aim** of this study was to assess the association between polygenic risk scores (PRS) for a series of cardiovascular diseases (CVDs) and associated biochemistry characteristics with phenotypes of affective disorders.

Material and methods. Data analysis was performed on a sample of 4,520 clients of the Russian private genetic company "Genotek" (women — 50.4 % of the sample; the average age of participants was 36.8 (standard deviation (SD) = 9.8) years). Symptoms of depression and anxiety were assessed using online phenotyping based on DSM-5 criteria and the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). To search for genetic associations, the main CVDs phenotypes and associated biochemical parameters (lipid spectrum, omega-3 fatty acids) with summary statistics in the UK Biobank were selected.

Results. Polygenic risk score for ischemic stroke was effective against the maximum number of online phenotypes of depression and anxiety — 11 (78.6 %) with a part of phenotypes with depression symptoms of 82 %. Polygenic risk score for omega-3 fatty acid level increased the risk of manifestation of 5 (42.6 %) research phenotypes, 67 % of which reflect symptoms of depression. Polygenic risk score for total cholesterol level increased the risk of manifestation of 2 (14.3 %) phenotypes. At the same time, it is noteworthy that the strongest associations were identified for the phenotypes of atypical depression variants.

Conclusions. The analysis showed a significant genetic associations for both a series of biochemical markers (cholesterol level, omega-3 fatty acids) and certain somatic nosologies (ischemic stroke) with phenotypes of depression and anxiety. The use of a number of somatic drugs, considering their shared pathological "targets" (lipid metabolism, fatty acid metabolism, the renin-angiotensin-aldosterone system, the coagulation system) can become an effective solution for managing comorbid conditions.

KEYWORDS: depression, cardiovascular diseases, lipid metabolism, polyunsaturated fatty acids, renin-angiotensin-aldosterone system, polygenic risk scores

CONTACTS: Rukavishnikov Grigory Viktorovich, grigory_v_r@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5282-2036
Bolotova Daria Egorovna, dariabolotova@mail.ru, ORCID: 0009-0008-3192-1925
Kasyanov Evgeniy Dmitrievich, ohkasyan@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-4658-2195
Rakitko Alexander Sergeevich, rakitko@genotek.ru, ORCID: 0000-0003-0567-7734
Neznanov Nikolay Grigorievich, spbinstb@bekhterev.ru, ORCID: 0000-0001-5618-4206
Kibitov Alexander Olegovich, druggen@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8771-625X
Mazo Galina Elevna, galina-mazo@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-7036-5927

CITATION: Rukavishnikov G.V., Bolotova D.E., Kasyanov E.D., Rakitko A.S., Neznanov N.G., Kibitov A.O., Mazo G.E. Association analysis of polygenic risk scores for cardiovascular diseases, associated biochemistry characteristics and depression: perspectives on the use of somatic drugs in comorbid conditions // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. — 2025. — No. 1. — Pp. 2–9. — DOI: 10.48612/psyph/9urd-73g5-z44z [in Russian].

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

FUNDING: the study was supported by the Russian Science Foundation grant No. 20-15-00132-P.

Введение

Депрессия — одно из наиболее распространенных и инвалидизирующих психических расстройств, в том числе и ввиду своей высокой коморбидности с сердечно-сосудистыми (ССЗ) и метаболическими заболеваниями [1]. Так, данные метаанализа 26 исследований (1 957 621 участников) пациентов с депрессией острой недостаточности выявили у них повышенный риск мозгового кровообращения, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности или иных сердечно-сосудистых заболеваний, а также повышенный риск смертности, ассоциированной с данными состояниями [1]. В то же время депрессия является крайне гетерогенным состоянием, что подчеркивается в большинстве исследований механизмов ее развития и взаимосвязи с другими заболеваниями [2]. Таким образом, взаимовлияние депрессии и сердечно-сосудистой патологии, скорее всего, носит сложный, многофакторный характер, который включает как биологические механизмы, так и комплекс иных факторов риска (диета, физическая активность, употребление психоактивных веществ и др.) [1].

Отдельный интерес в этом контексте представляет роль терапии при коморбидности депрессии и ССЗ: так, согласно данным метаанализа, у пациентов с ССЗ прием аспирина был связан со снижением риска развития депрессии, в то время как блокаторы кальциевых каналов, диуретики и нитраты таковой, напротив, повышают [3]. Особенности влияния фармакологических факторов и биологически активных веществ в отношении коморбидности и потенциальные возможности применения препаратов при сочетании заболеваний во многом обусловлены комплексными механизмами развития депрессии и ССЗ, включающими как генетический компонент, так и сложные биохимические взаимовлияния. Для оценки последних интерес представляет изучение не только собственно заболеваний, но и связанных с ними биохимических показателей (в частности, как для депрессии, так и ССЗ, маркеров липидного обмена) [4].

Полигенные шкалы риска (Polygenic Risk Scores, PRS) в данном случае служат удобным и активно развивающимся средством для выявления потенциальных взаимосвязей между различными нозологиями и позволяют провести оценку ассоциаций как для фенотипов различных нозологий [5, 6], так и для связанных с ними биохимических показателей [7]. Данный подход представляет значительный интерес, поскольку дает возможность комплексно оценить имеющиеся взаимосвязи различных фенотипов депрессии и сердечно-сосудистой патологии, а также возможных сопутствующих биохимических нарушений. Выявленные закономерности при этом могут быть рассмотрены в контексте возможной оптимизации терапевтических подходов и новых вариантов применения лекарственных препаратов при коморбидных состояниях [8].

Таким образом, **целью** данного исследования являлась оценка взаимосвязи полигенных шкал риска ряда ССЗ и ассоциированных биохимических показателей с фенотипами аффективных расстройств.

Материал и методы

Методология исследования с описанием выборки, методов фенотипирования аффективных расстройств и генотипирования подробно отражена в статье «Связь полигенных шкал риска аутоиммунных заболеваний с фенотипами аффективных расстройств: в поисках новых механизмов для терапевтического воздействия» [5].

Исследование было проведено на выборке из 6 178 клиентов российской частной генетической компании Genotek. Из исследования исключались лица, не соответствовавшие возрастным критериям (младше 18 лет), имевшие ненормальные показатели роста и веса (за пределами 140–220 см и 40–150 кг соответственно). Из оставшихся 5 795 участников только 5 724 в полном объеме заполнили онлайн-анкету исследования. Также все пары близких родственников (до трех степеней родства) были идентифицированы на основе генетических данных с помощью PRIMUS 16 и исключены из исследования. Из оставшихся 5 116 участников только 4 520 (доля женщин — 50,4 %, средний возраст (M) — 36,8, стандартное отклонение (standars devoation, SD) — 9,8 лет) прошли контроль качества полногеномного поиска ассоциаций (англ. genome-wide association studies, GWAS).

Фенотипирование

Определение фенотипов проводили с применением скринингового опросника, основанного на диагностических критериях Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам 5-го издания (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, fifth edition, DSM-5) и показателях Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) [9]. Всего было выделено 14 основных фенотипов: 12 категориальных и 2 количественных — подробный перечень с указанием долей фенотипов в изучаемой выборке представлен в табл. 2 в разделе «Результаты».

Полигенные шкалы риска

Для поиска генетических ассоциаций были выбраны основные фенотипы ССЗ и ассоциированных с ними биохимических показателей (липидный спектр, омега-3 жирные кислоты) со сводными статистиками в Британском биобанке (UK Biobank) (табл. 1).

Шкалы PRS были исследованы на предмет связи с аффективными расстройствами в наборе данных с использованием модели логистической регрессии, включающей пять основных компонентов, полученных методом многомерного шкалирования (Multidimensional scaling, MDS). Были построены дополнительные модели с использованием только ковариат (возраст, пол, 15 компонентов MDS) для

Таблица 1. Фенотипы сердечно-сосудистых заболеваний и биохимических показателей с источниками данных о суммарной статистике (SS) GWAS для построения полигенных шкал риска (PRS)

Table 1. *Cardiovascular disease and biochemical phenotypes with GWAS summary statistics (SS) data sources for constructing polygenic risk scores (PRS)*

Фенотип	Источник данных о суммарной статистике GWAS
Категориальные фенотипы: заболевания	
Ишемическая болезнь сердца (ИБС) — узкий фенотип (стенокардия)	https://zenodo.org/record/6631952/files/NARROW_CAD_UKB_WBU.csv.gz?download=1
Ишемическая болезнь сердца (ИБС) — широкий фенотип (стенокардия, инфаркт и другие проявления)	https://zenodo.org/record/6631952/files/BROAD_CAD_UKB_WB U.csv.gz?download=1
Ишемический инсульт	https://zenodo.org/record/6631952/files/IS_stroke_UKB_WBU.csv.gz?download=1
Количественные фенотипы (биохимические показатели)	
Омега-3 жирные кислоты	omega_3_fatty_acids_UKB_WBU.csv.gz
Холестерин липопротеидов высокой плотности	hdl_cholesterol_UKB_ WBU.csv.gz
Холестерин липопротеидов низкой плотности	ldl_UKB_WBU_nosta tins.csv.gz
Общий холестерин	total_cholesterol_UKB _WBU.csv.gz
Общие триглицериды	total_triglycerides_UK B_WBU.csv.gz

сравнительной оценки генетических (PRS.R2) и других (Null.R2) факторов и полные модели, учитывающие обе группы факторов (Full.R2). При проведении множественых сравнений применяли поправку Бонферрони.

Этические аспекты

Все процедуры проводились в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации. Исследование было одобрено независимым этическим комитетом Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева (протокол № 7 от 22.06.2017) и комитетом по этике ООО «Генотек» (протокол № 12 от 26.10.2019). Все участники согласились принять участие и предоставить свою генетическую информацию для исследования, а также заполнили онлайн-анкету, размещенную на веб-сайте Genotek (www.genotek.ru).

Результаты

Описание выборки представлено в табл. 2; подробное описание выборки приведено в статье «Связь полигенных шкал риска аутоиммунных заболеваний с фенотипами аффективных расстройств: в поисках новых механизмов для терапевтического воздействия» [5].

Генетические ассоциации

Ряд построенных PRS имели прогностическую значимость в отношении риска онлайн фенотипов нашего исследования.

Оценки доли объясненной дисперсии были невысокими, но значимыми для PRS, представленных в табл. 3.

Таблица 2. Основные характеристики выборки
Table 2. *Main characteristics of the sample*

Фенотип аффективного расстройства	Число участников с указанным фенотипом (*n* человек)	Доля участников с указанным фенотипом (%)
Самоопрос_депрессия	803	18,9
Самоопрос_биполярная депрессия	366	8,6
Самоопрос_ генерализованное тревожное расстройство	557	13,1
HADS-A_категориальный	1 416	33,3
HADS-D_категориальный	659	15,5
HADS-D_субклиническая депрессия	516	12,1
Самоопрос_субклиническая депрессия	2 643	62,2
Любой фенотип	2 154	50,7
Самоопрос_депрессия с гиперсомнией	505	11,9
Самоопрос_депрессия с гиперфагией	288	6,8
Самоопрос_депрессия с гиперсомнией и гиперфагией	150	3,5
Самоопрос_ангедония	2 604	61,3
HADS-A_количественный	3 782	88,9
HADS-D_количественный	3 025	71,1

Примечание. HADS-A — оценка уровня тревоги по шкале HADS; HADS-D — оценка уровня депрессии по шкале HADS.

Таблица 3. Связь PRS сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных биохимических показателей и фенотипов аффективных расстройств
Table 3. *Associations between PRS of cardiovascular diseases, associated biochemistry parameters and phenotypes of affective disorders*

Соматический фенотип SS GWAS	% объясненной дисперсии			Коэффициент регрессии	SE	P	Num_SNP	Фенотип аффективного расстройства
	PRS.R2	Full.R2	Null.R2					
Инсульт	0,61	11,62	11,01	94,81	39,37	0,0160	223	Самоопрос_депрессия с иперсомнией и гиперфагией
	0,36	7,01	6,65	65,05	29,26	0,0262	223	Самоопрос_депрессия с гиперфагией
	0,14	2,12	1,98	34,96	15,10	0,0207	111	HADS-A_количественный
	0,40	2,58	2,18	−2 208,77	784,01	0,0048	132 696	HADS-D_категориальный
	0,33	2,22	1,89	−592,16	245,56	0,015 9	16 619	HADS-D_субклиническая депрессия
	0,24	9,90	9,66	−1 873,3	887,084	0,034 7	131 692	Самоопрос_депрессия с гиперсомнией
	0,23	3,47	3,24	−417,089	163,01	0,010 5	15 333	HADS-A_категориальный
	0,21	1,37	1,16	−737,46	291,53	0,011 5	17 130	HADS-D_количественный
	0,14	2,35	2,21	−839,98	387,50	0,030 2	83 190	Самоопрос_ангедония
	0,16	3,68	3,52	−253,64	119,05	0,033 1	8 498	Самоопрос_субклиническая депрессия
	0,13	3,71	3,58	−220,14	103,36	0,033 2	8 498	Любой фенотип

Окончание таблицы 3

Соматический фенотип SS GWAS	% объясненной дисперсии			Коэффициент регрессии	SE	P	Num_SNP	Фенотип аффективного расстройства
	PRS.R2	Full.R2	Null.R2					
ИБС (узкий)	0,35	5,18	4,83	870,08	376,21	0,020 7	8 437	Самоопрос_биролярная депрессия
	0,43	11,45	11,01	–9 713,44	4793,99	0,042 7	222 618	Самоопрос_депрессия с гиперсомнией и гиперфагией
Омега-3 жирные кислоты	0,43	7,08	6,65	14 985,2	6 220,92	0,016 0	25 339	Самоопрос_депрессия с гиперфагией
	0,41	5,24	4,83	747,681	298,95	0,012 4	526	Самоопрос_биполярная депрессия
	0,39	10,05	9,66	4 412,84	1642,52	0,007 2	5 047	Самоопрос_депрессия с гиперсомнией
	0,22	2,43	2,21	1 072,04	390,36	0,006 0	1 560	Самоопрос_ангедония
	0,22	3,79	3,58	2 737,48	1000,11	0,006 2	5 122	Любой фенотип
	0,18	3,42	3,24	3 472,72	1530,59	0,023 3	7 832	HADS-A_категориальный
Общий холестерин	0,31	5,13	4,83	799,42	370,04	0,030 7	3 306	Самоопрос _биполярная депрессия
	0,23	6,69	6,46	53,49	25,89	0,038 8	126	Самоопрос_генерализованная тревога

Примечание. PRS.R2 — доля дисперсии, объясняемая PRS; Full.R2 — доля дисперсии, объясняемая полной моделью; Null.R2 — доля дисперсии, объясняемая дополнительными факторами; Num_SNP — число однонуклеотидных полиморфизмов (Single Nucleotide Polymorphism, SNP), включенных в модель; SE — стандартная ошибка; P — уровень значимости.

Анализ ассоциаций полигенных шкал риска показал, что полигенная шкала риска ишемического инсульта оказалась эффективной в отношении максимального числа онлайн фенотипов — 11 (78,6 %) с долей фенотипов симптомов депрессии 82 %. При этом согласно оценке ассоциаций, PRS ишемического инсульта «Самоопрос_депрессия с гиперфагией», «HADS-A_количественный»), а ее протективный эффект выявлен для 8 (57,1 %) фенотипов: «HADS-D_категориальный», «HADS-D_субклиническая депрессия», «Самоопрос_депрессия с гиперсомнией», «HADS-A_категориальный», «HADS-D_количественный», «Самоопрос ангедония», «Самоопрос_субклиническая депрессия», «Любой фенотип».

Показатели PRS уровня омега-3 жирных кислот увеличивали риск проявления 5 (42,6 %) исследовательских фенотипов, 67 % которых отражают симптомы депрессии: «Самоопрос_депрессия с гиперфагией», «Самоопрос_биполярная депрессия», «Самоопрос_депрессия с гиперсомнией», «Самоопрос_ангедония», «Любой фенотип», «HADS-A_категориальный».

Показатели PRS уровня общего холестерина увеличивали риск проявления 2 (14,3%) фенотипов, причем «Самоопрос_биполярная депрессия» отражает симптомы депрессии, а «Самоопрос_ГТР» — симптомы тревоги.

Обсуждение

На основании проведенного анализа были получены значимые ассоциации для ряда фенотипов аффективных расстройств и ССЗ, а также фенотипов ассоциированных с ними биохимических показателей.

Ранее при оценке связи широкой группы соматических заболеваний с фенотипами аффективных расстройств в популяционной когорте нами были отмечены взаимосвязи для отдельных вариантов сердечно-сосудистой патологии [10], что подтверждается результатами данного исследования и дополнено изучением ассоциированных биохимических показателей. В существующих работах по поиску генетических ассоциаций сообщалось о значимой взаимосвязи сердечно-сосудистой патологии, депрессии и ряда других важных кардиометаболических признаков (сахарный диабет, гипертензия, индекс массы тела, триглицериды, липопротеины высокой плотности) [11]. При этом авторы акцентируют внимание на генетических ассоциациях депрессии и показателей липидного спектра, отмечая, что они могут быть обусловлены в том числе с нарушением секреции стероидных гормонов, связанных с регуляцией ответа на стресс.

Соматический фенотип показателей общего холестерина в проведенном нами исследовании

фигурировал среди вариантов со значимыми ассоциациями. Показатели липидного обмена играют ключевую роль в формировании ССЗ, а также служат одной из основных мишеней в их комплексной фармакотерапии [12]. Препараты группы статинов широко используются для снижения риска сердечно-сосудистых нарушений. Информация о возможностях применении статинов у пациентов с депрессией также достаточно широко освещена в научной литературе. В качестве одного из потенциальных механизмов в данном случае рассматривают антиоксидантное и противовоспалительное действие препаратов данной группы [3]. Предполагается, что все статины способны в той или иной степени проникать в центральную нервную систему (ЦНС) и оказывать широкий спектр эффектов на нейротрансмиссию (моноаминергическую, холинергическую и глутаматергическую), процессы нейрогенеза и нейропластичности [13]. Однако существует гипотеза о том, что такие варианты терапии могут подходить не всем группам пациентов с депрессией, а только определенным ее клиническим вариантам. Одним из таких вариантов считается депрессия с выраженным иммуно-метаболическим компонентом, которая наиболее часто представлена атипичными симптомами [14]. В связи с этим обращает на себя внимание то, что в проведенном нами исследовании наиболее выраженные ассоциации были выявлены для атипичных вариантов депрессии.

Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты по данным метаанализа показали свою терапевтическую эффективность в отношении снижения симптомов депрессии [15]. Как предполагается, данный эффект может быть обусловлен их влиянием на клеточном уровне. Полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) снижают продукцию провоспалительных цитокинов (ФНО-альфа, интерлейкина-1β/-2/-6), которые связывают не только с процессами хронического воспаления при ССЗ, но и с депрессивной симптоматикой. Также ПНЖК способствуют снижению свободных форм арахидоновой кислоты, что уменьшает выраженность воспаления.

Систематический обзор исследований по применению ПНЖК при коморбидности депрессии и ССЗ показал безопасность их использования для аугментации антидепрессивной терапии, но не смог подтвердить эффективность такого подхода [16]. Рекомендации Международного сообщества по нутрициономым психиатрическим исследованиям (Nutritional Psychiatry Research Practice, ISNPR) одобряют использование ПНЖК для акселерации (сочетанное назначение на инициальных этапах) и аугментации антидепрессивной терапии [17].

Механизмы липидного обмена и метаболизма жирных кислот являются не единственными системами для возможного воздействия при коморбидных сердечно-сосудистых и аффективных нарушениях. Так, в последнее время активно изучаются новые механизмы действия ренин-альдостерон-ангиотензиновой системы (РААС), в частности, ее особенностей и функций в головном мозге. Ренин в ЦНС запускает каскад синтеза ангиотензина II, действующего на рецепторы ангиотензина (AT1R, AT2R и AT3R (механизм действия последних пока детально не изучен)). Рецептор AT2R участвует в модуляции нейропластичности, регенерации нейронов, клеточной дифференцировке. Также изучается противовоспалительное действие при стимуляции AT2R за счет увеличения интерлейкина-10 [18].

Множество исследователей указывают на то, что стимуляция рецепторов ангиотензина 1-го подтипа (AT1R) (который обнаруживается в том числе и в мозге) способствует активации циклооксигеназы 2, участвующей в процессах окислительного стресса и воспаления в ЦНС. Помимо прочего, активация AT1R приводит к высвобождению ФНО-α, который играет важную роль в развитии нейродегенеративных процессов. Учитывая воспалительную гипотезу развития депрессии и вышеупомянутые механизмы, блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) потенциально могут быть, по мнению авторов имеющихся публикаций, эффективны в сочетанной терапии депрессивного расстройства (например, в форме липофильного телмисартана) [19].

На данный момент эффективность препаратов указанных групп оценивается лишь на уровне отдельных наблюдений, но представляет большой интерес для изучения их антидепрессивного эффекта на уровне полноценных клинических исследований. Отметим, что исследование, в котором изучалось воздействие валсартана (БРА) на хронический умеренный стресс на животных моделях, не выявило каких-либо изменений в показателях артериального давления (у нормотоников) после месяца применения, в то время как были зарегистрированы противотревожные и антидепрессивные эффекты в отношении поведения. Также наблюдалось положительное воздействие данного препарата на нейрогенез в гиппокампе и экспрессию нейротрофического фактора мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) [20]. Кроме того, существуют исследования, подтверждающие снижение синаптической передачи, и как следствие, ухудшение нейронных сообщений в результате экспрессии AT1R, что в том числе приводит к уменьшению проницаемости гематоэнцефалического барьера [21]. Учитывая данный факт, можно полагать, что препараты групп БРА и иАПФ потенциально могут аугментировать действие антидепрессантов на уровне повышения их биодоступности в целом.

В контексте проведенного нами исследования потенциальная роль РААС не рассматривалась напрямую, однако, учитывая широкую вовлеченность данной системы в регуляцию артериального давления, воспалительных процессов и нейротрофические процессы, можно предположить ее ключевую роль в развитии ишемического поражения головного мозга. В свою очередь, полигенная шкала риска ишемического инсульта в проведенном нами исследовании показала эффективность в отношении максимального числа фенотипов депрессии.

Другим важным аспектом связи нарушений мозгового кровообращения и депрессии, в том числе и в отношении используемой терапии, является регуляция системы свертываемости крови. Так, некоторые исследователи указывают, что использование селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) вместе с антитромботическими

средствами повышает риск кровотечения, в том числе внутричерепных кровоизлияний. Повышение данного риска, судя по всему, связано с фармакокинетикой препаратов и с их способностью ингибировать изоформы цитохрома P450, а также нарушать ассоциированные с серотонином функции тромбоцитов, которые в норме связаны со стимулирующими и агрегационными тромбоцитарными эффектами [22].

Ограничения

Данный анализ носил преимущественно разведочный характер, поэтому ряд ассоциаций был рассмотрен нами без поправки на множественные сравнения. Также не выполнялась оценка ассоциаций с учетом пола и возраста. При этом необходимо помнить и об ограничениях при изучении ассоциаций PRS в целом. Так, большинство полногеномных ассоциативных исследований (GWAS), на которых базируются полигенные шкалы риска, проводятся на европейских популяциях, что снижает точность предсказаний для других этнических групп. Оценка PRS не учитывает влияние окружающей среды, образа жизни, питания, стрессов и других факторов, которые также играют важную роль в развитии заболеваний. Несмотря на указанные ограничения, изучение PRS остается перспективным инструментом для оценки предрасположенности к заболеваниям, особенно в сочетании с подробным сбором клинических данных с формированием четких исследовательских фенотипов и учетом внешних факторов.

Заключение

Проведенный нами анализ взаимосвязей между полигенными шкалами риска сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированными биохимическими показателями и фенотипами аффективных расстройств показал наличие значимых ассоциаций как для ряда биохимических маркеров (уровень холестерина, омега-3 жирных кислот), так и для определенных соматических нозологий (ишемический инсульт). Интеграция знаний о полигенных рисках и сопутствующих биомаркерах открывает перспективы для лучшего понимания комплексных механизмов коморбидности и разработки персонализированных стратегий лечения. В частности, использование ряда соматических препаратов с учетом их общих патогенетических «мишеней» (липидный обмен, метаболизм жирных кислот, РААС, коагуляционная система) может стать эффективным решением для управления коморбидными состояниями.

Полученные данные подчеркивают важность комплексного подхода к изучению генетических и биохимических факторов, влияющих на развитие депрессии и сердечно-сосудистых заболеваний. Дальнейшие исследования в этой области помогут уточнить механизмы взаимодействия между соматическими и психическими заболеваниями, а также разработать более точные инструменты прогнозирования и индивидуализированные подходы к терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Krittanawong C., Maitra N.S., Qadeer Y.K., Wang Z., Fogg S., Storch E.A., Celano C.M., Huffman J.C., Jha M., Charney D.S., Lavie C.J. Association of depression and cardiovascular disease // Am J Med. – 2023. – Vol. 136 (9). – Pp. 881–895. – https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2023.04.036
2. Wong B.C., Chau C.K., Ao F.K., Mo C.H., Wong S.Y., Wong Y.H., So H.C. Differential associations of depression-related phenotypes with cardiometabolic risks: Polygenic analyses and exploring shared genetic variants and pathways // Depress Anxiety. – 2019. – Vol. 36 (4). – Pp. 330–344. – https://doi.org/10.1002/da.22861
3. Zhang L., Bao Y., Tao S., Zhao Y., Liu M. The association between cardiovascular drugs and depression/anxiety in patients with cardiovascular disease: A meta-analysis // Pharmacol Res. – 2022. – Vol. 175. – Art. 106024. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.106024
4. Pinto B., Conde T., Domingues I., Domingues M.R. Adaptation of lipid profiling in depression disease and treatment: A critical review // Int J Mol Sci. – 2022. – Vol. 23 (4). – Art. 2032. — https://doi.org/10.3390/ijms23042032
5. Рукавишников Г., Касьянов Е., Ракитько А., Ильинский В., Малышко Л., Незнанов Н., Кибитов А., Мазо Г. Связь полигенных шкал риска аутоиммунных заболеваний с фенотипами аффективных расстройств: в поисках новых механизмов для терапевтического воздействия // Современная терапия психических расстройств. – 2023. – № 4. – С. 2–9. – https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.54.33.001
6. Torgersen K., Rahman Z., Bahrami S., Hindley G.F.L., Parker N., Frei O., Shadrin A., O'Connell K.S., Tesli M., Smeland O.B., Munkhaugen J., Djurovic S., Dammen T., Andreassen O.A. Shared genetic loci between depression and cardiometabolic traits // PLoS Genet. – 2022. – Vol. 18 (5). – e1010161 – https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1010161
7. Cupido A.J., Tromp T.R., Hovingh G.K. The clinical applicability of polygenic risk scores for LDL-cholesterol: Considerations, current evidence and future perspectives // Curr Opin Lipidol. – 2021. – Vol. 32 (2). – Pp. 112–116. – https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000741
8. Пинахина Д.В., Касьянов Е.Д., Яковлева Я.В., Рукавишников Г.В., Кибитов А.О., Мазо Г.Э. Перепрофилирование лекарственных препаратов для лечения психических расстройств // Современная терапия психических расстройств. – 2024. – № 2. – С. 2–13. – https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.31.31.00
9. Касьянов Е.Д., Вербицкая Е.В., Ракитько А.С. и др. Валидация скринингового теста, основанного на критериях DSM-5, методом цифрового фенотипирования на российской популяции // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2022. – №. 122 (6–2). – С. 64–70. –https://doi.org/10.17116/jnevro202212206264

REFERENCES

1. Krittanawong C., Maitra N.S., Qadeer Y.K., Wang Z., Fogg S., Storch E.A., Celano C.M., Huffman J.C., Jha M., Charney D.S., Lavie C.J. Association of depression and cardiovascular disease // Am J Med. – 2023. – Vol. 136 (9). – Pp. 881–895. – https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2023.04.036
2. Wong B.C., Chau C.K., Ao F.K., Mo C.H., Wong S.Y., Wong Y.H., So H.C. Differential associations of depression-related phenotypes with cardiometabolic risks: Polygenic analyses and exploring shared genetic variants and pathways // Depress Anxiety. – 2019. – Vol. 36 (4). – Pp. 330–344. – https://doi.org/10.1002/da.22861
3. Zhang L., Bao Y., Tao S., Zhao Y., Liu M. The association between cardiovascular drugs and depression/anxiety in patients with cardiovascular disease: A meta-analysis // Pharmacol Res. – 2022. – Vol. 175. – Art. 106024. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.106024
4. Pinto B., Conde T., Domingues I., Domingues M.R. Adaptation of lipid profiling in depression disease and treatment: A critical review // Int J Mol Sci. – 2022. – Vol. 23 (4). – Art. 2032. — https://doi.org/10.3390/ijms23042032
5. Rukavishnikov G., Kas'janov E., Rakit'ko A., Il'inskij V., Malyshko L., Neznanov N., Kibitov A., Mazo G. Svjaz' poligennyh shkal riska autoimmunnyh zabolevanij s fenotipami affektivnyh rasstrojstv: v poiskah novyh mehanizmov dlja terapevticheskogo vozdejstvija // Sovremennaa Terapia Psihiceskih Rasstrojstv.– 2023. – № 4. – S. 2–9. – https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.54.33.001
6. Torgersen K., Rahman Z., Bahrami S., Hindley G.F.L., Parker N., Frei O., Shadrin A., O'Connell K.S., Tesli M., Smeland O.B., Munkhaugen J., Djurovic S., Dammen T., Andreassen O.A. Shared genetic loci between depression and cardiometabolic traits // PLoS Genet. – 2022. – Vol. 18 (5). – e1010161 – https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1010161
7. Cupido A.J., Tromp T.R., Hovingh G.K. The clinical applicability of polygenic risk scores for LDL-cholesterol: Considerations, current evidence and future perspectives // Curr Opin Lipidol. – 2021. – Vol. 32 (2). – Pp. 112–116. – https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000741
8. Pinahina D.V., Kas'janov E.D., Jakovleva Ja.V., Rukavishnikov G.V., Kibitov A.O., Mazo G.Je. Pereprofilirovanie lekarstvennyh preparatov dlja lechenija psihicheskih rasstrojstv // Sovremennaa Terapia Psihiceskih Rasstrojstv. – 2024. – № 2. – S. 2–13. – https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.31.31.00
9. Kas'janov E.D., Verbickaja E.V., Rakit'ko A.S. i dr. Validacija skriningovogo testa, osnovannogo na kriterijah DSM-5, metodom cifrovogo fenotipirovanija na rossijskoj populjacii // Zhurnal nevrologii i psihiatrii imeni S.S. Korsakova. Specvypuski. – 2022. – №. 122 (6–2). – S. 64–70. –https://doi.org/10.17116/jnevro202212206264

10. Кибитов А.О., Ракитько А.С., Касьянов Е.Д. и соавт. Связь онлайн-фенотипов симптомов депрессии с полигенными шкалами риска соматических заболеваний в популяционной когорте // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2024. – Т. 124, № 11. – С. 122–131. – https://doi.org/10.17116/jnevro2024124111122
11. Chen C.J., Liao W.Y., Chattopadhyay A., Lu T.P. Exploring the genetic correlation of cardiovascular diseases and mood disorders in the UK Biobank // Epidemiol Psychiatr Sci. – 2023. – Vol. 10 (32). – e31. – https://doi.org/10.1017/S2045796023000252
12. Sucato V., Ortello A., Comparato F., Novo G., Galassi A.R. Cholesterol-lowering strategies for cardiovascular disease prevention: The importance of intensive treatment and the simplification of medical therapy // J Clin Med. – 2024. – Vol. 13 (7). – https://doi.org/10.3390/jcm13071882
13. De Giorgi R., Rizzo Pesci N., Rosso G., Maina G., Cowen P.J., Harmer C.J. The pharmacological bases for repurposing statins in depression: A review of mechanistic studies // Transl Psychiatry. – 2023. – Vol. 13 (1). – Art. 253. – https://doi.org/10.1038/s41398-023-02533-z
14. De Giorgi R., Cowen P.J., Harmer C.J. Statins in depression: A repurposed medical treatment can provide novel insights in mental health // Int Rev Psychiatry. – 2022. – Vol. 34 (7-8). – Pp. 699–714. – https://doi.org/10.1080/09540261.2022.2113369
15. Liao Y., Xie B., Zhang H., et al. Efficacy of omega-3 PUFAs in depression: A meta-analysis // Transl Psychiatry. – 2021. – Vol.11 (1). – Art. 465. – https://doi.org/10.1038/s41398-021-01582-6
16. Arsenyadis F., Ahmad E., Redman E., Yates T., Davies M., Khunti K. The Effects of omega-3 supplementation on depression in adults with cardiometabolic disease: A systematic review of randomised control trials // Nutrients. – 2022. – Vol. 14 (9). – Art. 1827. – https://doi.org/10.3390/nu14091827
17. Guu T.W., Mischoulon D., Sarris J. et al. International Society for Nutritional Psychiatry Research Practice Guidelines for omega-3 fatty acids in the treatment of major depressive disorder // Psychother Psychosom. – 2019. – Vol. 88 (5). – Pp. 263–273. – https://doi.org/10.1159/000502652
18. Fatima N., Patel S., Hussain T. Angiotensin AT2 Receptor is Anti-inflammatory and renoprotective in lipopolysaccharide mice model: Role of IL-10 // Front Pharmacol. – 2021. – Vol. 12. – Art. 600163. – https://doi.org/10.3389/fphar.2021.600163
19. Vian J., Pereira C., Chavarria V., Köhler C., Stubbs B., Quevedo J., Kim S.W., Carvalho A.F., Berk M., Fernandes B.S. The renin-angiotensin system: A possible new target for depression // BMC Med. – 2017. – Vol. 15 (1). – Art. 144. – https://doi.org/10.1186/s12916-017-0916-3
20. Gu P., Wu Q., Ge S., Shi Z. Valsartan reverses depressive/anxiety-like behavior and induces hippocampal neurogenesis and expression of BDNF protein in unpredictable chronic mild stress mice // Pharmacol Biochem Behav. – 2014. – Vol. 124. – Pp. 5–12.
21. Матвеев Ю.А. Система ангиотензина II коры мозжечка и ее значение в нейро-сосудистой регуляции // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2020. – № 1. – Публикация 3-2. – https://doi.org/10.24411/2075-4094-2020-16498
22. Nochaiwong S., Ruengorn C., Awiphan R., Chai-Adisaksopha C., Tantraworasin A., Phosuya C., Kanjanarat P., Chongruksut W., Sood M.M., Thavorn K. Use of serotonin reuptake inhibitor antidepressants and the risk of bleeding complications in patients on anticoagulant or antiplatelet agents: A systematic review and meta-analysis // Ann Med. – 2022. – Vol. 54 (1). – Pp. 80–97. – https://doi.org/10.1080/07853890.2021.2017474

10. Kibitov A.O., Rakit'ko A.S., Kas'janov E.D. i soavt. Svjaz' onlajn-fenotipov simptomov depressii s poligennymi shkalami riska somaticheskih zabolevanij v populjacionnoj kogorte // Zhurnal nevrologii i psihiatrii imeni S.S. Korsakova. – 2024. – T. 124, № 11. – S. 122–131. – https://doi.org/10.17116/jnevro2024124111122
11. Chen C.J., Liao W.Y., Chattopadhyay A., Lu T.P. Exploring the genetic correlation of cardiovascular diseases and mood disorders in the UK Biobank // Epidemiol Psychiatr Sci. – 2023. – Vol. 10 (32). – e31. – https://doi.org/10.1017/S2045796023000252
12. Sucato V., Ortello A., Comparato F., Novo G., Galassi A.R. Cholesterol-lowering strategies for cardiovascular disease prevention: The importance of intensive treatment and the simplification of medical therapy // J Clin Med. – 2024. – Vol. 13 (7). – https://doi.org/10.3390/jcm13071882
13. De Giorgi R., Rizzo Pesci N., Rosso G., Maina G., Cowen P.J., Harmer C.J. The pharmacological bases for repurposing statins in depression: A review of mechanistic studies // Transl Psychiatry. – 2023. – Vol. 13 (1). – Art. 253. – https://doi.org/10.1038/s41398-023-02533-z
14. De Giorgi R., Cowen P.J., Harmer C.J. Statins in depression: A repurposed medical treatment can provide novel insights in mental health // Int Rev Psychiatry. – 2022. – Vol. 34 (7-8). – Pp. 699–714. – https://doi.org/10.1080/09540261.2022.2113369
15. Liao Y., Xie B., Zhang H., et al. Efficacy of omega-3 PUFAs in depression: A meta-analysis // Transl Psychiatry. – 2021. – Vol.11 (1). – Art. 465. – https://doi.org/10.1038/s41398-021-01582-6
16. Arsenyadis F., Ahmad E., Redman E., Yates T., Davies M., Khunti K. The Effects of omega-3 supplementation on depression in adults with cardiometabolic disease: A systematic review of randomised control trials // Nutrients. – 2022. – Vol. 14 (9). – Art. 1827. – https://doi.org/10.3390/nu14091827
17. Guu T.W., Mischoulon D., Sarris J. et al. International Society for Nutritional Psychiatry Research Practice Guidelines for omega-3 fatty acids in the treatment of major depressive disorder // Psychother Psychosom. – 2019. – Vol. 88 (5). – Pp. 263–273. – https://doi.org/10.1159/000502652
18. Fatima N., Patel S., Hussain T. Angiotensin AT2 Receptor is Anti-inflammatory and renoprotective in lipopolysaccharide mice model: Role of IL-10 // Front Pharmacol. – 2021. – Vol. 12. – Art. 600163. – https://doi.org/10.3389/fphar.2021.600163
19. Vian J., Pereira C., Chavarria V., Köhler C., Stubbs B., Quevedo J., Kim S.W., Carvalho A.F., Berk M., Fernandes B.S. The renin-angiotensin system: A possible new target for depression // BMC Med. – 2017. – Vol. 15 (1). – Art. 144. – https://doi.org/10.1186/s12916-017-0916-3
20. Gu P., Wu Q., Ge S., Shi Z. Valsartan reverses depressive/anxiety-like behavior and induces hippocampal neurogenesis and expression of BDNF protein in unpredictable chronic mild stress mice // Pharmacol Biochem Behav. – 2014. – Vol. 124. – Pp. 5–12.
21. Matveev Ju.A. Sistema angiotenzina II kory mozzhechka i ee znachenie v nejro-sosudistoj reguljacii // Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie. – 2020. – № 1. – Publikacija 3-2. – https://doi.org/10.24411/2075-4094-2020-16498
22. Nochaiwong S., Ruengorn C., Awiphan R., Chai-Adisaksopha C., Tantraworasin A., Phosuya C., Kanjanarat P., Chongruksut W., Sood M.M., Thavorn K. Use of serotonin reuptake inhibitor antidepressants and the risk of bleeding complications in patients on anticoagulant or antiplatelet agents: A systematic review and meta-analysis // Ann Med. – 2022. – Vol. 54 (1). – Pp. 80–97. – https://doi.org/10.1080/07853890.2021.2017474

АФОБАЗОЛ® РЕТАРД

Оказывает выраженное противотревожное действие, сопоставимое с бензодиазепинами, и уменьшает на: [4]

-68% тревожное настроение

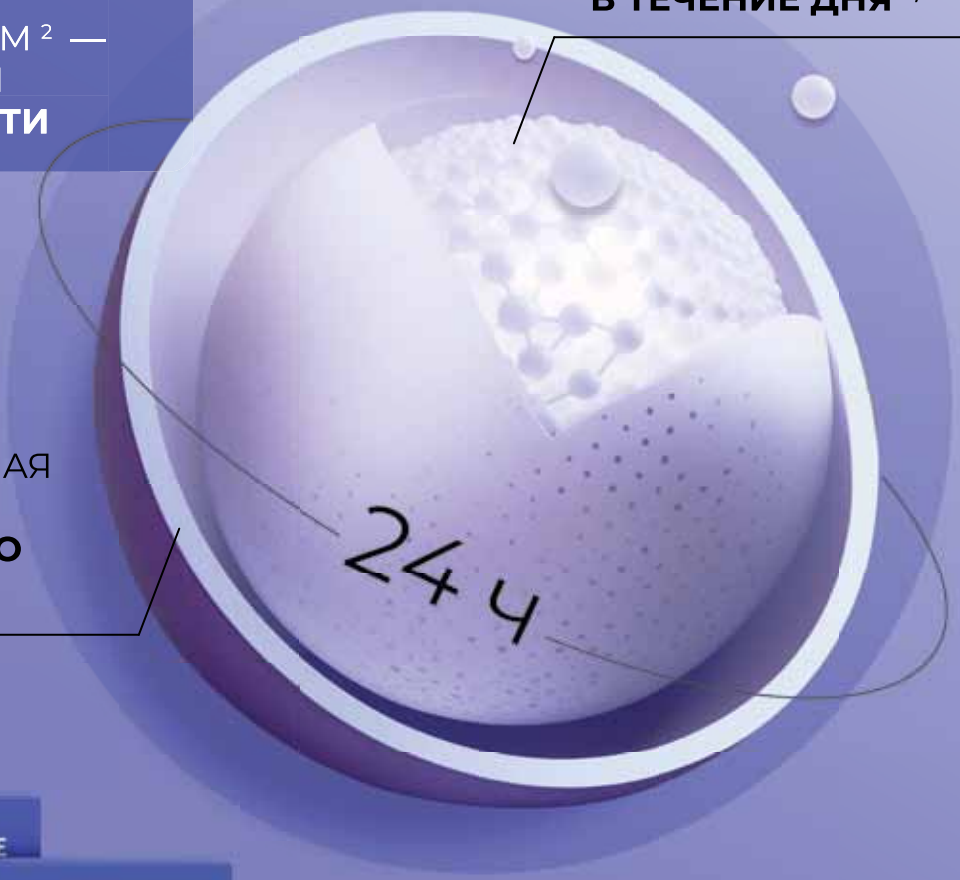
-66% напряженность

В исследовании принимало участие 150 пациентов

Включен в КР ГТР 2024 [1]

1-КРАТНЫЙ СУТОЧНЫЙ ПРИЕМ [2] — ЗАЛОГ **ВЫСОКОЙ КОМПЛАЕНТНОСТИ**

ПРОЛОНГИРОВАННОЕ ВЫСВОБОЖДЕНИЕ И СТАБИЛЬНОСТЬ ДЕЙСТВИЯ **В ТЕЧЕНИЕ ДНЯ** [2, 3]



УНИКАЛЬНАЯ ЗАПАТЕНТОВАННАЯ СТРУКТУРА **ГИДРОФИЛЬНОГО МАТРИКСА** [3]



РЕКОМЕНДУЕМЫЙ **КУРС ЛЕЧЕНИЯ**

2 упаковки = **4** недели

РЕКЛАМА

1. Клинические рекомендации МЗ РФ. Генерализованное тревожное расстройство, 2024 г. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата «Афобазол Ретард», ЛП-№(004910)-(РГ-RU). 3. Патент № RU 2694837 C2 от 06. 07. 2017. 4. Сюняков Т. С., Незнамов Г. Г. Оценка терапевтической эффективности и безопасности селективного анксиолитика «Афобазола» при генерализованном тревожном расстройстве и расстройствах адаптации: результаты многоцентрового рандомизированного сравнительного с диазепамом исследования. Терапевтический архив (архив до 2018 г.). 2016;88(8):73—86. Динамика показателей по шкале HAMA.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Современная терапия психических расстройств. — 2025. — № 1. — С. 11–23.
DOI: 10.48612/psyph/81zr-ax3e-ttvr

Эффективность и безопасность фабомотизола (АФОБАЗОЛ® РЕТАРД) у пациентов с расстройствами адаптации после перенесенной коронавирусной инфекции (COVID-19): результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования

О.А. Дорофеева[1], В.А. Некрасов[2], В.Э. Медведев[3], А.А. Поромов[3, 4], Л.Ф. Зайнуллина[5], О.В. Калинина[6], С.Б. Середенин[7]

[1] *ООО «Медицинский центр Сперанской А.М.», Москва, Россия*
[2] *ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия*
[3] *ФГАО ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Россия*
[4] *ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва, Россия*
[5] *ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Россия*
[6] *ООО «Смуз Драг Девелопмент», Санкт-Петербург, Россия*
[7] *ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» ФМБА России*, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования — изучение эффективности и безопасности фабомотизола (в лекарственной форме таблеток с пролонгированным высвобождением, покрытых пленочной оболочкой) в лечении расстройств адаптации (РА) у пациентов после перенесенного заболевания коронавирусной инфекцией (COVID-19).

Материал и методы. В двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование были включены 117 пациентов в возрасте 18–55 лет с РА (код F43.2 в соответствии с классификацией МКБ-10) различной структуры после COVID-19. Пациенты проходили скрининговое обследование с использованием специализированных шкал для оценки уровня тревоги, депрессии, выраженности симптоматики, общего состояния. Всего 114 пациентов были рандомизированы в две группы: 58 пациентов получали терапию фабомотизолом в дозе 30 мг сут в лекарственной форме таблеток с пролонгированным высвобождением (препарат АФОБАЗОЛ® РЕТАРД) и 56 пациентов — плацебо по одной таблетке в день. Продолжительность терапии составила 8 недель. Первичным критерием эффективности служило изменение суммарного балла шкалы оценки тревоги Гамильтона (Hamilton Anxiety Rating Scale, HARS) по окончании 8-недельного периода терапии относительно исходного уровня. Оценивали частоту возникновения нежелательных явлений и параметры безопасности (электрокардиограмму, жизненно важные показатели, клинический и биохимический анализы крови, анализ на С-реактивный белок, общий анализ мочи).

Результаты. Изменение суммарного балла HARS через 8 недель терапии (основной параметр эффективности) в группе фабомотизола и группе плацебо составило −8,2 ± 4,1 и −3,4 ± 3,7 баллов соответственно ($p < 0{,}001$), что подтвердило превосходство исследуемого препарата над плацебо. В группе фабомотизола в 4 раза больше пациентов смогли достичь 50%-ного снижения суммарного балла HARS, чем в группе плацебо (29,3 % против 7,1 %, $p = 0{,}003$). При оценке психоневрологического состояния по другим специализированным шкалам было показано, что фабомотизол снижал уровень депрессии, способствовал уменьшению выраженности психопатологической симптоматики и общему улучшению состояния пациентов. На фоне терапии наблюдалось статистически значимое повышение уровня нейротрофического фактора мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) в крови, что свидетельствует о нейропротективном действии препарата. Профиль безопасности фабомотизола является благоприятным и сопоставимым с профилем безопасности плацебо.

Заключение. Фабомотизол служит эффективным и безопасным средством для лечения постковидного РА, симптомы которого включают тревогу, депрессию и другие психоневрологические нарушения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: коронавирусная инфекция, COVID-19, расстройства адаптации, тревога, фабомотизол, АФОБАЗОЛ® РЕТАРД

КОНТАКТЫ: Дорофеева Ольга Анатольевна, olga1118@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-5205-9547
Некрасов Василий Анатольевич, Vasilii.Nekrasov@szgmu.ru, ORCID: 0009-0009-4749-083X
Медведев Владимир Эрнстович, medvedev_ve@pfur.ru, ORCID: 0000-0001-8653-596X
Поромов Артем Андреевич, poromov_aa@pfur.ru, ORCID: 0000-0002-2004-3935
Зайнуллина Лиана Фанзилевна, zainullina@academpharm.ru, ORCID: 0000-0003-1019-9677
Калинина Оксана Владимировна, kalinina@smoothdd.com, ORCID: 0000-0002-2698-4859
Середенин Сергей Борисович, ORCID: 0000-0003-4482-9331

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Дорофеева О.А., Некрасов В.А., Медведев В.Э., Поромов А.А., Зайнуллина Л.Ф., Калинина О.В., Середенин С.Б. Эффективность и безопасность фабомотизола (АФОБАЗОЛ® РЕТАРД) у пациентов с расстройствами адаптации после перенесенной коронавирусной инфекции (COVID-19): результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования // Современная терапия психических расстройств. — 2025. — № 1. — С. 11–23. — DOI: 10.48612/psyph/81zr-ax3e-ttvr

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: дизайн исследования, сбор и статистический анализ данных проводились компанией ООО «Смуз Драг Девелопмент». Спонсор исследования не принимал участия в сборе и анализе данных. Ни один из авторов не оказал влияния на дизайн исследования или интерпретацию данных. Содержание данной публикации является исключительной ответственностью авторов и не представляет официальную точку зрения какого-либо учреждения. Никаких гонораров или платежей за авторство не было.

ФИНАНСИРОВАНИЕ: финансовая поддержка исследования осуществлялась компанией АО «Отисифарм» (спонсор исследования).

Efficacy and Safety of Fabomotizole (AFOBAZOL® RETARD) in Patients with Adjustment Disorders Following Coronavirus Infection (COVID-19): Results of a Multicenter, Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial

O.A. Dorofeeva[1], V.A. Nekrasov[2], V.E. Medvedev[3], A.A. Poromov[3, 4], L.F. Zainullina[5], O.V. Kalinina[6], S.B. Seredenin[7]

[1] *LLC Speranskaya A.M. Medical Center, Moscow, Russia*

[2] *North–Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia*

[3] *Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia*

[4] *Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russia*

[5] *Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russia*

[6] *LLC Smooth Drug Development, Saint Petersburg, Russia*

[7] *Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks of the Federal medical and biological agency, Moscow, Russia*

SUMMARY

Objective. To study the efficacy and safety of fabomotizole, extended–release tablets, in the treatment of adjustment disorders (AD) in patients after coronavirus infection (COVID–19).

Material and methods. A double–blind, randomized, placebo–controlled clinical trial included 117 patients aged 18–55 years with AD (F43.2 according to ICD–10) of various types following COVID–19. Patients underwent a screening examination using specialized scales to assess anxiety, depression, symptom severity, and general status. Overall, 114 patients were randomized into two groups: 58 patients received fabomotizole, extended–release tablets, 30 mg (AFOBAZOL® RETARD) daily and 56 patients — placebo, 1 tablet daily, for 8 weeks. The primary efficacy endpoint was the change in the Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS) total score at the end of the 8–week treatment period from baseline. The incidence of adverse events and safety parameters (electrocardiogram, vital signs, clinical and biochemical blood tests, C–reactive protein, urinalysis) were evaluated.

Results. The change in total HARS score (the main efficacy parameter) after 8 weeks of therapy in the fabomotizole group and the placebo group was −8.2 ± 4.1 and −3.4 ± 3.7 points, respectively ($p < 0.001$), confirming the superiority of study drug over placebo. In the fabomotizole group, four times more patients achieved a 50 % reduction in total HARS score than in the placebo group (29.3 % vs. 7.1 %, $p = 0.003$). When assessing the psychopathological symptoms using other specialized scales, it was demonstrated that fabomotizole reduced the level of depression, contributed to the reduction of the severity of psychopathological symptoms and to the overall improvement of the patients' condition. The level of brain–derived neurotrophic factor (BDNF) in the blood increased significantly during treatment, indicating a neuroprotective effect of fabomotizole. The safety profile of fabomotizole is favorable and comparable to placebo.

Conclusion. Fabomotizole is an effective and safe for the treatment of AD following COVID–19 infection, with symptoms including anxiety, depression, and other neuropsychiatric disorders.

KEYWORDS: coronavirus infection, COVID–19, adjustment disorders, anxiety, Fabomotizole, AFOBAZOL® RETARD

CONTACTS: Dorofeeva Olga Anatolievna, olga1118@yandex.ru, ORCID: 0000–0001–5205–9547
Nekrasov Vasily Anatolyevich, Vasilii.Nekrasov@szgmu.ru, ORCID: 0009–0009–4749–083X
Medvedev Vladimir Ernstovich, medvedev_ve@pfur.ru, ORCID: 0000–0001–8653–596X
Poromov Artem Andreevich, poromov_aa@pfur.ru, ORCID: 0000–0002–2004–3935
Zainullina Liana Fanzilevna, zainullina@academpharm.ru, ORCID: 0000–0003–1019–9677
Kalinina Oksana Vladimirovna, kalinina@smoothdd.com, ORCID: 0000–0002–2698–4859
Seredenin Sergey Borisovich, ORCID: 0000–0003–4482–9331

CITATION: Dorofeeva O.A., Nekrasov V.A., Medvedev V.E., Poromov A.A., Zainullina L.F., Kalinina O.V., Seredenin S.B. Efficacy and Safety of fabomotizole (AFOBAZOL® RETARD) in Patients with Adjustment Disorders Following Coronavirus Infection (COVID–19): Results of a Multicenter, Randomized, Double Blind, Placebo–Controlled Clinical Trial // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. — 2025. — No. 1. — Pp. 11–23. — DOI: 10.48612/psyph/81zr–ax3e–ttvr [in Russian].

CONFLICT OF INTEREST: the study design and data collection as well as statistical analysis were conducted by Smooth Drag Development, LLC. The study sponsor had no involvement in data collection and analysis. None of the authors influenced the study design or interpretation of the data. The contents of this publication are solely the responsibility of the authors and do not represent the official views of any institution. No payments for authorship were made.

FUNDING: financial support for the study was provided by OTCPharm JSC (the study sponsor).

Введение

Коронавирусная инфекция (COVID-19) — инфекционное заболевание, вызываемое вирусом SARS-CoV-2, которое стало глобальным вызовом для современной системы здравоохранения и продолжает оказывать негативное воздействие на качество жизни, физическое, психоэмоциональное состояние и ментальное здоровье человека [1–6]. Большинство людей, заболевших COVID-19, полностью выздоравливают, однако, по данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), примерно у 10–20 % пациентов проявляются различные среднесрочные и долгосрочные последствия [7]. По данным исследователей разных стран, частота возникновения подобных неблагоприятных последствий может достигать 70 % среди всех переболевших [3]. Для обозначения совокупности долгосрочных симптомов, наблюдаемых после перенесенного COVID-19, употребляется термин «постковидное состояние» («состояние после COVID-19») [8], также известное как «постковидный синдром» [4] или «длительный COVID» [9]. Данное состояние может проявляться различными соматическими и нейропсихическими нарушениями; среди последних можно выделить выраженную астению, когнитивные нарушения, тревожные и депрессивные расстройства и нарушения сна [10, 11]. Метаанализ 31 исследования психического здоровья у пациентов, перенесших COVID-19 ($n = 5153$), показал, что распространенность повышенной тревоги составила

47 % (95%-ный доверительный интервал (ДИ): 37–57 %), депрессии — 45 % (95%-ный ДИ: 37–54 %), нарушений сна — 34 % (95%-ный ДИ: 19–50 %) [12]. У пациентов, перенесших другие коронавирусные инфекции, такие как тяжелый острый респираторный синдром («атипичная пневмония») (Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS), ближневосточный респираторный синдром (Middle East Respiratory Syndrome, MERS), через 1 год общая распространенность клинически значимых депрессивных, тревожных и посттравматических симптомов составляет 29 % (23–34 %), 34 % (25–42 %) и 34 % (22–50 %) соответственно [13]. После других острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), в том числе гриппа, также описаны случаи возникновения астеноневротического синдрома с проявлениями повышенной тревожности и/или депрессивного настроения [14].

Лечение подобных психоневрологических нарушений, возникающих после перенесенной коронавирусной инфекции, может быть затруднено в связи с тем, что в основе их патогенеза лежит не только нозогенная реакция на перенесенное заболевание COVID-19, но и повреждающее действие вирусов SARS-CoV-2 на нейроны головного мозга, а также нарушение структуры и функций нейронов вследствие гипоксии, нарушений гемостаза, эндотелиальной дисфункции и воздействия провоспалительных цитокинов [5, 15–19]. При этом устанавливаемые психоневрологические диагнозы, такие как расстройства адаптации (РА), посттравматические расстройства (ПТСР), тревожно-депрессивные расстройства (ТДР), депрессивный эпизод, неврастения и т. п., могут по сути являться частью постковидного синдрома в его более широком понимании — т. е. возникать или усиливаться после перенесенного COVID-19.

С учетом многофакторного патогенеза тревожных и депрессивных расстройств у пациентов, переболевших COVID-19, прогнозировать эффективность анксиолитиков и антидепрессантов, применяющихся для лечения «обычных» (непостковидных) нарушений, весьма затруднительно. В то же время, поскольку психоэмоциональные нарушения после перенесенной коронавирусной инфекции могут быть обусловлены нарушением структур и функций нейронов, можно предположить, что наибольшей эффективностью в лечении данных состояний будут обладать препараты, оказывающие нейропротекторное действие.

В качестве перспективного средства для лечения подобных проявлений постковидного состояния можно рассматривать селективный небензодиазепиновый анксиолитик фабомотизол. Действие препарата реализуется преимущественно в виде сочетания противотревожного и легкого активирующего эффектов. Фабомотизол уменьшает или устраняет чувство тревоги, раздражительность, напряженность, депрессивное настроение, соматические проявления тревоги, вегетативные нарушения, когнитивные расстройства, в том числе возникающие при РА [20–22]. Широкий спектр фармакологических эффектов фабомотизола обусловлен уникальным механизмом действия — в результате взаимодействия с сигма1-рецепторами, мелатониновыми рецепторами 1-го типа (MT1), регуляторным сайтом фермента хинонредуктазы 2 (MT3-рецептор) и моноаминооксидазы А (МАО-А) препарат оказывает нейропротекторное действие, способствуя восстановлению нарушенных структур и функций нейронов и защищая их от повреждения [23, 24].

Цель исследования — определение эффективности и безопасности фабомотизола (30 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой) в лечении РА у пациентов после перенесенного заболевания COVID-19.

Материал и методы

Данное проспективное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое сравнительное клиническое исследование проводили в период с октября 2022 г. по июнь 2023 г. в Российской Федерации на базе трех медицинских учреждений (ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва; ФГБУН «Институт мозга человека имени Н.П. Бехтеревой РАН», Санкт-Петербург; ООО «Медицинский центр Сперанской А.М.», Москва). Проведение исследования было одобрено Советом по этике при Министерстве здравоохранения РФ (разрешение № 660 от 14.10.2021) и локальными этическими комитетами клинических центров. Исследование осуществлялось согласно протоколу, в строгом соответствии с Конституцией РФ, этическими принципами Хельсинкской декларации последнего пересмотра, Руководством по надлежащей клинической практике (ICH GCP), а также в соответствии с применяемыми требованиями законодательства РФ и стран Европейского экономического союза.

Критерии включения:

– мужчины и женщины в возрасте от 18 до 55 лет после перенесенного COVID-19;
– наличие РА, диагностированного врачом-психиатром в соответствии с критериями Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), стрессовым фактором которого являлось перенесенное заболевание COVID-19 (с простой структурой тревожного синдрома, без сопутствующих фобических, ипохондрических, деперсонализационных и других психических расстройств);
– наличие тревоги выраженностью не менее 8 баллов по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS);
– наличие тревоги выраженностью 18–24 балла по шкале тревоги Гамильтона (Hamilton Anxiety Rating Scale, HARS, 14 пунктов);
– наличие подписанного добровольного информированного согласия (ДИС) на участие в исследовании.

Критерии невключения:

– прием психотропных лекарственных средств на протяжении недели до назначения препаратов исследования;
– тревога выраженностью более 24 баллов по шкале HARS;
– непсихотические расстройства при органических заболеваниях головного мозга;

– депрессивное состояние выраженностью более 18 баллов по шкале Гамильтона для оценки депрессии (Hamilton Rating Scale for Depression, HDRS), суицидальные мысли/попытки, психомоторное возбуждение, делириозные нарушения, нарушение поведения;
– состояния/расстройства, соответствующие диагностическим критериям депрессивного эпизода (F32, F33, F92), шизофрении (F20–F29); органические, эндогенные психические заболевания, эпилепсия в анамнезе;
– состояния, угрожающие жизни пациента (кома, острый период инфаркта миокарда, нарушения мозгового кровообращения);
– злоупотребление или зависимость от психоактивных веществ;
– хронический алкоголизм, лекарственная и наркотическая зависимость;
– стойкая хроническая инсомния;
– тяжелые заболевания печени, почек;
– наличие недееспособности;
– беременность или лактация;
– непереносимость галактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции;
– гиперчувствительность и/или непереносимость любого компонента препарата;
– участие в другом клиническом исследовании в настоящее время или в предыдущие 30 дней до скрининга;
– выраженные когнитивные нарушения (выраженность по Краткой шкале оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE) ≤ 24 баллов, по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) < 18 баллов).

Проведение исследования. После подписания ДИС все пациенты проходили процедуру скрининга, включавшую сбор анамнеза и жалоб, антропометрические измерения, физикальный осмотр с оценкой жизненно важных показателей, электрокардиографию (ЭКГ), лабораторные анализы крови и мочи. В ходе скрининга пациенты отвечали на вопросы ряда специализированных шкал: HADS, HARS, HDRS, шкала оценки выраженности симптоматики (ШОВС), шкала общего клинического впечатления (Clinical Global Impression Scale, CGI), MoCA, MMSE, шкала самооценки пациентами улучшения своего состояния (по Шихану). При этом использовались валидированные русскоязычные версии шкал [25–32].

По результатам скринингового обследования осуществлялась рандомизация пациентов в две группы в соотношении 1 : 1 с помощью автоматизированной системы связи с веб-доступом (IWRS). При составлении плана рандомизации для данного исследования был применен метод блоковой рандомизации с фиксированным размером блока (n = 4). Пациенты первой группы принимали фабомотизол (группа фабомотизола) в лекарственной форме таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой (п.п.о.), торговое наименование АФОБАЗОЛ® РЕТАРД, по одной таблетке 30 мг в день (утром после еды) в течение 8 недель, пациенты второй группы — плацебо (группа плацебо) в соответствии со схемой применения исследуемого препарата.

Настоящее исследование являлось двойным слепым, что означало невозможность сообщения пациенту, врачу-исследователю и специалистам, проводящим лабораторную и инструментальную диагностику, информации о виде получаемой им терапии. Таблетки фабомотизола и плацебо не различались по внешнему виду и поставлялись в одинаковой упаковке. Раскрытие кода проводили однократно только в момент анализа данных специалистом биостатистиком.

Препараты исследования назначали в виде монотерапии, сопутствующая психофармакотерапия не допускалась (за исключением обоснованных однократных назначений снотворных средств зопиклона и золпидема в течение первых двух недель исследования). Лечение сопутствующей патологии выполняли по принятой стандартной схеме, было разрешено применение медикаментозных препаратов, не обладающих психотропной активностью.

Исследование проводили амбулаторно, наблюдение за пациентами в период терапии осуществлялось на очных визитах в клинический центр в день назначения препарата (визит 1) и спустя 2, 4 и 8 недель терапии (визиты 2, 3 и 4 соответственно). Период последующего наблюдения составлял 14 (±2) дней после завершения терапии. На каждом визите проводили сбор жалоб, физикальный осмотр, оценку жизненно важных показателей (артериальное давление, частота сердечных сокращений, температура тела), заполняли специализированные опросники (HARS, HDRS, ШОВС, CGI, MoCA, шкала самооценки пациентами улучшения своего состояния (по Шихану)), регистрировали сопутствующую терапию и нежелательные явления (НЯ). На последнем визите (через 8 недель терапии) у пациентов оценивали частоту дыхательных движений, проводили ЭКГ, клинический и биохимический анализы крови, анализ на С-реактивный белок, общий анализ мочи, оценивали комплаентность терапии. В период терапии пациент вел дневник, в котором еженедельно заполнял шкалу самооценки улучшения своего состояния (по Шихану), отмечал количество принятого исследуемого препарата и препаратов сопутствующей терапии, указывал жалобы на состояние здоровья. Спустя 2 недели после окончания терапии пациент заполнял опросник по шкале HADS.

Первичным критерием оценки эффективности служило изменение суммарного балла HARS по окончании 8-недельного периода терапии относительно исходного уровня.

Вторичные конечные точки включали динамику суммарного балла и отдельных показателей HARS на протяжении периода терапии, долю пациентов с 50%-ной редукцией значений суммарного балла HARS по окончании терапии по сравнению с данными фонового визита, изменение суммарного балла HDRS в результате 8-недельного применения исследуемого препарата или плацебо относительно исходного уровня, динамику показателей шкалы оценки выраженности симптоматики на протяжении 8-недельного применения фабомотизола и плацебо, динамику сгруппированных показателей шкалы оценки

выраженности симптоматики, отражающих клинико-фармакологические эффекты применения анксиолитиков на протяжении 8-недельного периода терапии, долю пациентов с высокими терапевтическими показателями по подшкалам «Тяжесть заболевания» (CGI-S) и «Общее улучшение» (CGI-I) шкалы CGI, доли больных с высокими терапевтическими результатами по шкале самооценки пациентами улучшения своего состояния (по Шихану). В качестве дополнительных конечных точек эффективности оценивали изменение суммарного балла HADS [уровень тревоги, уровень депрессии] в период последующего наблюдения относительно исходного уровня. Дополнительно оценивали динамику уровня нейротрофического фактора мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) во время визитов 1, 3 и 4. Содержание BDNF в крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием набора для определения BDNF (производитель Cloud-Clone Corp, код набора SEA011Hu).

Основным критерием безопасности была сравнительная частота возникновения НЯ, которую оценивали по данным жалоб пациентов, результатам лабораторных и инструментальных обследований.

В исследование включили 117 пациентов, рандомизировали 114 (32 мужчины и 82 женщины); на этапе скрининга 3 пациента отозвали информированное согласие (рис. 1). Все рандомизированные пациенты завершили исследование в соответствии с протоколом (не зарегистрировано значительных отклонений от протокола и выполнены все визиты и процедуры в рамках исследования). В связи с этим все 114 рандомизированных пациентов вошли в популяцию для анализа: в группе фабомотизола — 58 пациентов (14 мужчин и 44 женщины, возраст 39,1 ± 10,4 лет), в группе плацебо — 56 пациентов (18 мужчин и 38 женщин, возраст 39,4 ± 10,1 лет).

Статистический анализ. Расчет размера выборки выполняли по данным ранее проведенных клинических исследований фабомотизола с учетом параллельного дизайна и схемы рандомизации 1 : 1. Предполагали, что по окончании 8-недельного периода терапии ожидаемое различие в значении первичного критерия эффективности сравниваемых препаратов ε составит 5,5 балла, при стандартном отклонении $\sigma = 7$ баллов и границе превосходства $\delta = 2{,}5$ балла. Размер выборки из 136 пациентов считали достаточным для доказательства превосходства исследуемого

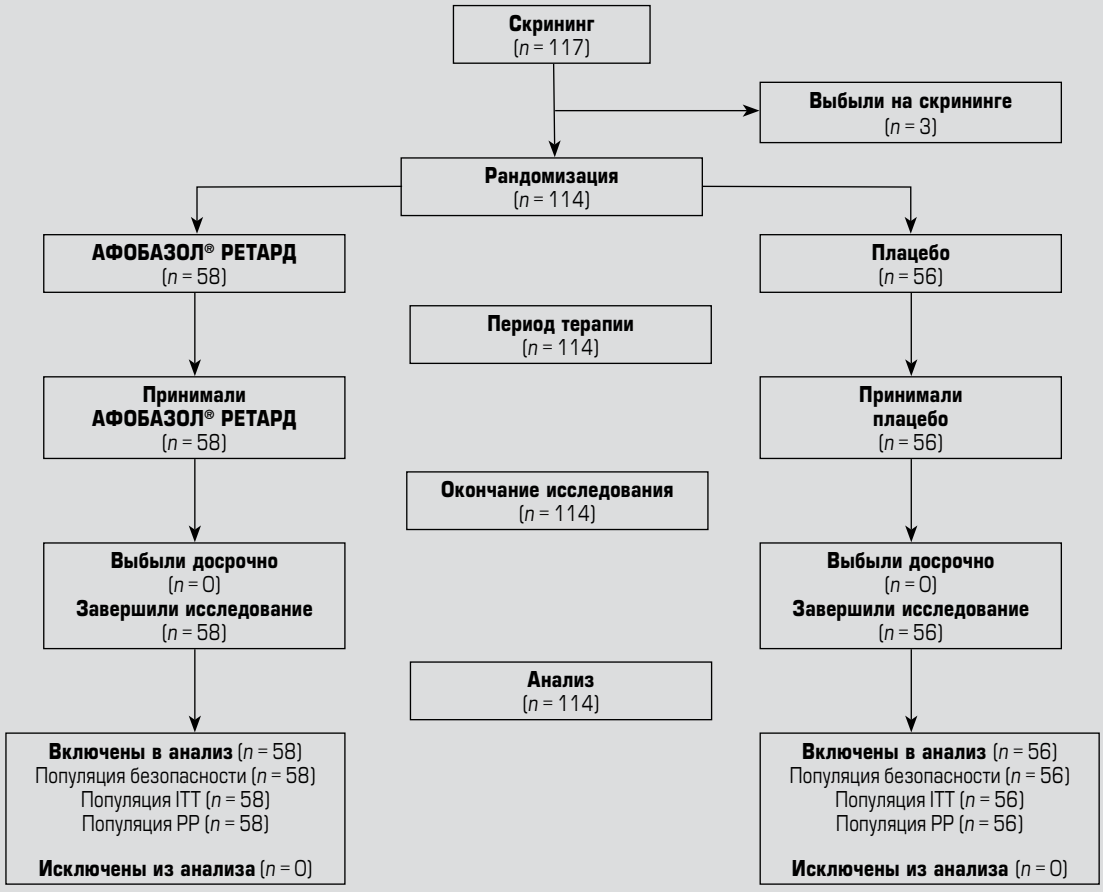


Рисунок 1. Схема распределения пациентов в ходе исследования

Figure 1. *Patient movement during the study*

Примечания. PP — Per protocol (популяция пациентов, завершивших исследование согласно протоколу); ITT — Intent to treat (популяция всех включенных пациентов).

Notes. PP — Per protocol (population of patients who completed the study according to the protocol); ITT — Intent to treat (population of all enrolled patients).

препарата по сравнению с плацебо при уровне значимости $\alpha = 0,05$ (5 %) для обеспечения мощности 80 %. В исследовании был предусмотрен промежуточный анализ после завершения терапии первыми 114 пациентами. После промежуточного анализа планировали принять решение о необходимости увеличения общего числа пациентов в исследовании или ранней остановке в связи с принятием исследуемой гипотезы.

Статистическую обработку данных проводили с использованием языка R (версии 4.2.3, RStudio, PBC, Boston). Проверку на соответствие нормальному распределению выполняли с использованием критерия Шапиро — Уилка. Для сравнения количественных данных с нормальным распределением использовали стандартные параметрические критерии: *t*-критерий Стьюдента для зависимых/независимых выборок, дисперсионный анализ (ANOVA) для повторных измерений. Для сравнения количественных данных, распределенных по закону, отличному от нормального, использовали стандартные непараметрические критерии: *U*-критерий Манна — Уитни, *T*-критерий Вилкоксона, критерий Фридмана. Частоты показателей между группами лечения сравнивали с помощью критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера.

Результаты

Группы терапии были сопоставимы по всем исходным демографическим, антропометрическим (табл. 1) и клиническим (табл. 2) характеристикам пациентов, жизненно важным параметрам, показателям ЭКГ-обследования, физикального осмотра, клинического анализа крови, общего анализа мочи, а также по большинству показателей биохимического анализа крови. Пациенты обеих групп перенесли COVID-19 легкой (41 %) или средней (59 %) степени тяжести. Медиана времени от завершения COVID-19 до включения в исследование составила 12,9 и 12,6 недель в группе фабомотизола и плацебо соответственно. Наиболее выраженными симптомами РА были тревога, повышенная раздражительность, аффективная лабильность, пониженное настроение, повышенная истощаемость (чувство слабости), расстройства засыпания. Исходные значения по шкале HARS составили 19,8 ± 1,1 баллов в группе фабомотизола и 20,2 ± 1,2 баллов в группе плацебо. Результаты заполнения пациентами шкалы HADS также свидетельствовали о наличии выраженной тревоги: уровень тревоги составил 10,3 ± 1,1 и 10,7 ± 1,5 баллов в группе фабомотизола и плацебо соответственно. В исследование были включены пациенты с депрессивной симптоматикой легкой (74 пациента, 64,9 %) и средней (35 пациентов, 30,7 %) степени тяжести по шкале HDRS. Когнитивные нарушения отсутствовали (средний суммарный балл шкалы MoCA в обеих группах соответствовал норме) или имели легкую степень (по данным шкалы MMSE).

Шкала Гамильтона для оценки тревоги (HARS). Изменение суммарного балла шкалы HARS через 8 недель терапии по сравнению с исходным уровнем в группе фабомотизола и в группе плацебо составило –8,1 ± 4,1 и –3,3 ± 3,7 баллов соответственно (рис. 2). Проверка статистической гипотезы подтвердила превосходство фабомотизола над плацебо. Разница средних значений первичного критерия эффективности между группами составила 4,8 с 95%-ным односторонним ДИ [3,6; +∞), мощность 94 %. Поскольку по результатам статистического анализа была установлена мощность ≥ 80 % и было подтверждено превосходство исследуемого препарата над плацебо

Таблица 1. Демографические и антропометрические характеристики пациентов
Table 1. *Demographic and anthropometric characteristics of patients*

Характеристика	Фабомотизол, таблетки с пролонгированным высвобождением, п.п.о. (*n* = 58)	Плацебо, таблетки п.п.о. (*n* = 56)	Сравнение значений между группами
Пол (%):			
мужской	14 (24,1 %)	18 (32,1 %)	Критерий χ^2 Пирсона
женский	44 (75,9 %)	38 (67,9 %)	*p* = 0,458
Возраст, полных лет:			
среднее ± СО	39,1 ± 10,4	39,4 ± 10,1	*U*-критерий Манна — Уитни
медиана	39,5	41	*p* = 0,916
Масса тела, кг:			
среднее ± СО	68,6 ± 12,4	72,3 ± 14,0	*U*-критерий Манна — Уитни
медиана	67,2	68,9	*p* = 0,16
Рост, см:			
среднее ± СО	168,7 ± 8,0	170,3 ± 9,1	*t*-критерий Стьюдента
медиана	167	169,5	*p* = 0,322
ИМТ, кг/м²:			
среднее ± СО	24,0 ± 3,3	24,8 ± 3,8	*U*-критерий Манна — Уитни
медиана	23,7	24	*p* = 0,341

Примечания. Среднее — среднее арифметическое, СО — стандартное отклонение.
Notes. Mean — arithmetic mean, SD — standard deviation.

Таблица 2. Исходные клинические характеристики пациентов
Table 2. *Baseline clinical characteristics of patients*

Характеристика	Фабомотизол, таблетки с пролонгированным высвобождением, п.п.о. (*n* = 58)	Плацебо, таблетки, п.п.о. (*n* = 56)	Сравнение значений между группами
Тяжесть течения COVID-19 (%): легкое среднее	 24 (41,4 %) 34 (58,6 %)	 23 (41,1 %) 33 (58,9 %)	 Точный критерий Фишера *p* = 1
Время от завершения COVID-19 до включения в исследование, недели: среднее ± СО медиана	 13,9 ± 5,1 12,9	 13,1 ± 5,0 12,6	 *U*-критерий Манна — Уитни *p* = 0,328
Суммарный балл шкалы HARS: среднее ± СО медиана	 19,8 ± 1,1 20	 20,2 ± 1,2 20	 *U*-критерий Манна — Уитни *p* = 0,065
Суммарный балл шкалы HADS, уровень тревоги: среднее ± со медиана	 10,3 ± 1,1 10	 10,7 ± 1,5 10	 *U*-критерий Манна — Уитни *p* = 0,19
Суммарный балл шкалы HADS, уровень депрессии: среднее ± СО медиана	 6,6 ± 2,0 7	 6,6 ± 2,4 6	 *t*-критерий Стьюдента *p* = 0,972
Суммарный балл шкалы HDRS среднее ± СО медиана	 11,8 ± 2,6 12	 12,2 ± 2,7 12	 *t*-критерий Стьюдента *p* = 0,473
Суммарный балл шкалы оценки выраженности симптоматики, психопатологические признаки: среднее ± СО медиана	 21,9 ± 5,5 21	 20,9 ± 4,8 20	 *U*-критерий Манна — Уитни *p* = 0,328
Суммарный балл шкалы оценки выраженности симптоматики, соматоневрологические признаки: среднее ± СО медиана	 5,2 ± 5,1 4	 4,8 ± 5,1 4	 *U*-критерий Манна — Уитни *p* = 0,582
Оценка по шкале общего клинического впечатления, тяжесть состояния (CGI-S), частота (%): 0 — не оценивалось 1 — здоров, нет признаков заболевания 2 — пограничное психическое расстройство 3 — легкое расстройство 4 — умеренно выраженное расстройство 5 — выраженное расстройство 6 — тяжелое расстройство 7 — очень тяжелое расстройство	 1 (1,7 %) 0 (0 %) 0 (0 %) 50 (86,2 %) 7 (12,1 %) 0 (0 %) 0 (0 %) 0 (0 %)	 0 (0 %) 0 (0 %) 0 (0 %) 50 (89,3 %) 6 (10,7 %) 0 (0 %) 0 (0 %) 0 (0 %)	 Точный критерий Фишера *p* = 1

Примечания. Среднее — среднее арифметическое, СО — стандартное отклонение.
Notes. Mean — arithmetic mean, SD — standard deviation.

по первичной конечной точке, клиническое исследование завершили досрочно.

Средний балл шкалы HARS в обеих группах соответствовал тревоге средней выраженности исходно и незначительной тревоге или ее отсутствию по окончании терапии через 8 недель, при этом статистически значимо лучший результат был достигнут в группе фабомотизола (табл. 3). Динамика снижения значений по сравнению с исходным уровнем наблюдалась по большему количеству показателей шкалы HARS в группе фабомотизола, чем в группе плацебо, при этом в наибольшей мере препарат продемонстрировал свой эффект через 4 и 8 недель в отношении поведения при осмотре и сердечно-сосудистых симптомов, на которые плацебо не оказало значимого влияния на всем протяжении исследования. Сравнение разницы значений между данными через 8 недель терапии и исходным уровнем показало, что в группе фабомотизола большинство симптомов по шкале HARS стали достоверно менее

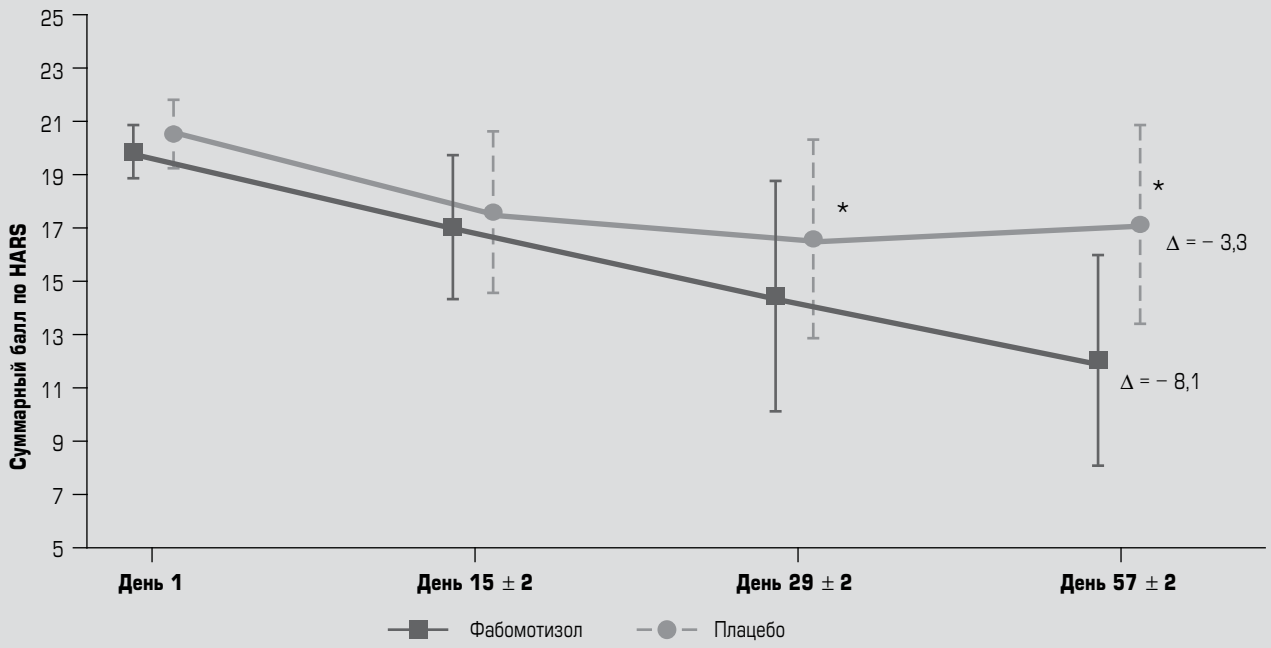


Рисунок 2. Динамика суммарного балла HARS и изменение (Δ) по окончании 8-недельного периода терапии относительно исходного уровня (первичный критерий эффективности)

Figure 2. *Dynamics of the total score of the HARS and change from baseline (Δ) at the end of the 8-week treatment (primary efficacy endpoint)*

Примечание. * — достоверность различий между группами $p < 0{,}01$.

Note. * — $p < 0.01$.

выраженными, чем в группе плацебо: тревожное настроение, напряжение, страхи, инсомния, интеллектуальные нарушения, соматические симптомы, сердечно-сосудистые симптомы, гастроинтестинальные симптомы, поведение при осмотре. Кроме того, снижение относительно исходного уровня было более выраженным в группе фабомотизола, чем в группе плацебо, уже через 4 недели применения по показателям «мочеполовые симптомы» и «напряжение». Установленное уменьшение выраженности большинства симптомов тревоги по шкале HARS отражалось и в том, что в группе фабомотизола в 4 раза больше пациентов смогли достичь 50%-го снижения суммарного балла HARS, чем в группе плацебо (17 (29,3 %) пациентов против 4 (7,1 %) соответственно).

Шкала Гамильтона для оценки депрессии (HDRS). В группе фабомотизола исходно суммарный балл HDRS составил 11,9 ± 2,5 баллов, в группе плацебо — 12,1 ± 2,5 баллов. Через 8 недель терапии (визит 4) наблюдалось статистически значимое ($p < 0{,}001$) уменьшение суммарного балла шкалы HDRS по сравнению с исходным уровнем как в группе фабомотизола (8,0 ± 3,7 баллов), так и в группе плацебо (9,3 ± 3,7). При этом уменьшение суммарного балла во время визита 4 по сравнению с исходным уровнем в группе фабомотизола было статистически значимо более выраженным, чем в группе плацебо: –3,9 ± 3,1 и –2,8 ± 3,3 соответственно ($p = 0{,}029$).

Таким образом, у пациентов в обеих группах через 8 недель наблюдалось снижение уровня депрессии по сравнению с исходным уровнем, однако статистически значимо лучший результат был достигнут в группе терапии фабомотизолом по сравнению с плацебо.

Таблица 3. Динамика суммарного балла по HARS на протяжении исследования (популяция ITT/PP)

Table 3. *Dynamics of the HARS total score over the course of the study (ITT/PP population)*

Препарат	Суммарный балл по HARS (среднее ± СО)			
	День 1	День 15 ± 2	День 29 ± 2	День 57 + 2
Фабомотизол, таблетки с пролонгированным высвобождением, п.п.о. ($n = 58$)	19,8 ± 1,0	16,8 ± 2,8 ↓ $p < 0{,}001$	14,2 ± 4,4 ↓ $p < 0{,}001$	11,7 ± 4,1 ↓ $p < 0{,}001$
Плацебо, таблетки п.п.о. ($n = 56$)	20,4 ± 1,3	17,4 ± 3,1 ↓ $p < 0{,}001$	16,4 ± 3,9 ↓ $p < 0{,}001$	17,1 ± 3,8 ↓ $p < 0{,}001$
Сравнение между группами	$p = 0{,}015$	$p = 0{,}225$	$p = 0{,}008$	$p < 0{,}001$

Примечание. ↓ — сравнение значений с исходным уровнем в день 1 (*T*-критерий Вилкоксона).

Note. ↓ — comparison of values with baseline on day 1 (Wilcoxon *T* test).

Шкала оценки выраженности симптоматики (ШОВС, составленная на основе Унифицированной системы оценки клинико-фармакологического действия психотропных препаратов у больных с пограничными нервно-психическими расстройствами и позволяющая получить объективные количественные данные о терапевтической динамике психопатологической симптоматики) [25, 33]. При анализе динамики сгруппированных показателей по психопатологическим и соматоневрологическим признакам по ШОВС статистически значимое снижение было установлено в обеих группах через 2, 4 и 8 недель терапии по сравнению с исходными данными ($p < 0,05$).

Однако после 8 недель терапии у пациентов в группе терапии фабомотизолом выраженность психопатологической симптоматики была значительно ниже, чем у пациентов, получавших плацебо. Терапия фабомотизолом приводила к статистически значимому улучшению ряда психопатологических симптомов, таких как повышенная раздражительность, локализованные витальные ощущения, гиперестезия, и соматоневрологических симптомов, таких как тошнота, тахикардия, вегетативные расстройства пароксизмального характера, на которые плацебо не влияло на всем протяжении исследования. Кроме того, в отношении следующих психопатологических показателей отмечено статистически значимо более выраженное улучшение в группе фабомотизола по сравнению с группой плацебо: повышенная раздражительность (через 4 недели), апатичность/безразличие (через 2 недели), расстройства засыпания (через 8 недель), сонливость (через 4 и 8 недель); среди соматоневрологических — потливость (через 4 недели).

CGI и шкала самооценки пациентами улучшения состояния (по Шихану). Оценку динамики состояния оценивали по изменению частоты высоких терапевтических показателей подшкалы CGI-I. Через 2 и 4 недели между группами статистически значимых различий в доле пациентов с выраженным улучшением установлено не было ($p \geq 0,05$). К моменту окончания терапии (8 недель) наблюдались статистически значимые различия между группами: в группе фабомотизола улучшения (баллы 1, 2 и 3) удалось достичь 49 (84,5 %) пациентам, в группе плацебо — 34 (60,7 %) пациентам ($p = 0,008$).

Согласно анализу данных по шкале Шихана для самооценки пациентами улучшения своего состояния, статистически значимых различий между группами на каждом из визитов в ходе терапии выявлено не было ($p \geq 0,05$). К концу терапии об улучшении своего состояния сообщили 49 (84,5 %) пациентов в группе фабомотизола и 38 (67,9 %) пациентов в группе плацебо.

Таким образом, сопоставимые пропорции пациентов в обеих группах сообщали об улучшении своего состояния. У достоверно большей доли пациентов в группе фабомотизола было отмечено общее улучшение состояния (по шкале CGI) через 8 недель терапии по сравнению с группой плацебо (84,5 % против 60,7 % соответственно).

Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS). Оценку сохранения анксиолитического и антидепрессивного действия после завершения курса терапии проводили на основании динамики уровня тревоги и депрессии, определяемого с помощью шкалы HADS, через 2 недели после завершения курса терапии, т. е. через 10 недель после его начала (визит 5).

В обеих группах отмечалось статистически значимое снижение суммарного балла уровня тревоги относительно исходного уровня ($p < 0,001$) (табл. 4). При этом между группами были установлены статистически значимые различия во время визита 5 как по суммарному баллу уровня тревоги ($p < 0,001$), так и по изменению балла при визите 5 относительно исходного уровня ($p < 0,001$) в пользу фабомотизола. Изменение относительно исходного уровня во время

Таблица 4. Изменение суммарного балла по HADS в период последующего наблюдения относительно исходного уровня (Популяция ITT/PP)

Table 4. *Change in the HADS total score from baseline to follow-up (ITT/PP population)*

Препарат	Суммарный балл по HADS (среднее ± СО)		
	Исходный уровень	Последующее наблюдение (день 70 ± 2)	Изменение относительно исходного уровня
Уровень тревоги			
фабомотизол, таблетки с пролонгированным высвобождением, п.п.о. ($n = 58$)	10,3 ± 1,1	1,7 ± 1,9 ↓ $p < 0,001$	−8,6 ± 2,2
плацебо, таблетки п.п.о. ($n = 56$)	10,7 ± 1,5	8,7 ± 2,6 ↓ $p < 0,001$	−2,0 ± 2,6
Сравнение между группами	$p = 0,19$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
Уровень депрессии:			
фабомотизол, таблетки с пролонгированным высвобождением, п.п.о. ($n = 58$)	6,6 ± 2,0	1,7 ± 1,9 ↓ $p < 0,001$	−4,9 ± 2,7
плацебо, таблетки п.п.о. ($n = 56$)	6,6 ± 2,4	7,0 ± 2,5 $p = 0,371$	0,4 ± 3,3
Сравнение между группами	$p = 0,972$	↓ $p < 0,001$	$p < 0,001$

Примечание. ↓ — сравнение значений с исходным уровнем (*T*-критерий Вилкоксона).

Note. ↓ — comparison of values with baseline (Wilcoxon *T* test).

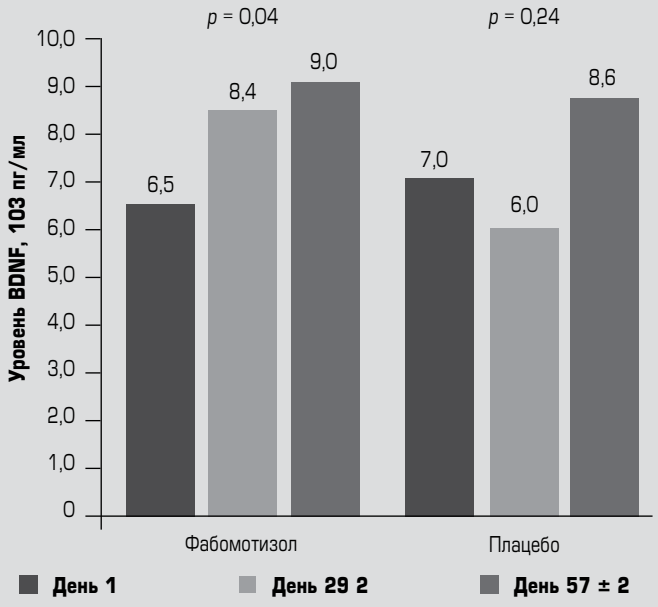


Рисунок 3. Динамика концентрации нейротрофического фактора мозга (BDNF, 103 пг/мл) в крови

Figure 3. *Dynamics of the level of brain-derived neurotrophic factor (BDNF, 103 pg/ml) in blood*

Примечание. Достоверность различий между днями терапии 1 и 57 составляет $p < 0,05$.

Note. $p < 0.05$.

визита 5 составило –8,6 ± 2,2 баллов в группе фабомотизола и –2,0 ± 2,6 баллов в группе плацебо.

Статистически значимое снижение суммарного балла уровня депрессии по шкале HADS наблюдалось только в группе фабомотизола ($p < 0,001$): исходно суммарный балл в группе фабомотизола составлял 6,6 ± 2,0 баллов, к визиту 5 он снизился до 1,7 ± 1,9 баллов (для сравнения в группе плацебо на скрининге значения составили 6,6 ± 2,4, при визите 5 — 7,0 ± 2,5 баллов) (табл. 4). Сравнение между группами показало статистически значимые различия в суммарном балле уровня депрессии при визите 5 ($p < 0,001$), а также в изменении при визите 5 относительно исходного уровня ($p < 0,001$): в группе фабомотизола такое изменение составило –4,9 ± 2,7 баллов, в группе плацебо — –0,4 ± 3,3 баллам.

Таким образом, несмотря на положительную динамику состояния в обеих группах, изменение в уровне тревоги в период последующего наблюдения было значимо более выраженным в группе фабомотизола, чем в группе плацебо, что свидетельствует о сохранении терапевтического эффекта фабомотизола после завершения терапии. Исходно в обеих группах отмечалась субклинически выраженная тревога, при этом в группе плацебо она сохранялась, а в группе фабомотизола средний балл соответствовал отсутствию выраженных симптомов тревоги в период последующего наблюдения. Снижение уровня депрессии по шкале HADS наблюдалось только в группе фабомотизола, соответственно, и изменение в период последующего наблюдения относительно исходного уровня было более выраженным в группе фабомотизола по сравнению с группой плацебо.

Маркеры нейронального повреждения. Исследование нейропротективного действия фабомотизола проводилось на основании оценки влияния на уровень маркера нейронального повреждения — BDNF в крови. Данный маркер отвечает в том числе за нейрогенез и, как результат, за защиту и восстановление нейронов, его уровень в крови снижется при повреждениях нервных клеток.

Применение фабомотизола приводило повышению уровня BDNF через 4 и 8 недель терапии (до $8,3 \times 10^3$ пг/мл и 9×10^3 пг/мл соответственно) по сравнению с исходным уровнем $6,5 \times 10^3$ пг/мл. Различия становились значимыми к 8-й неделе терапии ($p = 0,04$, критерий Уилкоксона для связных выборок), что не отмечалось в группе плацебо (рис. 3). Поскольку концентрация BDNF в крови пациентов оказалась высоковариабельным параметром (коэффициент вариации (CV) более 100 %), для анализа данных использовали непараметрический критерий для связанных выборок. Отмеченное повышение свидетельствует об усилении экспрессии нейротрофического фактора BDNF. В группе плацебо статистически значимой динамики по сравнению с исходным состоянием не наблюдалось.

Оценка безопасности. В ходе настоящего исследования было зарегистрировано 130 НЯ у 44 пациентов: 65 НЯ у 23 (39,7 %) пациентов в группе фабомотизола и 65 НЯ у 21 (37,5 %) пациента в группе плацебо. Количество пациентов с НЯ статистически значимо между группами терапии не различалось ($p = 0,965$). Зарегистрированные НЯ представляли собой в основном отклонения лабораторных и инструментальных данных (100 НЯ), нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (6 НЯ) и нервной системы (10 НЯ). В группе фабомотизола 62 НЯ (95,4 %) имели легкую степень тяжести, 3 НЯ (4,6 %) — умеренную (воспаление суставов, обострение анемии, диарея). В группе плацебо все 65 НЯ были легкой степени тяжести. Связь НЯ с применением терапии оценивалась по шкале ВОЗ: вероятная — 1 НЯ, возможная — 3 НЯ, сомнительная — 114 НЯ, условная — 12 НЯ. Согласно полученным данным, не выявлено статистически значимых различий между группами по количеству пациентов, у которых были зарегистрированы НЯ с каждым из этих видов причинно-следственной связи.

В течение всего периода мониторинга лабораторных и жизненно важных показателей, параметров физикального осмотра и ЭКГ-обследования не было выявлено достоверной отрицательной динамики. Параметры физикального осмотра и жизненно важные показатели на протяжении 8-недельного периода терапии находились в пределах нормы у всех пациентов. У большинства пациентов обеих групп (51 пациент, 87,9 % в группе фабомотизола и 51 пациент, 91,1 % в группе плацебо, $p = 0,81$) по окончании терапии фиксировались нормальные показатели ЭКГ. Средние значения показателей клинического анализа крови, общего анализа мочи и большинства биохимических параметров крови на протяжении исследования не различались между исследуемыми группами.

Обсуждение

Постковидное состояние обладает уникальным патогенезом и характеризуется специфическим поражением нервной системы, у ряда пациентов отмечаются характерные изменения структур головного мозга [34]. В связи с этим возможность применения известных препаратов в лечении психоневрологических проявлений после перенесенной коронавирусной инфекции не является очевидной.

Лечение тревоги, депрессии и других психоневрологических нарушений, возникающих после перенесенной коронавирусной инфекции, может быть затруднено в связи с тем, что в основе их патогенеза лежит не только нозогенная реакция на перенесенное заболевание, но и повреждающее действие вируса SARS-CoV-2 на нейроны головного мозга, а также комплекс патофизиологических нарушений, происходящих при COVID-19 в центральной нервной системе, в совокупности приводящих к нарушению структур и функций нервных клеток. Поэтому применение противотревожных и антидепрессивных препаратов может быть недостаточно эффективным и/или даже может усугублять имеющиеся нарушения работы внутренних органов и систем ослабленного после COVID-19 организма. Кроме того, эффективность противотревожных и антидепрессивных препаратов изучается отдельно для каждого вида тревожных и депрессивных расстройств (например, ПТСР, тревожно-депрессивное расстройство, обсессивно-компульсивный синдром, генерализованное тревожное расстройство, паническое расстройство и т. д.), поскольку при разной структуре психоэмоциональных нарушений, несмотря на схожесть симптоматики, эффективность препаратов этих групп может сильно различаться. Как следствие, эффективность применения психотропных препаратов у пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции требует отдельного клинического изучения.

На данный момент в литературе представлены результаты изучения некоторых анксиолитиков у пациентов с повышенной тревожностью, возникшей после перенесенной острой коронавирусной инфекции. Показано, что их применение приводило к достоверному снижению уровня тревоги по шкале тревоги Гамильтона, однако исследования имели открытый проспективный дизайн, поэтому отсутствие группы контроля не позволяет объективно оценить эффективность препаратов. Кроме того, влияние этих лекарственных препаратов на повышенный уровень депрессии (с использованием специализированных шкал) и широкий спектр психоневрологических симптомов не изучалось [35, 36].

Как видно из представленных данных, использование фабомотизола у пациентов с РА, возникшими после перенесенной коронавирусной инфекции, приводит к значительному уменьшению уровня тревоги и депрессии, а также выраженности психоневрологических нарушений — как психопатологических (повышенная раздражительность, апатичность, безразличие, локализованные витальные ощущения, гиперестезия, расстройства засыпания, сонливость), так и соматоневрологических (тошнота, тахикардия, вегетативные расстройства пароксизмального характера, потливость). Повышение содержания в крови BDNF на фоне проводимой терапии свидетельствует о реализации нейропротекторного действия препарата и позволяет предположить, что оно вносит свой вклад в противотревожный и антидепрессивный эффекты фабомотизола у пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции. BDNF относится к семейству нейротрофинов, играющих важную роль в функционировании нервной системы, он регулирует нейрогенез, участвует в процессе развития, выживания и поддержания активности нейронов, а также в механизмах нейрональной пластичности. Уровень BDNF снижается при повреждениях головного мозга различного генеза, а повышение его содержания способствует восстановлению нарушенных функций. Кроме того, было установлено, что снижение уровня BDNF в крови повышает риск развития расстройств аутистического спектра, синдрома дефицита внимания и гиперактивности, ПТСР и биполярного расстройства [37–41]. В экспериментальных исследованиях было показано позитивное влияние фабомотизола на экспрессию BDNF: на моделях оксидативного стресса и глутаматной токсичности фабомотизол предотвращал снижение содержания BDNF в различных структурах мозга экспериментальных животных, а в культуре гиппокампальных нейронов линии HT-22 увеличивал содержание BDNF и фактора роста нервов (nerve growth factor, NGF) [42–44]. Однако влияние фабомотизола на маркеры нейронального повреждения в клинической практике у пациентов с психоэмоциональными нарушениями ранее не изучалось.

Ограничениями данного исследования были общие ограничения, свойственные большинству плацебо-контролируемых клинических исследований, а именно невозможность включения широкого круга пациентов с сопутствующими заболеваниями, а также отсутствие валидированных «жестких» конечных точек, а использование психометрических шкал как единственного инструмента оценки эффективности терапии. Отдельно отметим, что исследование было проведено в трех разных центрах, в каждом из которых отдельный врач-исследователь проводил оценку психометрических шкал.

Заключение

Результаты исследования свидетельствуют о клинической эффективности применения фабомотизола в ретардированной форме у пациентов с РА после перенесенной коронавирусной инфекции. Применение фабомотизола в дозе 30 мг 1 раз в сутки в течение 8 недель снижает уровень тревоги и депрессии, способствует уменьшению выраженности психопатологической симптоматики и общему улучшению состояния пациентов с РА после перенесенного заболевания COVID-19. Терапевтические эффекты препарата обусловлены в том числе нейропротекторным действием, обеспечивающим повышение содержания BDNF. Профиль безопасности фабомотизола

является благоприятным и сопоставимым с профилем безопасности плацебо.

С учетом продолжающейся циркуляции вирусов новой коронавирусной инфекции и регулярных подъемов заболеваемости в долгосрочной перспективе представляется целесообразным периодически проводить курсы терапии возникающих психоэмоциональных нарушений, особенно в группах высокого риска осложненного течения COVID-19. Кроме того, отдельный интерес представляют пациенты с астеническими и тревожно-депрессивными состояниями, возникающими после других перенесенных ОРВИ и гриппа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jafri M.R., Zaheer A., Fatima S. et al. Mental health status of COVID-19 survivors: a cross sectional study // Virol J. – 2022. – Vol. 19 (1). – Art. 3. – https://doi.org/10.1186/s12985-021-01729-3
2. Picone P., Sanfilippo T., Guggino R. et al. Neurological consequences, mental health, physical care, and appropriate nutrition in long-COVID-19 // Cell Mol Neurobiol. – 2023. – Vol. 43 (5). – Pp. 1685–1695. – https://doi.org/10.1007/s10571-022-01281-w
3. Евсютина Ю.В., Данилов А.Б., Филатова Е.Г., Симонова А.В. Клинические и нейропсихологические особенности продолжающегося симптоматического COVID-19 и постковидного синдрома // РМЖ. – 2024. – № 4. – С. 30–35. – URL: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/ (дата обращения 10.09.2024).
4. Петрова Н.Н., Кудряшов А.В., Матвиевская О.В. и др. Депрессивные состояния в структуре постковидного синдрома: особенности и терапия // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2022. – Т. 56 (1). – С. 16–24. – https://doi.org/10.31363/2313-7053-2022-56-1-16-24
5. Мосолов С.Н. Длительные психические нарушения после перенесенной острой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 // Современная терапия психических расстройств. – 2021. – № 3. – С. 2–23. – https://doi.org/10.21265/PSYPH.2021.31.25.001
6. Мосолов С.Н. Проблемы психического здоровья в условиях пандемии COVID-19 // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2020. – Т. 120 (5). – С. 156–164. – https://doi.org/10.17116/jnevro2020120051156
7. Клиническое определение случая состояния после COVID-19 методом Дельфийского консенсуса 6 октября 2021 г. Ссылка активна на 10.09.2024. – URL: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/345824/WHO-2019-nCoV-Post-COVID-19-condition-Clinical-case-definition-2021.1-rus.pdf (дата обращения 10.09.2024).
8. Международная классификация болезней 11 пересмотра (МКБ-11). – URL: https://icd.who.int/browse/2024-01/mms/ru#2024855916 (дата обращения 10.09.2024).
9. Kubota T., Kuroda N., Sone D. Neuropsychiatric aspects of long COVID: A comprehensive review // Psychiatry Clin Neurosci. – 2023. – Vol. 77 (2). – Pp. 84–93. – https://doi.org/10.1111/pcn.13508
10. Левин О.С., Вацилин В.В., Пикия С. и др. Лечение и реабилитация больных с неврологическими нарушениями после перенесенного COVID-19. Резолюция Международного форума экспертов // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2023. – Т. 123 (2). – С. 44–51. – https://doi.org/10.17116/jnevro202312302144
11. Lopez-Leon S., Wegman-Ostrosky T., Perelman C. et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: A systematic review and meta-analysis // Sci Rep. – 2021. – Vol. 11 (1). – Art. 16144. – https://doi.org/10.1038/s41598-021-95565-8
12. Deng J., Zhou F., Hou W. et al. The prevalence of depression, anxiety, and sleep disturbances in COVID-19 patients: A meta-analysis // Ann N Y Acad Sci. – 2021. – Vol. 1486 (1). – Pp. 90–111. – https://doi.org/10.1111/nyas.14506
13. Rogers J.P., Chesney E., Oliver D. et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic // Lancet Psychiatry. – 2020. – Vol. 7 (7). – Pp. 611–627. – https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30203-0
14. Немкова С.А. Современные принципы лечения постинфекционных астенических состояний у детей // РМЖ. – 2016. – № 6. – С. 368–372. – URL: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Sovremennye_principy_lecheniya_postinfekcionnyhastenicheskih_sostoyaniy_u_detey/ (дата обращения 10.09.2024).
15. Pattanaik A., Bhandarkar B.S., Lodha L., Marate S. SARS-CoV-2 and the nervous system: current perspectives // Arch Virol. – 2023. – Vol. 168 (6). – Art. 171. – https://doi.org/10.1007/s00705-023-05801-x
16. Theoharides T.C., Kempuraj D. Role of SARS-CoV-2 Spike-Protein-Induced Activation of Microglia and Mast Cells in the Pathogenesis of Neuro-COVID // Cells. – 2023. – Vol. 12 (5). – Art. 688. – https://doi.org/10.3390/cells12050688
17. Iglesias-Gonzalez M., Boigues M., Sanagustin D. et al. Association of serum interleukin-6 and C-reactive protein with depressive and adjustment disorders in COVID-19 inpatients // Brain Behav. Immun. Health. – 2022. – Vol. 19. – Art. 100405. – https://doi.org/10.1016/j.bbih.2021.100405
18. Zhang S., Zhang J., Wang C. et al. COVID-19 and ischemic stroke: Mechanisms of hypercoagulability (Review) // Int J Mol Med. – 2021. – Vol. 47 (3). – Art. 21. – https://doi.org/10.3892/ijmm.2021.4854
19. Adingupu D.D., Soroush A., Hansen A. et al. Brain hypoxia, neurocognitive impairment, and quality of life in people post-COVID-19 // J Neurol. – 2023. – Vol. 270 (7). – Pp. 3303–3314. – https://doi.org/10.1007/s00415-023-11767-2
20. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата АФОБАЗОЛ® РЕТАРД. Регистрационное удостоверение ЛП-№(004910)-(РГ-RU) от 19.03.2024.

REFERENCES

1. Jafri M.R., Zaheer A., Fatima S. et al. Mental health status of COVID-19 survivors: a cross sectional study // Virol J. – 2022. – Vol. 19 (1). – Art. 3. – https://doi.org/10.1186/s12985-021-01729-3
2. Picone P., Sanfilippo T., Guggino R. et al. Neurological consequences, mental health, physical care, and appropriate nutrition in long-COVID-19 // Cell Mol Neurobiol. – 2023. – Vol. 43 (5). – Pp. 1685–1695. – https://doi.org/10.1007/s10571-022-01281-w
3. Evsjutina Ju.V., Danilov A.B., Filatova E.G., Simonova A.V. Klinicheskie i nejropsihologicheskie osobennosti prodolzhajushhegosja simptomaticheskogo COVID-19 i postkovidnogo sindroma // RMZh. – 2024. – № 4. – S. 30–35. – URL: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/ (data obrashhenija 10.09.2024).
4. Petrova N.N., Kudrjashov A.V., Matvievskaja O.V. i dr. Depressivnye sostojanija v strukture postkovidnogo sindroma: osobennosti i terapija // Obozrenie psihiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M. Behtereva. – 2022. – T. 56 (1). – S. 16–24. – https://doi.org/10.31363/2313-7053-2022-56-1-16-24
5. Mosolov S.N. Dlitel'nye psihicheskie narushenija posle perenesennoj ostroj koronavirusnoj infekcii SARS-CoV-2 // Sovremennaa Terapia Psihiceskih Rasstrojstv.– 2021. – № 3. – S. 2–23. – https://doi.org/10.21265/PSYPH.2021.31.25.001
6. Mosolov S.N. Problemy psihicheskogo zdorov'ja v uslovijah pandemii COVID-19 // Zhurnal nevrologii i psihiatrii imeni S.S. Korsakova. – 2020. – T. 120 (5). – S. 156–164. – https://doi.org/10.17116/jnevro2020120051156
7. Klinicheskoe opredelenie sluchaja sostojanija posle COVID-19 metodom Del'fijskogo konsensusa 6 oktjabrja 2021 g. Ssylka aktivna na 10.09.2024. – URL: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/345824/WHO-2019-nCoV-Post-COVID-19-condition-Clinical-case-definition-2021.1-rus.pdf (data obrashhenija 10.09.2024).
8. Mezhdunarodnaja klassifikacija boleznej 11 peresmotra (MKB-11). – URL: https://icd.who.int/browse/2024-01/mms/ru#2024855916 (data obrashhenija 10.09.2024).
9. Kubota T., Kuroda N., Sone D. Neuropsychiatric aspects of long COVID: A comprehensive review // Psychiatry Clin Neurosci. – 2023. – Vol. 77 (2). – Pp. 84–93. – https://doi.org/10.1111/pcn.13508
10. Levin O.S., Vashhilin V.V., Pikija S. i dr. Lechenie i reabilitacija bol'nyh s nevrologicheskimi narushenijami posle perenesennogo COVID-19. Rezoljucija Mezhdunarodnogo foruma jekspertov // Zhurnal nevrologii i psihiatrii imeni S.S. Korsakova. – 2023. – T. 123 (2). – S. 44–51. – https://doi.org/10.17116/jnevro202312302144
11. Lopez-Leon S., Wegman-Ostrosky T., Perelman C. et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: A systematic review and meta-analysis // Sci Rep. – 2021. – Vol. 11 (1). – Art. 16144. – https://doi.org/10.1038/s41598-021-95565-8
12. Deng J., Zhou F., Hou W. et al. The prevalence of depression, anxiety, and sleep disturbances in COVID-19 patients: A meta-analysis // Ann N Y Acad Sci. – 2021. – Vol. 1486 (1). – Pp. 90–111. – https://doi.org/10.1111/nyas.14506
13. Rogers J.P., Chesney E., Oliver D. et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic // Lancet Psychiatry. – 2020. – Vol. 7 (7). – Pp. 611–627. – https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30203-0
14. Nemkova S.A. Sovremennye principy lechenija postinfekcionnyh astenicheskih sostojanij u detej // RMZh. – 2016. – № 6. – S. 368–372. – URL: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Sovremennye_principy_lecheniya_postinfekcionnyhastenicheskih_sostoyaniy_u_detey/ (data obrashhenija 10.09.2024).
15. Pattanaik A., Bhandarkar B.S., Lodha L., Marate S. SARS-CoV-2 and the nervous system: current perspectives // Arch Virol. – 2023. – Vol. 168 (6). – Art. 171. – https://doi.org/10.1007/s00705-023-05801-x
16. Theoharides T.C., Kempuraj D. Role of SARS-CoV-2 Spike-Protein-Induced Activation of Microglia and Mast Cells in the Pathogenesis of Neuro-COVID // Cells. – 2023. – Vol. 12 (5). – Art. 688. – https://doi.org/10.3390/cells12050688
17. Iglesias-Gonzalez M., Boigues M., Sanagustin D. et al. Association of serum interleukin-6 and C-reactive protein with depressive and adjustment disorders in COVID-19 inpatients // Brain Behav. Immun. Health. – 2022. – Vol. 19. – Art. 100405. – https://doi.org/10.1016/j.bbih.2021.100405
18. Zhang S., Zhang J., Wang C. et al. COVID-19 and ischemic stroke: Mechanisms of hypercoagulability (Review) // Int J Mol Med. – 2021. – Vol. 47 (3). – Art. 21. – https://doi.org/10.3892/ijmm.2021.4854
19. Adingupu D.D., Soroush A., Hansen A. et al. Brain hypoxia, neurocognitive impairment, and quality of life in people post-COVID-19 // J Neurol. – 2023. – Vol. 270 (7). – Pp. 3303–3314. – https://doi.org/10.1007/s00415-023-11767-2
20. Instrukcija po medicinskomu primeneniju lekarstvennogo preparata AFOBAZOL® RETARD. Registracionnoe udostoverenie LP-№(004910)-(RG-RU) ot 19.03.2024.

21. Сюняков Т.С., Незнамов Г.Г. Оценка терапевтической эффективности и безопасности селективного анксиолитика Афобазола при генерализованном тревожном расстройстве и расстройствах адаптации: результаты многоцентрового рандомизированного сравнительного с диазепамом исследования // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88 (8). – С. 73–86. – https://doi.org/10.17116/terarkh201688873-86
22. Сюняков Т.С., Дорофеева О.А., Середенин С.Б. Результаты сравнительного исследования терапевтической эквивалентности фабомотизола в лекарственной форме с немедленным и замедленным высвобождением // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2021. – № 1. – С. 4–10.
23. Разумная Ф.Г., Камилов Ф.Х., Капулер О.М., Муфазалова Н.А. К фармакологии афобазола // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 7–4. – С. 848–855.
24. Середенин С.Б., Воронин М.В. Нейрорецепторные механизмы действия афобазола // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2009. – Т. 72 (1). – С. 3–11.
25. Александровский Ю.А., Руденко Г.М., Незнамов Г.Г. и др. Унифицированная система оценки клинико-фармакологического действия психотропных препаратов у больных с пограничными нервно-психическими расстройствами. – М.: Министерство здравоохранения СССР, 1984. – 69 с.
26. Кукшина А.А., Котельникова А.В., Рассулова М.А., Дайлидович В.С. Исследование психометрических свойств «Госпитальной шкалы тревоги и депрессии» (HADS), рекомендованной для врачей общесоматической практики, на выборке пациентов с нарушением двигательных функций // Клиническая и специальная психология. – 2023. – Т. 12. – № 2. – С. 1–24. – https://doi.org/10.17759/cpse.2023120201
27. Смулевич А.Б. Депрессии в общей медицине: Руководство для врачей. – М.: МИА, 2007. – 252 с.
28. Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста. Клинические рекомендации МЗ РФ. – 2024. – https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/617_5
29. Котельникова А.В., Погонченкова И.В., Костенко Е.В. и др. Психометрическая апробация скрининговых методик диагностики когнитивного статуса на выборке пациентов, перенесших ишемический инсульт // Вестник восстановительной медицины. – 2023. – Т. 22 (2). – С. 32–41. – https://doi.org/10.38025/2078-1962-2023-22-2-32-41
30. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician // J Psychiatr Res. – 1975. – Vol. 12. – Pp. 189–198.
31. Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bédirian V. et al. Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment // J Am Geriatr Soc. – 2005. – Vol. 53. – Pp. 695–699.
32. Старческая астения. Клинические рекомендации МЗ РФ. – 2024. – https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/613_2
33. Дорофеева О.А., Метлина М.В., Сюняков С.А., Незнамов Г.Г. Влияние анксиолитика афобазола на качество жизни больных с тревожными расстройствами // Качественная клиническая практика. – 2016. – № 2. – С. 57–63.
34. Heine J., Schwichtenberg K., Hartung T.J. et al. Structural brain changes in patients with post-COVID fatigue: A prospective observational study // EClinical Medicine. – 2023. – Vol. 58. – Art. 101874. – https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.101874
35. Попова В.Б., Антонова Е.А., Хлябова П.М. и др. Эффективность и безопасность нового препарата Авиандр в лечении тревоги у пациентов с расстройством адаптации после перенесенной острой коронавирусной инфекции // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2024. – Т. 124 (7). – С. 131–138.
36. Александрова Е.А., Паршина Е.В., Бородачева И.В. и др. Возможности дневных анксиолитиков в коррекции остаточных неврологических проявлений COVID-19 // Медицинский совет. – 2021. – № 12. – С. 50–60. – https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-50-60
37. Skogstrand K., Hagen C.M., Borbye-Lorenzen N. et al. Reduced neonatal brain-derived neurotrophic factor is associated with autism spectrum disorders // Transl Psychiatry. – 2019. – Vol. 9 (1). – Art. 252. – https://doi.org/10.1038/s41398-019-0587-2
38. Zhang J., Luo W., Li Q. et al. Peripheral brain-derived neurotrophic factor in attention-deficit/hyperactivity disorder: A comprehensive systematic review and meta-analysis // J. Affect. Disord. – 2018. – Vol. 227. – Pp. 298–304. – https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.11.012
39. Aksu S., Unlu G., Kardesler A.C. et al. Altered levels of brain-derived neurotrophic factor, proBDNF and tissue plasminogen activator in children with posttraumatic stress disorder // Psychiatry Res. – 2018. – Vol. 268. – Pp. 478–483. – https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.07.013
40. Baykara B., Koc D., Resmi H. et al. Brain-derived neurotrophic factor in bipolar disorder: Associations with age at onset and illness duration // Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. – 2021. – Vol. 108. – Art. 110075. – https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110075
41. Сутормина Н.В. Роль нейротрофического фактора мозга (BDNF) в физической активности (обзор) // Комплексные исследования детства. – 2022. – Т. 4 (2). – С. 124–133. – https://doi.org/10.33910/2687-0223- 2022-4-2-124-133
42. Антипова Т.А., Сапожникова Д.С., Бахтина Л.Ю., Середенин С.Б. Селективный анксиолитик Афобазол увеличивает содержание BDNF и NGF в культуре гиппокампальных нейронов линии НТ-22 // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2009. – Т. 72 (1). – С. 12–14.
43. Середенин С.Б., Мелкумян Д.С., Вальдман Е.А. и др. Влияние афобазола на содержание BDNF в структурах мозга инбредных мышей с различным фенотипом эмоционально-стрессовой реакции // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2006. – № 3. – С. 6–9.
44. Мирзоян Р.С., Баласанян М.Г., Топчян А.В. и др. Цереброваскулярные, нейропротекторные и антиаритмические свойства анксиолитика афобазола // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2022. – Т. 16 (3). – С. 65–73.

21. Sjunjakov T.S., Neznamov G.G. Ocenka terapevticheskoj jeffektivnosti i bezopasnosti selektivnogo anksiolitika Afobazola pri generalizovannom trevozhnom rasstrojstve i rasstrojstvah adaptacii: rezul'taty mnogocentrovogo randomizirovannogo sravnitel'nogo s diazepamom issledovanija // Terapevticheskij arhiv. – 2016. – T. 88 (8). – S. 73–86. – https://doi.org/10.17116/terarkh201688873-86
22. Sjunjakov T.S., Dorofeeva O.A., Seredenin S.B. Rezul'taty sravnitel'nogo issledovanija terapevticheskoj jekvivalentnosti fabomotizola v lekarstvennoj forme s nemedlennym i zamedlennym vysvobozhdeniem // Psihiatrija i psihofarmakoterapija. – 2021. – № 1. – S. 4–10.
23. Razumnaja F.G., Kamilov F.H., Kapuler O.M., Mufazalova N.A. K farmakologii afobazola // Fundamental'nye issledovanija. – 2014. – № 7–4. – S. 848–855.
24. Seredenin S.B., Voronin M.V. Nejroreceptornye mehanizmy dejstvija afobazola // Jeksperimental'naja i klinicheskaja farmakologija. – 2009. – T. 72 (1). – S. 3–11.
25. Aleksandrovskij Ju.A., Rudenko G.M., Neznamov G.G. i dr. Unificirovannaja sistema ocenki kliniko-farmakologicheskogo dejstvija psihotropnyh preparatov u bol'nyh s pogranichnymi nervno-psihicheskimi rasstrojstvami. – M.: Ministerstvo zdravoohranenija SSSR, 1984. – 69 s.
26. Kukshina A.A., Kotel'nikova A.V., Rassulova M.A., Dajlidovich V.S. Issledovanie psihometricheskih svojstv «Gospital'noj shkaly trevogi i depressii» (HADS), rekomendovannoj dlja vrachej obshhesomaticheskoj praktiki, na vyborke pacientov s narusheniem dvigatel'nyh funkcij // Klinicheskaja i special'naja psihologija. – 2023. – T. 12. – № 2. – S. 1–24. – https://doi.org/10.17759/cpse.2023120201
27. Smulevich A.B. Depressii v obshhej medicine: Rukovodstvo dlja vrachej. – M.: MIA, 2007. – 252 s.
28. Kognitivnye rasstrojstva u lic pozhilogo i starcheskogo vozrasta. Klinicheskie rekomendacii MZ RF. – 2024. – https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/617_5
29. Kotel'nikova A.V., Pogonchenkova I.V., Kostenko E.V. i dr. Psihometricheskaja aprobacija skriningovyh metodik diagnostiki kognitivnogo statusa na vyborke pacientov, perenesshih ishemicheskij insul't // Vestnik vosstanovitel'noj mediciny. – 2023. – T. 22 (2). – S. 32–41. – https://doi.org/10.38025/2078-1962-2023-22-2-32-41
30. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician // J Psychiatr Res. – 1975. – Vol. 12. – Pp. 189–198.
31. Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bédirian V. et al. Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment // J Am Geriatr Soc. – 2005. – Vol. 53. – Pp. 695–699.
32. Starcheskaja astenija. Klinicheskie rekomendacii MZ RF. – 2024. – https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/613_2
33. Dorofeeva O.A., Metlina M.V., Sjunjakov S.A., Neznamov G.G. Vlijanie anksiolitika afobazola na kachestvo zhizni bol'nyh s trevozhnymi rasstrojstvami // Kachestvennaja klinicheskaja praktika. – 2016. – № 2. – S. 57–63.
34. Heine J., Schwichtenberg K., Hartung T.J. et al. Structural brain changes in patients with post-COVID fatigue: A prospective observational study // EClinical Medicine. – 2023. – Vol. 58. – Art. 101874. – https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.101874
35. Popova V.B., Antonova E.A., Hljabova P.M. i dr. Jeffektivnost' i bezopasnost' novogo preparata Aviandr v lechenii trevogi u pacientov s rasstrojstvom adaptacii posle perenesennoj ostroj koronavirusnoj infekcii // Zhurnal nevrologii i psihiatrii imeni S.S. Korsakova. – 2024. – T. 124 (7). – S. 131–138.
36. Aleksandrova E.A., Parshina E.V., Borodacheva I.V. i dr. Vozmozhnosti dnevnyh anksiolitikov v korrekcii ostatochnyh nevrologicheskih projavlenij COVID-19 // Medicinskij sovet. – 2021. – № 12. – S. 50–60. – https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-50-60
37. Skogstrand K., Hagen C.M., Borbye-Lorenzen N. et al. Reduced neonatal brain-derived neurotrophic factor is associated with autism spectrum disorders // Transl Psychiatry. – 2019. – Vol. 9 (1). – Art. 252. – https://doi.org/10.1038/s41398-019-0587-2
38. Zhang J., Luo W., Li Q. et al. Peripheral brain-derived neurotrophic factor in attention-deficit/hyperactivity disorder: A comprehensive systematic review and meta-analysis // J. Affect. Disord. – 2018. – Vol. 227. – Pp. 298–304. – https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.11.012
39. Aksu S., Unlu G., Kardesler A.C. et al. Altered levels of brain-derived neurotrophic factor, proBDNF and tissue plasminogen activator in children with posttraumatic stress disorder // Psychiatry Res. – 2018. – Vol. 268. – Pp. 478–483. – https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.07.013
40. Baykara B., Koc D., Resmi H. et al. Brain-derived neurotrophic factor in bipolar disorder: Associations with age at onset and illness duration // Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. – 2021. – Vol. 108. – Art. 110075. – https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110075
41. Sutormina N.V. Rol' nejrotroficheskogo faktora mozga (BDNF) v fizicheskoj aktivnosti (obzor) // Kompleksnye issledovanija detstva. – 2022. – T. 4 (2). – S. 124–133. – https://doi.org/10.33910/2687-0223- 2022-4-2-124-133
42. Antipova T.A., Sapozhnikova D.S., Bahtina L.Ju., Seredenin S.B. Selektivnyj anksiolitik Afobazol uvelichivaet soderzhanie BDNF i NGF v kul'ture gippokampal'nyh nejronov linii HT-22 // Jeksperimental'naja i klinicheskaja farmakologija. – 2009. – T. 72 (1). – S. 12–14.
43. Seredenin S.B., Melkumjan D.S., Val'dman E.A. i dr. Vlijanie afobazola na soderzhanie BDNF v strukturah mozga inbrednyh myshej s razlichnym fenotipom jemocional'no-stressovoj reakcii // Jeksperimental'naja i klinicheskaja farmakologija. – 2006. – № 3. – S. 6–9.
44. Mirzojan R.S., Balasanjan M.G., Topchjan A.V. i dr. Cerebrovaskuljarnye, nejroprotektornye i antiaritmicheskie svojstva anksiolitika afobazola // Annaly klinicheskoj i jeksperimental'noj nevrologii. – 2022. – T. 16 (3). – S. 65–73.

Современная терапия психических расстройств. — 2025. — № 1. — С. 24–32.
DOI: 10.48612/psyph/p3n7-t14h-zdea

Противовоспалительная терапия биполярного аффективного расстройства: текущий уровень доказательств

А.А. Касьянова[1], О.В. Лиманкин[1, 2, 3], Н.Н. Петрова[1]

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

[2] *СПб ГБУЗ «Больница имени П.П. Кащенко», Санкт-Петербург, Россия*

[3] *ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия*

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что иммунная дисфункция служит одной из ключевых причин возникновения и прогрессирования биполярного аффективного расстройства (БАР). Проведено множество исследований, оценивающих эффективность противовоспалительных средств при лечении БАР. Целью данного описательного обзора стало обобщение имеющихся систематических обзоров и метаанализов, посвященных оценке эффективности противовоспалительной терапии при БАР на всех этапах заболевания.

Методы. Поиск публикаций проводился в электронных базах данных MEDLINE и Google Scholar. В списках литературы среди выявленных статей был проведен ручной поиск дополнительных релевантных исследований. Отбирались публикации, представляющие собой систематический обзор (с метаанализом или без него), в котором оценивались эффекты противовоспалительных средств в лечении любой фазы БАР. На первом этапе исследования было выявлено 704 публикации, в окончательный анализ были включены 11 публикаций. Выполнен описательный анализ отобранных источников.

Результаты. Среди изучаемых противовоспалительных средств N-ацетилцистеин был включен в 6 метаанализов, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и целекоксиб — в 5 метаанализов, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) — в 3 метаанализа, коэнзим Q10 — в 1 метаанализ, миноциклин — в 2 метаанализа, антиглюкокортикоидные препараты (метирапон, кетоконазол, мифепристон) — в 3 метаанализа. По итогу обобщения имеющихся систематических обзоров и метаанализов, оценивающих эффективность противовоспалительной терапии при БАР на всех этапах заболевания, наиболее значимый антидепрессивный эффект отмечался у N-ацетилцистеина, который использовался в качестве аугментации к стандартной терапии. У НПВП и целекоксиба отмечается умеренный антидепрессивный эффект, но данные неоднородны. Значительное снижение маниакальных симптомов наблюдалось только у пациентов, принимающих целекоксиб. Применение миноциклина и инфликсимаба не продемонстрировало достаточных результатов относительно лечения различных фаз БАР, однако у пациентов с признаками воспаления — повышенными уровнями С-реактивного белка и интерлейкина-6 — данные препараты могут быть эффективны, что требует дальнейшего изучения. Антиглюкокортикоидные препараты продемонстрировали перспективные результаты только у пациентов с высоким уровнем кортизола, поэтому их применение в клинической практике также требует дальнейших исследований. В отношении омега-3 ПНЖК и коэнзима Q10 для однозначных выводов недостаточно данных. Во всех включенных исследованиях большинство противовоспалительных препаратов, в том числе N-ацетилцистеин, НПВП, целекоксиб и миноциклин, имели благоприятный профиль переносимости, а побочные эффекты были сопоставимы с таковыми в группе плацебо.

Выводы. Представленные в систематических обзорах и метаанализах данные свидетельствуют о потенциальной эффективности некоторых противовоспалительных препаратов в лечении БАР, особенно N-ацетилцистеина и целекоксиба. Учет исходных уровней воспалительных маркеров может послужить идентификации пациентов, которые могут получить наибольшую пользу от противовоспалительной терапии. Неоднородность результатов и ограниченность данных требуют проведения дальнейших исследований высокого качества с большими выборками для подтверждения эффективности и безопасности противовоспалительных средств при лечении БАР.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: биполярное аффективное расстройство, мания, депрессия, аугментация терапии, воспаление, противовоспалительные препараты

КОНТАКТЫ: Касьянова Анастасия Александровна, aa.kasyanova@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-8467-5368
Лиманкин Олег Васильевич, limankin@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6318-7536
Петрова Наталия Николаевна, petrova_nn@mail.ru, ORCID: 0000-0003-4096-6208

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Касьянова А.А., Лиманкин О.В., Петрова Н.Н. Противовоспалительная терапия биполярного аффективного расстройства: текущий уровень доказательств // Современная терапия психических расстройств. — 2025. — № 1. — С. 24–32. — DOI: 10.48612/psyph/p3n7-t14h-zdea

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ФИНАНСИРОВАНИЕ: исследование проведено при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда № 24-25-00166.

Anti-Inflammatory Therapy for Bipolar Disorder: Current State of Evidence

A.A. Kasyanova[1], O.V. Limankin[1, 2, 3], N.N. Petrova[1]

[1] *Saint-Petersburg University, Saint Petersburg, Russia*

[2] *P.P. Kashchenko Saint Petersburg Psychiatric Hospital No. 1, Saint Petersburg, Russia*

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

SUMMARY

Relevance. Numerous studies indicate that immune dysfunction is one of the key causes of the occurrence and progression of bipolar disorder (BD). A significant number of studies have been conducted evaluating the effectiveness of anti-inflammatory drugs in the treatment of BD. The purpose of this descriptive review is to summarize the available systematic reviews and meta-analyses evaluating the effectiveness of anti-inflammatory therapy in BD at all stages of the disorder.

Methods. The search for publications was carried out in the electronic databases MEDLINE and Google Scholar. Additional relevant studies were identified through manual searches of the reference lists of selected articles. We selected publications representing a systematic review (with or without meta-analysis), which evaluated the effects of anti-inflammatory drugs in the treatment of any phase of BD. At the first stage of the study, 704 publications were identified, and 11 publications were included in the final analysis. A descriptive analysis of the selected sources has been performed.

Results. Among the studied anti-inflammatory drugs, N-acetylcysteine was included in six meta-analyses, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and celecoxib in five meta-analyses, omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs) in three meta-analyses, coenzyme Q10 in one meta-analysis, minocycline in two meta-analyses, and antiglucocorticoid drugs (methirapone, ketoconazole, mifepristone) in three meta-analyses. As a result of the generalization of available systematic reviews and meta-analyses evaluating the effectiveness of anti-inflammatory therapy in BD at all stages of the disease, the most significant antidepressant effect was observed in N-acetylcysteine, which was used as an augmentation to standard therapy. NSAIDs and celecoxib have a moderate antidepressant effect, but the data are heterogeneous. A significant reduction in manic symptoms was observed only in celecoxib. The use of minocycline and infliximab has not demonstrated sufficient results regarding the treatment of various phases of BD, however, in patients with signs of inflammation — elevated levels of C-reactive protein and IL-6 — these drugs may be effective, warranting further investigation. Antiglucocorticoid drugs have shown promising results only in patients with high cortisol levels, so their use in clinical practice also requires further research. Current data is insufficient to draw definitive conclusions regarding the effectiveness of omega-3 PUFAs and coenzyme Q10. In all included studies, most anti-inflammatory drugs, including N-acetylcysteine, NSAIDs, celecoxib, and minocycline, had a favorable tolerability profile, and side effects were comparable to those in the placebo group.

Conclusions. The data presented in systematic reviews and meta-analyses indicate the potential effectiveness of some anti-inflammatory drugs in the treatment of BD, especially N-acetylcysteine and celecoxib. Taking into account baseline levels of inflammatory markers can serve to identify patients who can benefit most from anti-inflammatory therapy. The heterogeneity of the results and the limited data require further high-quality studies with large samples to confirm the effectiveness and safety of anti-inflammatory drugs in the treatment of BD.

KEYWORDS: bipolar disorder, mania, depression, treatment augmentation, inflammation, anti-inflammatory drugs.

CONTACTS: Kasyanova Anastasia Aleksandrovna, aa.kasyanova@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-8467-5368
Limankin Oleg Vasilevich, limankin@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6318-7536
Petrova Nataliia Nikolaevna, petrova_nn@mail.ru, ORCID: 0000-0003-4096-6208

CITATION: Kasyanova A.A., Limankin O.V., Petrova N.N. Anti-inflammatory therapy for bipolar disorder: current state of evidence // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. — 2025. — No. 1. — Pp. 24–32. — DOI: 10.48612/psyph/p3n7-t14h-zdea [in Russian].

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

FUNDING: the study was supported by the Russian Science Foundation grant No. 24-25-00166.

Введение

Биполярное аффективное расстройство (БАР) связано с высокой частотой фармакологической резистентности и частыми рецидивами [1–3]. Для улучшения результатов лечения важно определить новые мишени, связанные с патофизиологией БАР. За последнее десятилетие многочисленные данные продемонстрировали, что иммунная дисфункция играет одну из ключевых ролей в возникновении и прогрессировании БАР у значительной подгруппы пациентов [4]. Первоначально воспалительную гипотезу БАР предложили D.F. Horrobin и J. Lieb в 1981 г., предположив, что колебания иммунной активности могут быть причиной маниакальных и депрессивных эпизодов, аналогично провоспалительным изменениям, вызывающим эпизоды обострения рассеянного склероза и других иммунных расстройств [5]. Позже было предложено мнение, что иммунная модуляция может быть ключевым механизмом, объясняющим стабилизирующий эффект лития, применение которого продолжает оставаться одним из наиболее эффективных методов лечения БАР [6].

Иммунная гипотеза БАР получила дополнительную поддержку благодаря эпидемиологическим исследованиям, показавшим, что БАР ассоциируется с повышенной частотой сопутствующих воспалительных заболеваний, таких как рассеянный склероз, системная красная волчанка, аутоиммунный тиреоидит, ревматоидный артрит, псориаз и др. [4]. Высокий уровень коморбидности БАР и воспалительных заболеваний свидетельствует о том, что иммунная дисфункция может быть их общим патогенетическим механизмом [7].

Неоднократно было показано, что БАР связано с повышенным уровнем провоспалительных цитокинов [8–11]. Тем не менее существует мало исследований, которые бы оценивали специфические изменения уровней цитокинов в зависимости от фазы БАР [4]. Провоспалительные цитокины могут проникать через гематоэнцефалический барьер, непосредственно активируя микроглию, что приводит к аберрантному нейрональному апоптозу, изменению уровня моноаминов и негативному воздействию на ключевые нейронные контуры, связанные

с эмоциональной регуляцией и когнитивным функционированием [4, 12–14].

С учетом растущего числа свидетельств существования иммунной дисфункции при БАР было проведено значительное количество исследований, оценивающих эффективность противовоспалительных средств при лечении данного состояния. Цель настоящего обзора — обобщение имеющихся систематических обзоров и метаанализов, оценивающих эффективность противовоспалительной терапии при БАР на всех этапах заболевания.

Методы

Поиск публикаций проводился в июле-августе 2024 г. в электронных базах данных MEDLINE и Google Scholar без каких-либо ограничений по времени с использованием следующих ключевых слов: (*bipolar depression* OR *bipolar disorder* OR *mania* OR *hypomania* OR *mixed*) AND (*inflammation* OR *immune dysfunction* OR *anti-inflammatory* OR *non-steroidal anti-inflammatory drugs* OR *NSAIDS* OR *NAC* OR *celecoxib* OR *N-acetylcysteine* OR *omega-3 polyunsaturated fatty acids* OR *pioglitazone* OR *infliximab* OR *biologics* OR *tumor necrosis factor* OR *interleukin* OR *cytokine* OR *probiotics* OR *minocycline* OR *curcumin* OR *Coenzyme Q10 OR CoQ10*). При поиске в электронной базе данных MEDLINE дополнительно использовались фильтры «систематический обзор» и «метаанализ». В списках литературы среди выявленных статей был проведен ручной поиск дополнительных релевантных исследований. Протокол настоящего исследования в публичных источниках не регистрировали.

Критериям включения соответствовали публикации, представляющие собой систематический обзор (с метаанализом или без него), в котором оценивались эффекты противовоспалительных средств (включая средства, которые не классифицируются как противовоспалительные препараты, но, как известно, обладают значительными противовоспалительными свойствами, такие как миноциклин и пиоглитазон) в лечении любой фазы БАР. Примечательно, что в обзор были включены только препараты с подтвержденными клинически значимыми противовоспалительными эффектами, в том числе с подтвержденным влиянием на маркеры воспаления.

Критериям невключения соответствовали материалы конференций, докладов и тезисов, результаты оригинальных исследований, несистематических обзоров и обзоров предметного поля (scoping review), а также систематические обзоры и метаанализы, в которых не изучались пациенты с БАР или средства без подтвержденных клинически значимых противовоспалительных эффектов. Также в обзор не вошли статьи с полным или частичным дублированием данных от одной группы авторов (в случае частичного дублирования в обзор включали публикации с наибольшим размером выборки).

Первичный скрининг потенциально релевантных статей выполнен путем просмотра их названий и авторского резюме и предварительной оценки их на предмет соответствия критериям включения. Отобранные статьи заносили в отдельный список для ознакомления с полнотекстовыми вариантами статей. На первом этапе исследования было найдено 704 публикации. В процессе скрининга были исключены дубликаты и публикации, не соответствующие критериям включения. После прочтения текстов статей в окончательный анализ были включены 11 публикаций. Для извлечения данных использовали электронные таблицы. Из релевантных (соответствующих критериям отбора) статей извлекали следующие данные: название, авторы, год публикации, материалы и методы, основные результаты, а также основные выводы и комментарии авторов. Выполнен описательный анализ отобранных источников.

Результаты

Анализ 11 систематических обзоров и метаанализов продемонстрировал, что противовоспалительные препараты могут оказывать влияние на симптомы БАР, однако результаты исследований неоднородны (см. таблицу). Среди изучаемых противовоспалительных средств N-ацетилцистеин был включен в 6 метаанализов, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и целекоксиб — в 5 метаанализов, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) — в 3 метаанализа, коэнзим Q10 — в 1 метаанализ, миноциклин — в 2 метаанализа, антиглюкокортикоидные препараты (метирапон, кетоконазол, мифепристон) — в 3 метаанализа.

В целом наиболее убедительные данные свидетельствуют о потенциальной эффективности N-ацетилцистеина при аугментации стандартной терапии биполярной депрессии [15–17]. Тем не менее W. Zheng и соавт. (2018), изучая эффективность аугментации N-ацетилцистеином при БАР и большом депрессивном расстройстве (БДР), не выявили существенных различий между группами в отношении симптомов депрессии и мании. Авторы отметили, что N-ацетилцистеин эффективен при шизофрении, но не при БАР или БДР, и подчеркнули необходимость дальнейших высококачественных рандомизированных клинических исследований (РКИ) [18]. Что касается ацетилсалициловой кислоты или целекоксиба, то, хотя в работе Z. Ayorech и соавт. (2015) была отмечена недостаточность доказательств эффективности для данных противовоспалительных средств [17], в более новых метаанализах было показано, что НПВП и целекоксиб могут быть эффективны в качестве аугментации стандартной терапии маниакальных симптомов [16, 19, 20].

Применение миноциклина и инфликсимаба не продемонстрировало хороших результатов относительно лечения различных фаз БАР, однако у пациентов с признаками воспаления — повышенными уровнями С-реактивного белка и интерлейкина-6 — данные препараты могут быть эффективны, что требует дальнейшего изучения [21, 22]. Антиглюкокортикоидные препараты также продемонстрировали перспективные результаты только у пациентов с высоким уровнем кортизола, потому их применение в клинической практике также требует дальнейших

Таблица. Резюме по систематическим обзорам и метаанализам эффективности различных противовоспалительных препаратов для лечения БАР

Table. *Summary of systematic reviews and meta-analyses on the effectiveness of various anti-inflammatory drugs for the treatment of BD*

Авторы, год	Тип исследования	Цель	Методы	Основные результаты	Заключения
Rosenblat J.D. et al. (2016) [15]	Систематический обзор и метаанализ	Определение общего антидепрессивного эффекта противовоспалительных средств, назначаемых с целью аугментации основной терапии биполярной депрессии	Объединение данных 10 РКИ для качественного анализа, 8 РКИ (n = 312) для количественного анализа: 4 исследования омега-3 ПНЖК, 2 исследования НПВП, 1 исследование N-ацетилцистеина, 1 исследование пиоглитазона	Общий размер эффекта противовоспалительных средств: SMD = –0,40 (95%-ный ДИ: от –0,14 до –0,65, p = 0,002). Значимый антидепрессивный эффект только у N-ацетилцистеина (SMD = –0,75, 95%-ный ДИ: от –1,22 до –0,28). Не сообщалось о значительных побочных эффектах	Противовоспалительные препараты могут обладать антидепрессивным действием при биполярной депрессии, но ни одно конкретное средство (кроме N-ацетилцистеина) не может быть рекомендовано из-за незначительных суммарных эффектов
Xu H. et al. (2023) [16]	Систематический обзор и сетевой метаанализ	Оценка противовоспалительных средств в качестве аугментации лечения депрессивных и маниакальных эпизодов при БАР	Включены 29 РКИ: 9 исследований НПВП, 8 исследований N-ацетилцистеина, 5 исследований омега-3 ПНЖК, по 2 исследованиями ноциклина, пиоглитазона, по 1 исследованию эбселена, статинов, ингибиторов TNF-α, коэнзима Q10, мифепристона, мелатонина	N-ацетилцистеин превосходил плацебо по конечной точке (SMD = –0,65), частоте ответа (OR = 3,42), частоте ремиссии (OR = 4,94). НПВП эффективны в отношении частоты ремиссии (OR = 3,93) и более приемлемы. Коэнзим Q10 превосходил другие препараты по частоте ответа (OR = 18,85). Не сообщалось о значительных побочных эффектах	Противовоспалительные препараты эффективны и безопасны при лечении БАР. N-ацетилцистеин является лучшим противовоспалительным средством. Лечение НПВП и коэнзимом Q10 считается эффективным, но требуется проведение дальнейших высококачественных клинических исследований для подтверждения эффективности
Ayorech Z. et al. (2015) [17]	Систематический обзор и метаанализ	Изучение эффективности противовоспалительного лечения депрессивных и маниакальных эпизодов при БАР	Оценка 16 исследований: НПВП (n = 3), N-ацетилцистеина (n = 5), омега-3 ПНЖК (n = 8)	Значительные улучшения отмечены только при применении N-ацетилцистеина. Недостаточно доказательств эффективности ацетилсалициловой кислоты или целекоксиба. Ограниченные данные по эффективности омега-3 ПНЖК в качестве аугментации стандартного лечения БАР. Не сообщалось о значительных побочных эффектах	Убедительные доказательства в пользу применения N-ацетилцистеина при биполярной депрессии, хотя выводы ограничены небольшими размерами выборки. Данных недостаточно для рекомендации НПВП или омега-3 ПНЖК в клинической практике; требуются дальнейшие исследования
Bavaresco D.V. et al. (2019) [19]	Систематический обзор и метаанализ	Оценка потенциального эффекта аугментации целекоксибом при БАР	Включены 3 РКИ с пациентами с БАР, получавшими традиционную терапию и адъювантную терапию целекоксибом по сравнению с плацебо	Метаанализ показал значительное снижение показателей YMRS у пациентов, получавших целекоксиб. Средневзвешенная разница составила 5,54 (95%-ный ДИ: от 3,26 до –7,82); p < 0,001; I^2 = 0 %). Не сообщалось о значительных побочных эффектах	Целекоксиб может быть эффективен в отношении маниакальных симптомов, но из-за отсутствия исследований длительностью более 8 недель невозможно рекомендовать его длительное применение. Необходимы дальнейшие исследования данной стратегии аугментации

Продолжение таблицы

Авторы, год	Тип исследования	Цель	Методы	Основные результаты	Заключения
Husain MI et al. (2017) [25]	Систематический обзор и метаанализ	Определение эффективности противовоспалительных препаратов у пациентов с БДР и БАР	Объединены данные 19 РКИ для качественного анализа и 14 для метаанализа: 1 исследование ацетилсалициловой кислоты, 3 — целекоксиба, 3 — N-ацетилцистеина	Противовоспалительные препараты могут оказывать благотворное влияние на депрессивные и маниакальные симптомы. У пациентов с БАР эффект на депрессию был незначимым, но значимым на маниакальные симптомы (SMD = –0,72 (95%-ный ДИ: от –1,31 до –0,13, p = 0,02, I^2 = 46 %, p = 0,02). Не сообщалось о значительных побочных эффектах	Необходимы дальнейшие масштабные контролируемые исследования высокого качества, прежде чем давать рекомендации по рутинному клиническому применению противовоспалительных средств при лечении БАР
Panizzutti B et al. (2023) [22]	Систематический обзор и метаанализ	Оценка использования миноциклина в качестве аугментации стандартного лечения психических и неврологических заболеваний, включая БАР	Включены 2 РКИ с общим числом участников 85 человек с текущим депрессивным эпизодом в рамках БАР, получавших миноциклин по 200 мг в день в течение 6 или 12 недель	В обоих РКИ не выявлено существенного положительного влияния миноциклина на биполярную депрессию. Участники с воспалением (высокий уровень интерлейкина-6) лучше реагировали на миноциклин. Метаанализ не обнаружил существенных различий между группами по симптомам депрессии при БАР. Не сообщалось о значительных побочных эффектах	Данные о применении миноциклина при БАР ограничены. Миноциклин, по-видимому, безопасен и переносим, но требуется дальнейшее исследование его эффективности в данной популяции пациентов
Lombardo G et al. (2019) [23]	Систематический обзор и метаанализ	Изучение влияния исходного уровня кортизола на эффективность антиглюкокортикоидных препаратов у пациентов с расстройствами настроения	Включены 9 РКИ с использованием метирапона, кетоконазола или мифепристона у пациентов с БДР, БАР и БДР с психотическими симптомами	В объединённой выборке не было различий в исходных уровнях кортизола между респондентами и нереспондентами. У пациентов, получавших ингибиторы синтеза кортизола (метирапон и кетоконазол), респонденты имели значительно более высокие исходные уровни кортизола по сравнению с нереспондентами. У пациентов, получавших мифепристон, такой зависимости не наблюдалось. Не сообщалось о значительных побочных эффектах	Только пациенты с более высоким исходным уровнем кортизола получают пользу от лечения ингибиторами синтеза кортизола, что подтверждает потенциальную роль кортизола как прогностического биомаркера для такого лечения у пациентов с расстройствами настроения
Bavaresco DV et al. (2020) [21]	Систематический обзор и метаанализ	Оценка потенциального эффекта адъювантного лечения инфликсимабом при ТРД у пациентов с БАР и БДР	Включены 4 РКИ с участием пациентов с ТРД, получавших инфликсима, по сравнению с плацебо в качестве аугментации стандартной терапии	Метаанализ не выявил существенного снижения показателей HAM-D у пациентов, получавших инфликсимаб по сравнению с плацебо (средневзвешенная разница: 1,90; 95%-ный ДИ: от –1,80 до 5,60). У пациентов с высоким исходным уровнем СРБ инфликсимаб мог быть более эффективен. Отмечено снижение уровня холестерина у пациентов с высоким СРБ после инфликсимаба. Не сообщалось о значительных побочных эффектах	Инфликсимаб не показал эффективности в качестве аугментации стандартной терапии при ТРД у пациентов с БАР и БДР. Пациенты с высоким уровнем воспаления могут получать больше пользы, но необходимы дальнейшие исследования. Безопасность инфликсимаба подтверждена, существенных побочных эффектов не отмечено

Окончание таблицы

Авторы, год	Тип исследования	Цель	Методы	Основные результаты	Заключения
Gallagher P et al. (2008) [24]	Систематический обзор	Изучение эффективности и безопасности антиглюкокортикоидных препаратов при лечении пациентов с психотической и непсихотической депрессией, включая одно исследование с БАР	Включены 9 РКИ, сравнивающих антиглюкокортикоиды (мифепристон, кетоконазол, метирапон, ДГЭА) с плацебо или альтернативным лечением, включая 1 РКИ с БАР	При анализе всех исследований не было существенной разницы в общей доле респондентов. Однако среднее изменение по HAM-D было значимо в пользу лечения (WMD = −4,54, 95%-ный ДИ: от −6,78 до −2,29). В исследованиях с непсихотической депрессией был явный антидепрессивный эффект в пользу лечения (снижение HAM-D на 50 %: RR = 0,72). В исследованиях с психотической депрессией значимого эффекта не обнаружено. Не сообщалось о значительных побочных эффектах	Применение антиглюкокортикоидов в лечении расстройств настроения находится на стадии подтверждения концепции. Результаты по некоторым подтипам многообещающие и требуют дальнейшего изучения, чтобы оценить клиническую эффективность этого класса препаратов. Побочные эффекты минимальны, но необходимы дополнительные исследования для подтверждения безопасности и эффективности
Bahji A et al. (2021) [20]	Систематический обзор и сетевой метаанализ	Определение сравнительной эффективности адъювантной фармакотерапии острой биполярной депрессии	Включены 69 РКИ, в том числе по ацетилсалициловой кислоте, целекоксибу, миноциклину, N-ацетилцистеину, омега-3 жирным кислотам, пиоглитазону	Целекоксиб был более эффективен в достижении ремиссии в сравнении с плацебо (RR = 3,30; 7,80). Не сообщалось о значительных побочных эффектах	Данные о стратегиях аугментации при биполярной депрессии ограничены. По-прежнему существует потребность в дополнительных исследованиях, изучающих новые стратегии лечения биполярной депрессии
Zheng W. et al. (2018) [18]	Систематический обзор и метаанализ	Изучение эффективности и безопасности аугментации N-ацетилцистеином терапии БДР, БАР и шизофрении	Включены 6 РКИ, в том числе 2 РКИ с БАР	Не было выявлено существенных различий между группами в отношении симптомов депрессии (SMD = 0,59, 95%-ный ДИ: от 1,48 до 0,30; I^2 = 83 %, p = 0,19), согласно шкале депрессии MADRS и шкале депрессии Гамильтона, а также YMRS. Не сообщалось о значительных побочных эффектах	Аугментация N-ацетилцистеином, по-видимому, является безопасным методом лечения, которое эффективно при шизофрении, но не при БАР или БДР. Необходимы дальнейшие РКИ более высокого качества

Примечания. БАР — биполярное аффективное расстройство, БДР — большое депрессивное расстройство, ДГЭА — дегидроэпиандростерон, ДИ — доверительный интервал, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты, РКИ — рандомизированное клиническое испытание, СРБ — С-реактивный белок, ТРД — терапевтически резистентная депрессия, SMD — (standardized mean difference) стандартизированные средние различия, OR (odds ratio) — отношение шансов, RR (risk ratio) — отношение рисков, WMD (weighted mean differences) — взвешенные средние различия, TNF-α — фактор некроза опухоли альфа, HAM-D (Hamilton Depression Rating Scale) — шкала Гамильтона для оценки депрессии, MADRS (Montgomery Asberg Depression Rating Scale) — шкала Монтгомери — Асберг для оценки депрессии, YMRS (Young Mania Rating Scale) — шкала мании Янга.

исследований [23, 24]. Данные об эффективности омега-3 ПНЖК в качестве аугментации стандартной терапии БАР ограничены. Z. Ayorech и соавт. (2015) не выявили значимых улучшений при их применении [17]. В то же время H. Xu и соавт. (2023) отметили, что коэнзим Q10 превосходил другие препараты по частоте ответа, но подчеркнули необходимость проведения дальнейших высококачественных исследований для подтверждения эффективности [16].

Также отметим,, что во всех включенных исследованиях не сообщалось о возникновении серьезных нежелательных явлений, а профиль побочных эффектов был сопоставим с таковым в группе плацебо. Кроме того, ни в одном из выявленных исследований не было отмечено возникновения гипоманиакальных/маниакальных эпизодов или значительного усиления выраженности маниакальных симптомов при приеме противовоспалительных средств. Данный результат может говорить о том, что наблюдаемое снижение тяжести депрессии вряд ли являлось вторичным по отношению к индукции гипоманиакальных/маниакальных эпизодов.

Обсуждение

По итогу обобщения имеющихся систематических обзоров и метаанализов, посвященных оценке эффективности противовоспалительной терапии при БАР на всех этапах заболевания, можно сделать несколько важных наблюдений. Во-первых, наиболее значимый антидепрессивный эффект отмечался у N-ацетилцистеина (по данным исследований, SMD ≤ –0,75), который использовался в качестве аугментации к стандартной терапии. При этом размер эффекта антидепрессивного эффекта от аугментации N-ацетилцистеином сопоставим с размером антидепрессивного эффекта оланзапина (SMD = –0,52), кветиапина (SMD = –0,29), луразидона (SMD = –0,36) и оланзапина + флуоксетина (SMD = –0,45), как показал недавний метаанализ [26]. У НПВП и целекоксиба отмечается умеренный антидепрессивный эффект, но данные неоднородны. В свою очередь, у миноциклина существенного антидепрессивного эффекта не обнаружено, а у омега-3 ПНЖК для однозначных выводов недостаточно данных. Во-вторых, значительное снижение маниакальных симптомов наблюдалось только у целекоксиба (средневзвешенная разница по YMRS составила 5,54). У инфликсимаба существенного эффекта не обнаружено, но у пациентов с высоким уровнем С-реактивного белка (СРБ) может быть более эффективен. В-третьих, большинство противовоспалительных препаратов, включая N-ацетилцистеин, НПВП, целекоксиб и миноциклин, были хорошо переносимы. В-четвертых, в некоторых метаанализах отмечается высокая гетерогенность (например, I^2 = 83 % в исследовании W. Zheng et al. (2018) для N-ацетилцистеина). Это означает, что различия в дизайне исследований, размерах выборок и методах оценок затрудняют однозначные выводы. В-пятых, во всех систематических обзорах и метаанализах подчеркивается необходимость проведения дальнейших высококачественных РКИ с большими выборками для подтверждения эффективности и безопасности противовоспалительных средств при лечении БАР.

Различные по механизму противовоспалительные препараты могут оказывать различный эффект. N-ацетилцистеин (1000 мг), показавший наилучшие результаты относительно антидепрессивного эффекта, повышает системный уровень глутатиона, оказывая, таким образом, антиоксидантное и противовоспалительное действие в периферической и центральной нервной системах. Эффективность N-ацетилцистеина была выявлена у феноменологически разнообразных психических расстройств, таких как расстройства шизофренического спектра, тревожных расстройствах, употреблении психоактивных веществ и расстройствах настроения, что указывает на трансдиагностическую природу его механизмов действия [4, 18, 27]. Целекоксиб (400 мг), показавший наилучшие результаты относительно антиманиакального эффекта, оказывают свое противовоспалительное действие за счет селективного ингибирования циклооксигеназы 2, предотвращая выработку провоспалительных простагландинов. Отметим, что большинство рассматриваемых препаратов воздействуют на различные мишени помимо иммунной системы, что может способствовать стабилизации настроения. К примеру, миноциклин обладает рядом потенциальных нейропротекторных свойств, включая снижение окислительного стресса, предотвращение нарушенного апоптоза и уменьшение глутамат-индуцированной эксайтотоксичности [28]. Поэтому на данный момент неясно, насколько противовоспалительные эффекты по сравнению с влиянием на другие системы вносят вклад в стабилизацию настроения.

Несмотря на обнадеживающие исследования, показывающие потенциальную пользу противовоспалительных препаратов при лечении БАР, ни один конкретный препарат еще не имеет достаточной доказательной базы для клинической рекомендации (необходимо минимум два положительных РКИ III фазы для одобрения). Поэтому требуются дополнительные крупномасштабные и тщательно спланированные исследования. Кроме того, наибольшую эффективность эти препараты показывают у подгруппы пациентов с иммунной дисфункцией, например, с повышенными исходными маркерами воспаления. Будущие РКИ должны учитывать иммунный профиль пациентов и измерять изменения уровней воспалительных цитокинов в ходе лечения, чтобы лучше понять механизм действия этих препаратов [4].

При интерпретации результатов данного обзора следует учитывать ряд ограничений. Во-первых, поиск литературы был ограничен двумя электронными базами данных: MEDLINE и Google Scholar. Это могло привести к упущению релевантных исследований, опубликованных в других базах данных или серой литературе. Во-вторых, отсутствие временных ограничений при поиске публикаций может привести к включению более старых исследований, методологическое качество которых может не соответствовать современным стандартам. В-третьих, включенные систематические обзоры и метаанализы могли

иметь различия в критериях включения, популяциях пациентов, используемых препаратах и методах оценки, что затрудняет прямое сравнение результатов и может увеличивать гетерогенность данных. Кроме того, большинство рассмотренных исследований отмечают необходимость проведения дальнейших высококачественных рандомизированных контролируемых исследований с большими выборками для подтверждения эффективности и безопасности противовоспалительных средств при лечении БАР. Это указывает на то, что текущая доказательная база может быть ограничена недостаточным количеством исследований с высоким методологическим качеством. Наконец, возможен эффект публикационной предвзятости, когда исследования с положительными результатами имеют больше шансов быть опубликованными, чем исследования с отрицательными или нейтральными результатами. Это может влиять на общие выводы обзора и преувеличивать эффективность рассматриваемых препаратов.

Заключение

Воздействие на иммунную систему при лечении БАР имеет большие перспективы. Представленные в систематических обзорах и метаанализах данные свидетельствуют о потенциальной эффективности некоторых противовоспалительных препаратов в лечении БАР, особенно N-ацетилцистеина и целекоксиба. Однако неоднородность результатов и ограниченность данных требуют проведения дальнейших высококачественных исследований для подтверждения этих находок и разработки клинических рекомендаций. Учет исходных уровней воспалительных маркеров (например, кортизола, СРБ и IL-6) для идентификации пациентов, которые могут получить наибольшую пользу от терапии, является перспективным методом персонализации противовоспалительной терапии БАР. Результаты данного обзора следует интерпретировать с осторожностью, учитывая перечисленные ограничения, и рассматривать как ориентир для дальнейших исследований в этой области.

ЛИТЕРАТУРА

1. Carvalho A.F., Firth J., Vieta E. Bipolar disorder // N Engl J Med. – 2020. – Vol. 383 (1). – Pp. 58–66. – https://doi.org/10.1056/NEJMra1906193
2. Miura T., Noma H., Furukawa T.A. et al. Comparative efficacy and tolerability of pharmacological treatments in the maintenanчce treatment of bipolar disorder: A systematic review and network meta-analysis // Lancet Psychiatry. – 2014. – Vol. 1 (5). – Pp. 351–359. – https://doi.org/10.1016/S2215-0366(14)70314-1
3. Петрова Н.Н. Биполярное аффективное расстройство. Новые возможности тчерапии // Современная терапия психических расстройств. – 2022 – № 1 – С. 45–55. – https://doi.org/10.21265/PSYPH.2022.60.1.005
4. Rosenblat J.D. Targeting the immune system in the treatment of bipolar disorder // Psychopharmacology (Berl). – 2019. – Vol. 236 (10). – Pp. 2909–2921. – https://doi.org/10.1007/s00213-019-5175-x
5. Horrobin D.F., Lieb J. A biochemical basis for the actions of lithium on behaviour and on immunity: Relapsing and remitting disorders of inflammation and immunity such as multiple sclerosis or recurrent herpes as manic-depression of the immune system // Med Hypotheses. – 1981. – Vol. 7 (7). – Pp. 891–905. – https://doi.org/10.1016/0306-9877(81)90044-x
6. Szałach Ł.P., Lisowska K.A., Cubała W.J. et al. The immunomodulatory effect of lithium as a mechanism of action in bipolar disorder // Front Neurosci. – 2023. – Vol. 17. – Art. 1213766. – https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1213766
7. Chen M., Jiang Q., Zhang L. The prevalence of bipolar disorder in autoimmune disease: A systematic review and meta-analysis // Ann Palliat Med. – 2021. – Vol. 10 (1). – Pp. 350–361. – https://doi.org/10.21037/apm-20-2293
8. Barbosa I.G., Bauer M.E., Machado-Vieira R., Teixeira A.L. Cytokines in bipolar disorder: Paving the way for neuroprogression // Neural Plast. – 2014. – Vol. 2014. – Art. 360481. – https://doi.org/10.1155/2014/360481
9. Haapakoski R., Mathieu J., Ebmeier K.P. et al. Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1β, tumour necrosis factor α and C-reactive protein in patients with major depressive disorder // Brain Behav Immun. – 2015. – Vol. 49. – Pp. 206–215. – https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.06.001
10. Köhler-Forsberg O., Sylvia L., Deckersbach T. et al. Clinically relevant and simple immune system measure is related to symptom burden in bipolar disorder // Acta Neuropsychiatr. – 2018. – Vol. 30 (5). – Pp. 297–305. – https://doi.org/10.1017/neu.2017.34
11. Андросова Л.В., Шипилова Е.С., Симонов А.Н. и др. Иммунологические показатели воспаления при биполярном аффективном расстройстве в позднем возрасте // Психиатрия. – 2021 – № 19 (3) – С. 22–33. – https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-3-22-33
12. Stertz L., Magalhães P.V., Kapczinski F. Is bipolar disorder an inflammatory condition? The relevance of microglial activation // Curr Opin Psychiatry. – 2013. – Vol. 26 (1). – Pp. 19–26. – https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e32835aa4b4
13. Scaini G., Valvassori S.S., Diaz A.P. et al. Neurobiology of bipolar disorders: A review of genetic components, signaling pathways, biochemical changes, and neuroimaging findings // Braz J Psychiatry. – 2020. – Vol. 42 (5). – Pp. 536–551. – https://doi.org/10.1590/1516-4446-2019-0732
14. Rantala M.J., Luoto S., Borráz-León J.I., Krams I. Bipolar disorder: An evolutionary psychoneuroimmunological approach // Neurosci Biobehav Rev. – 2021. – Vol. 122. – Pp. 28–37. – https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.12.031

REFERENCES

1. Carvalho A.F., Firth J., Vieta E. Bipolar disorder // N Engl J Med. – 2020. – Vol. 383 (1). – Pp. 58–66. – https://doi.org/10.1056/NEJMra1906193
2. Miura T., Noma H., Furukawa T.A. et al. Comparative efficacy and tolerability of pharmacological treatments in the maintenanчce treatment of bipolar disorder: A systematic review and network meta-analysis // Lancet Psychiatry. – 2014. – Vol. 1 (5). – Pp. 351–359. – https://doi.org/10.1016/S2215-0366(14)70314-1
3. Petrova N.N. Bipoljarnoe affektivnoe rasstrojstvo. Novye vozmozhnosti terapii // Sovremennaa Terapia Psihiceskih Rasstrojstv. – 2022 – № 1 – S. 45–55. – https://doi.org/10.21265/PSYPH.2022.60.1.005
4. Rosenblat J.D. Targeting the immune system in the treatment of bipolar disorder // Psychopharmacology (Berl). – 2019. – Vol. 236 (10). – Pp. 2909–2921. – https://doi.org/10.1007/s00213-019-5175-x
5. Horrobin D.F., Lieb J. A biochemical basis for the actions of lithium on behaviour and on immunity: Relapsing and remitting disorders of inflammation and immunity such as multiple sclerosis or recurrent herpes as manic-depression of the immune system // Med Hypotheses. – 1981. – Vol. 7 (7). – Pp. 891–905. – https://doi.org/10.1016/0306-9877(81)90044-x
6. Szałach Ł.P., Lisowska K.A., Cubała W.J. et al. The immunomodulatory effect of lithium as a mechanism of action in bipolar disorder // Front Neurosci. – 2023. – Vol. 17. – Art. 1213766. – https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1213766
7. Chen M., Jiang Q., Zhang L. The prevalence of bipolar disorder in autoimmune disease: A systematic review and meta-analysis // Ann Palliat Med. – 2021. – Vol. 10 (1). – Pp. 350–361. – https://doi.org/10.21037/apm-20-2293
8. Barbosa I.G., Bauer M.E., Machado-Vieira R., Teixeira A.L. Cytokines in bipolar disorder: Paving the way for neuroprogression // Neural Plast. – 2014. – Vol. 2014. – Art. 360481. – https://doi.org/10.1155/2014/360481
9. Haapakoski R., Mathieu J., Ebmeier K.P. et al. Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1β, tumour necrosis factor α and C-reactive protein in patients with major depressive disorder // Brain Behav Immun. – 2015. – Vol. 49. – Pp. 206–215. – https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.06.001
10. Köhler-Forsberg O., Sylvia L., Deckersbach T. et al. Clinically relevant and simple immune system measure is related to symptom burden in bipolar disorder // Acta Neuropsychiatr. – 2018. – Vol. 30 (5). – Pp. 297–305. – https://doi.org/10.1017/neu.2017.34
11. Androsova L.V., Shipilova E.S., Simonov A.N. i dr. Immunologicheskie pokazateli vospalenija pri bipoljarnom affektivnom rasstrojstve v pozdnem vozraste // Psihiatrija. – 2021 – No 19 (3) – S. 22–33. – https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-3-22-33
12. Stertz L., Magalhães P.V., Kapczinski F. Is bipolar disorder an inflammatory condition? The relevance of microglial activation // Curr Opin Psychiatry. – 2013. – Vol. 26 (1). – Pp. 19–26. – https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e32835aa4b4
13. Scaini G., Valvassori S.S., Diaz A.P. et al. Neurobiology of bipolar disorders: A review of genetic components, signaling pathways, biochemical changes, and neuroimaging findings // Braz J Psychiatry. – 2020. – Vol. 42 (5). – Pp. 536–551. – https://doi.org/10.1590/1516-4446-2019-0732
14. Rantala M.J., Luoto S., Borráz-León J.I., Krams I. Bipolar disorder: An evolutionary psychoneuroimmunological approach // Neurosci Biobehav Rev. – 2021. – Vol. 122. – Pp. 28–37. – https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.12.031

15. Rosenblat J.D., Kakar R., Berk M. et al. Anti-inflammatory agents in the treatment of bipolar depression: A systematic review and meta-analysis // Bipolar Disord. – 2016. – Vol. 18 (2). – Pp. 89–101. – https://doi.org/10.1111/bdi.12373
16. Xu H., Du Y., Wang Q. et al. Comparative efficacy, acceptability, and tolerability of adjunctive anti-inflammatory agents on bipolar disorder: A systemic review and network meta-analysis // Asian J Psychiatr. – 2023. – Vol. 80. – Art. 103394. – https://doi.org/10.1016/j.ajp.2022.103394
17. Ayorech Z., Tracy D.K., Baumeister D., Giaroli G. Taking the fuel out of the fire: Evidence for the use of anti-inflammatory agents in the treatment of bipolar disorders // J Affect Disord. – 2015. – Vol. 174. – Pp. 467–478. – https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.12.015
18. Zheng W., Zhang Q.E., Cai D.B. et al. N-acetylcysteine for major mental disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // Acta Psychiatr Scand. – 2018. – Vol. 137 (5). – Pp. 391–400. – https://doi.org/10.1111/acps.12862
19. Bavaresco D.V., Colonetti T., Grande A.J. et al. Efficacy of celecoxib adjunct treatment on bipolar disorder: Systematic review and meta-analysis // CNS Neurol Disord Drug Targets. – 2019. – Vol. 18 (1). – Pp. 19–28. – https://doi.org/10.2174/1871527317666181105162347
20. Bahji A., Ermacora D., Stephenson C. et al. Comparative efficacy and tolerability of adjunctive pharmacotherapies for acute bipolar depression: A systematic review and network meta-analysis // Can J Psychiatry. – 2021. – Vol. 66 (3). – Pp. 274–288. – https://doi.org/10.1177/0706743720970857
21. Bavaresco D.V., Uggioni M.L.R., Ferraz S.D. et al. Efficacy of infliximab in treatment-resistant depression: A systematic review and meta-analysis // Pharmacol Biochem Behav. – 2020. – Vol. 188. – Art. 172838. – https://doi.org/10.1016/j.pbb.2019.172838
22. Panizzutti B., Skvarc D., Lin S. et al. Minocycline as treatment for psychiatric and neurological conditions: A systematic review and meta-analysis // Int J Mol Sci. – 2023. – Vol. 24 (6). – Art. 5250. – https://doi.org/10.3390/ijms24065250
23. Lombardo G., Enache D., Gianotti L. et al. Baseline cortisol and the efficacy of antiglucocorticoid treatment in mood disorders: A meta-analysis // Psychoneuroendocrinology. – 2019. – Vol. 110. – Art. 104420. – https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2019.104420
24. Gallagher P., Malik N., Newham J. et al. Antiglucocorticoid treatments for mood disorders // Cochrane Database Syst Rev. – 2008. – Vol. 23 (1). – Art. CD005168. – https://doi.org/10.1002/14651858.CD005168.pub2
25. Husain M.I., Strawbridge R., Stokes P.R., Young A.H. Anti-inflammatory treatments for mood disorders: Systematic review and meta-analysis // J Psychopharmacol. – 2017. – Vol. 31 (9). – Pp. 1137–1148. – https://doi.org/10.1177/0269881117725711
26. Taylor D.M., Cornelius V., Smith L., Young A.H. Comparative efficacy and acceptability of drug treatments for bipolar depression: A multiple-treatments meta-analysis // Acta Psychiatr Scand. – 2014. – Vol. 130 (6). – Pp. 452–469. – https://doi.org/10.1111/acps.12343
27. Berk M., Dean O.M., Cotton S.M. et al. The efficacy of adjunctive N-acetylcysteine in major depressive disorder: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial // J Clin Psychiatry. – 2014. – Vol. 75 (6). – Pp. 628–636. – https://doi.org/10.4088/JCP.13m08454
28. Soczynska J.K., Mansur R.B., Brietzke E. et al. Novel therapeutic targets in depression: Minocycline as a candidate treatment // Behav Brain Res. – 2012. – Vol. 235 (2). – Pp. 302–317. – https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.07.026

15. Rosenblat J.D., Kakar R., Berk M. et al. Anti-inflammatory agents in the treatment of bipolar depression: A systematic review and meta-analysis // Bipolar Disord. – 2016. – Vol. 18 (2). – Pp. 89–101. – https://doi.org/10.1111/bdi.12373
16. Xu H., Du Y., Wang Q. et al. Comparative efficacy, acceptability, and tolerability of adjunctive anti-inflammatory agents on bipolar disorder: A systemic review and network meta-analysis // Asian J Psychiatr. – 2023. – Vol. 80. – Art. 103394. – https://doi.org/10.1016/j.ajp.2022.103394
17. Ayorech Z., Tracy D.K., Baumeister D., Giaroli G. Taking the fuel out of the fire: Evidence for the use of anti-inflammatory agents in the treatment of bipolar disorders // J Affect Disord. – 2015. – Vol. 174. – Pp. 467–478. – https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.12.015
18. Zheng W., Zhang Q.E., Cai D.B. et al. N-acetylcysteine for major mental disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // Acta Psychiatr Scand. – 2018. – Vol. 137 (5). – Pp. 391–400. – https://doi.org/10.1111/acps.12862
19. Bavaresco D.V., Colonetti T., Grande A.J. et al. Efficacy of celecoxib adjunct treatment on bipolar disorder: Systematic review and meta-analysis // CNS Neurol Disord Drug Targets. – 2019. – Vol. 18 (1). – Pp. 19–28. – https://doi.org/10.2174/1871527317666181105162347
20. Bahji A., Ermacora D., Stephenson C. et al. Comparative efficacy and tolerability of adjunctive pharmacotherapies for acute bipolar depression: A systematic review and network meta-analysis // Can J Psychiatry. – 2021. – Vol. 66 (3). – Pp. 274–288. – https://doi.org/10.1177/0706743720970857
21. Bavaresco D.V., Uggioni M.L.R., Ferraz S.D. et al. Efficacy of infliximab in treatment-resistant depression: A systematic review and meta-analysis // Pharmacol Biochem Behav. – 2020. – Vol. 188. – Art. 172838. – https://doi.org/10.1016/j.pbb.2019.172838
22. Panizzutti B., Skvarc D., Lin S. et al. Minocycline as treatment for psychiatric and neurological conditions: A systematic review and meta-analysis // Int J Mol Sci. – 2023. – Vol. 24 (6). – Art. 5250. – https://doi.org/10.3390/ijms24065250
23. Lombardo G., Enache D., Gianotti L. et al. Baseline cortisol and the efficacy of antiglucocorticoid treatment in mood disorders: A meta-analysis // Psychoneuroendocrinology. – 2019. – Vol. 110. – Art. 104420. – https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2019.104420
24. Gallagher P., Malik N., Newham J. et al. Antiglucocorticoid treatments for mood disorders // Cochrane Database Syst Rev. – 2008. – Vol. 23 (1). – Art. CD005168. – https://doi.org/10.1002/14651858.CD005168.pub2
25. Husain M.I., Strawbridge R., Stokes P.R., Young A.H. Anti-inflammatory treatments for mood disorders: Systematic review and meta-analysis // J Psychopharmacol. – 2017. – Vol. 31 (9). – Pp. 1137–1148. – https://doi.org/10.1177/0269881117725711
26. Taylor D.M., Cornelius V., Smith L., Young A.H. Comparative efficacy and acceptability of drug treatments for bipolar depression: A multiple-treatments meta-analysis // Acta Psychiatr Scand. – 2014. – Vol. 130 (6). – Pp. 452–469. – https://doi.org/10.1111/acps.12343
27. Berk M., Dean O.M., Cotton S.M. et al. The efficacy of adjunctive N-acetylcysteine in major depressive disorder: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial // J Clin Psychiatry. – 2014. – Vol. 75 (6). – Pp. 628–636. – https://doi.org/10.4088/JCP.13m08454
28. Soczynska J.K., Mansur R.B., Brietzke E. et al. Novel therapeutic targets in depression: Minocycline as a candidate treatment // Behav Brain Res. – 2012. – Vol. 235 (2). – Pp. 302–317. – https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.07.026



ИСКУССТВО ДОСТИЖЕНИЯ БАЛАНСА

Реагила® (МНН Карипразин) - атипичный антипсихотик для терапии пациентов с депрессивными, маниакальными, смешанными эпизодами при биполярном расстройстве I типа[1,2]

РЕАГИЛА®
КАРИПРАЗИН

Возвращая жизни смысл

Гедеон Рихтер
Здоровье — наша миссия

ООО «ГЕДЕОН РИХТЕР ФАРМА» г. Москва, 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8. Тел.: +7 (495) 987-18-80, e-mail: GRFarma@g-richter.ru. Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия) г. Москва: г. Москва, 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8. Тел.: +7 (495) 987-15-55, e-mail: centr@g-richter.ru, www.gedeonrichter.com/ru/ru. Реклама.

1. Общая характеристика лекарственного препарата Реагила® РУ: № ЛП-№(001510)-(РГ-RU) от 06.12.2022. 2. Р. А. Беккер, А. Ю. Быкова, Ю. В. Быков, П. В. Морозов “Эффективность, переносимость и безопасность карипразина при расстройствах биполярного спектра”, Психиатрия и психофармакотерапия им. П. Б. Ганнушкина № 03 2021. Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед назначением, пожалуйста, ознакомьтесь с общей характеристикой лекарственного препарата Реагила® РУ: № ЛП-№(001510)-(РГ-RU) от 06.12.2022. Общая характеристика доступна на сайте https://portal.eaeunion.org/

Современная терапия психических расстройств. — 2025. — № 1. — С. 34–40.
DOI: 10.48612/psyph/pdf9-fbmp-x88k

Стратегии снижения уровня антигенной нагрузки пищевых агентов у пациентов с расстройствами аутистического спектра

В.О. Генералов, Т.П. Клюшник, Т.Е. Ободзинская, А.Н. Александренкова, Т.Р. Садыков, Г.В. Ларионов

Клиника «ПланетаМед», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Разработка подходов к терапии расстройств аутистического спектра (РАС) как к полиэтиологичной и гетерогенной группе нарушений нейропсихического развития является весьма актуальной и непростой задачей. В соответствии с современными представлениями в патогенез РАС вовлечены различные органы и системы организма, что определяет необходимость комплексного подхода с использованием различных терапевтических инструментов, воздействие каждого из которых направлено на звенья системной иммунометаболической дисфункции. Настоящий обзор посвящен рассмотрению стратегий, связанных с диетами, которые ограничивают поступление в организм тех или иных пищевых антигенов для снижения совокупной антигенной нагрузки и уровня воспаления, используемых в комплексной терапии пациентов с РАС.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: расстройства аутистического спектра, нейровоспаление, проницаемость кишечника, элиминационные диеты

КОНТАКТЫ: Генералов Василий Олегович, planetamed@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7328-5698
Клюшник Татьяна Павловна, klushnik2004@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5148-3864
Ободзинская Татьяна Евгеньевна, dr.obodzinskaya@gmail.com, ORCID: 0000-0003-3371-7537
Александренкова Ангелина Николаевна, a.aleksandrenkova@bk.ru, ORCID: 0000-0003-4238-5634
Садыков Тимур Русланович, veeg.russia@gmail.com, ORCID: 0000-0002-8319-7106
Ларионов Геннадий Владимирович, videoeeg@mail.ru, ORCID: 0009-0006-8893-6402

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Генералов В.О., Клюшник Т.П., Ободзинская Т.Е., Александренкова А.Н., Садыков Т.Р., Ларионов Г.В. Стратегии снижения уровня антигенной нагрузки пищевых агентов у пациентов с расстройствами аутистического спектра. // Современная терапия психических расстройств. — 2025. — № 1. — С. 34–40. — DOI: 10.48612/psyph/pdf9-fbmp-x88k

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The Strategies for Reducing Food Antigen Load in Patients with Autism Spectrum Disorders

V.O. Generalov, T.P. Klyushnik, T.E. Obodzinskaya, A.N. Aleksandrenkova, T.R. Sadykov, G.V. Larionov

Medical Center "PlanetaMed", Moscow, Russia

SUMMARY

The development of approaches for the treatment of Autism Spectrum Disorders (ASD) as a polyetiological and heterogeneous group of neuropsychological developmental disorders is a very urgent and difficult task. According to modern concepts, various organs and systems of the body are involved in the pathogenesis of ASD, which determines the need for a complicated comprehensive approach with the use of various therapeutic tools, each aimed at link in systemic immunometabolic dysfunction. This review examines the consideration of strategies associated with diets that limit the intake of certain food antigens in order to reduce the overall antigen load and inflammatory levels used in the complex therapy of patients with ASD.

KEYWORDS: autism spectrum disorders, neuroinflammation, intestinal permeability, elimination diets

CONTACTS: Generalov Vasily Olegovich, planetamed@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7328-5698
Klyushnik Tatiana Pavlovna, klushnik2004@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5148-3864
Obodzinskaya Tatiana Evgenievna, dr.obodzinskaya@gmail.com, ORCID: 0000-0003-3371-7537
Aleksandrenkova Angelina Nikolaevna, a.aleksandrenkova@bk.ru, ORCID: 0000-0003-4238-5634
Sadykov Timur Ruslanovich, veeg.russia@gmail.com, ORCID: 0000-0002-8319-7106
Larionov Gennady Vladimirovich, videoeeg@mail.ru, ORCID: 0009-0006-8893-6402

CITATION: Generalov V.O., Klyushnik T.P., Obodzinskaya T.E., Aleksandrenkova A.N., Sadykov T.R., Larionov G.V. The Strategies for Reducing Food Antigen Load in Patients with Autism Spectrum Disorders // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. — 2025. — No. 1. — Pp. 34–40. — DOI: 10.48612/psyph/pdf9-fbmp-x88k [in Russian].

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

Введение

Расстройства аутистического спектра (РАС) — это группа нарушений нейропсихического развития, в основе которых лежат генетические и средовые факторы. Характеристика РАС как спектра состояний отражает высокую клиническую вариабельность расстройств, проявляющуюся нарушениями в коммуникативной и социальной сферах, стереотипном поведении и других поведенческих девиациях различной выраженности. Расстройства аутистического спектра нередко сопровождаются соматическими проблемами, чаще — расстройствами желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1, 2].

Многогранность механизмов этиопатогенеза включает в себя совокупность различных антигенных, токсических, дисметаболических факторов, способствующую поддержанию общепатологического процесса — хронического нейровоспаления [3]. Воспаление и иммунометаболическая дисфункция в настоящее время рассматриваются как потенциальные мишени для терапии пациентов [3–5]. Опубликованы результаты клинических исследований, обнаруживающих положительное влияние иммунорегуляторных и/или противовоспалительных препаратов на симптомы РАС [4]. Разработка подходов, направленных на снижение иммунологической и токсической нагрузки на организм в комплексной терапии РАС, представляет собой актуальное направление. В этом отношении поддержание стабильности кишечной стенки как первой линии защиты против чужеродных агентов является особо перспективным направлением [2]. Такое направление включает в себя не только фармакологическое воздействие, но может быть реализовано и более мягкими механизмами, например, модификацией образа жизни и, в частности, рациона питания. Модификацию рациона в структуре лечения заболеваний нервной системы применяют, например, при рассеянном склерозе (РС). Диетические протоколы рекомендованы как дополнительные составляющие лечения РС, улучшающие качество жизни пациентов [6, 7]. Рекомендованные варианты питания основаны на элиминации: так, диета Сванка ограничивает потребление насыщенных жиров; модифицированная палеолитическая диета (диета Уолса) исключает зерновые, бобовые, молочные продукты, яйца. Подобные стратегии рассматривают как составляющую лечебных вмешательств и при РАС.

Расстройства аутистического спектра, желудочно-кишечные расстройства и роль пищевого фактора

Наиболее частый соматический симптом РАС — дисфункция ЖКТ, по данным разных авторов, характерная для 30–60 % пациентов [1]. Среди расстройств ЖКТ у детей с РАС встречаются запор, диарея, вздутие и болевой синдром, выраженность которых прямо коррелирует с психопатологическими проявлениями [8, 9].

Расстройства ЖКТ и психоневрологический дефицит у пациента с РАС рассматриваются не как сопутствующие нарушения, а как отражение единого общепатологического воспалительного процесса [2, 10, 11]. Желудочно-кишечный тракт, постоянно подвергаясь действию чужеродных антигенов, является местом индукции локального воспаления, а по мере увеличения проницаемости кишечника — его распространения на организменный уровень [12, 13]. Поддерживающими чужеродными стимулами могут служить как микробиологические агенты, так и пищевые факторы [2, 14]. Патологическое воздействие пищевых компонентов может быть реализовано через иммунные и воспалительные механизмы, влиянием на состав микробиома, а также может быть опосредовано токсическими метаболитами. Иммунные механизмы воздействия пищевых агентов разнообразны: они могут активировать и поддерживать врожденный иммунный ответ — воспаление [15, 16], а также за счет молекулярного сходства экзогенного антигена с антигенами тканей человека (молекулярной мимикрии) нарушать толерантность к аутоантигенам, что приводит к развитию аутоиммунных заболеваний [17, 18]. Перекрестной реактивностью с антигенами тканей человека обладают животные и растительные пищевые антигены, тропность которых в большей мере обнаружена к поджелудочной и щитовидной железам, а также к нервной ткани [17].

Диетические стратегии, применяемые в комплексном лечении расстройств аутистического спектра

В связи со значительным влиянием пищевого фактора на состояние кишечной стенки [15–18] пациентам с РАС (особенно тем, для которых характерны расстройства ЖКТ) необходимо уделять особое внимание анализу пищевого рациона [2, 19]. Существует довольно широкий ряд модификаций питания, применяемых при РАС.

Диеты, исключающие употребление отдельных белков

Наиболее популярное диетическое решение для пациентов с РАС — *безглютеновая и безказеиновая диета* (БГБК) [20]. Глютен представляет собой группу родственных белков злаковых культур, основные из них — глютенин и глиадин. Казеин является одним из основных белков молока наряду с сывороточными белками.

Патологическое воздействие глютена и казеина опосредуется несколькими факторами. При катаболизме этих белков образуются частично гидролизованные пептиды: глютео- и казоморфины соответственно. Эти молекулы — экзорфины — связываются с опиоидными рецепторами по всему ЖКТ, вызывая симптомы, подобные непереносимости лактозы, способствуя изменению микробиоты кишечника и увеличению выработки муцина [21, 22]. Способность

экзорфинов преодолевать гематоэнцефалический барьер приводит к увеличению опиоидной активности и в центральных структурах [23]. Предполагается, что ее избыток может способствовать ухудшению социального поведения при РАС [24]. Показано, что концентрация экзорфинов в моче детей с РАС значительно выше и коррелирует с тяжестью аутистических симптомов [21, 22, 25].

Важнейшим патогенетическим воздействием глютена и казеина является стимулируемое ими воспаление. Обнаружено, что глютен и его производные способствуют воспалению кишечника не только у лиц с типичными заболеваниями, связанными с глютеном (целиакией, нецелиакийной чувствительностью и др.), но и у здоровых людей [13, 26, 27]. Различные эпитопы глиадина влияют на иммунный гомеостаз и проницаемость кишечника: некоторые могут стимулировать врожденный иммунный ответ, а другие — активировать специфические Т-клетки [26]. Потребление глютена влияет и на состав микробиома [26, 27]. Казеин и продукты его гидролиза подобно глютену способствуют усилению воспаления в кишечнике и росту его проницаемости [21].

Приведенные в научной литературе данные убедительно свидетельствуют, что употребление в пищу глютен- и казеин-содержащих продуктов способствует, с одной стороны, увеличению токсической нагрузки, с другой — стимулированию воспаления, причем как в ЖКТ, так и на системном уровне [11, 28].

Исследования применения БГБК-протоколов питания у детей с РАС показывают неоднозначные результаты [20, 24, 29–32]. Так, сообщается о значительном снижении распространенности желудочно-кишечных симптомов и уменьшении симптомов поведенческих расстройств на фоне безглютеновой диеты [33]. Ряд исследований подтверждает, что БГБК-протокол способствует улучшению коммуникации, когнитивных способностей и стереотипного поведения [20, 29, 31]. В то же время в недавнем исследовании [34] не выявлено существенных различий между показателями стандартизованных шкал оценки симптомов аутизма через 6 месяцев на БГБК-диете по сравнению с исходными показателями. В целом эффективность БГБК-диеты в отношении поведенческих нарушений при РАС, согласно современным данным, ограничена и индивидуально варьирует среди пациентов [33].

Применяют также диеты, в которых из рациона исключены продукты, содержащие *сою.* Было обнаружено, что употребление детьми соевых смесей связано с большей выраженностью симптомов аутизма, преимущественно — коммуникативного дефицита [35], а также способствует увеличению частоты эпилептических расстройств у детей с РАС [36]. Соя, подобно казеину и глютену, может служить источником опиоидных соединений и способствовать воспалению [37]. Протоколы питания, исключающие только сою, применяют редко, чаще — в составе смешанной элиминационной диеты [29, 38, 39]. Показано, что такие протоколы питания способствуют улучшению состояния пациентов с РАС, включая ослабевание желудочно-кишечных и нейропсихиатрических симптомов [16, 38].

Диеты, ограничивающие употребление углеводов

Низкоуглеводная диета подразумевает снижение содержания углеводов в рационе до 130 г/день [40]. Поскольку малое количество потребляемых углеводов наряду с умеренным количеством белка не покрывает необходимого суточного калоража, недостающие калории получают из пищевых жиров. Поэтому такие диеты чаще представляют собой низкоуглеводные и высокожировые (LCHF).

К группе низкоуглеводных относится *кетогенная диета* (КД), в которой основную долю нутритивных компонентов составляют жиры, а количество углеводов ограничено. Такое соотношение питательных веществ способствует увеличению выработки кетонов и достижению состояния алиментарного кетоза. Известны противовоспалительные свойства кетоновых тел, в основном β-гидроксибутирата (β-HB), способного снижать продукцию провоспалительных цитокинов. Кетонная диета способствует ремоделированию микробиома. Так, очень низкокалорийная кетогенная диета приводит к увеличению количества бактерий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), например, бутират [41]. Примечательно, что бутират действует синергично с β-HB и снижает выработку провоспалительных цитокинов.

При РАС используются различные варианты протоколов, и нередко в составе комбинированных элиминационных протоколов, например, КД/БГ или КД/БГБК [42, 43]. Обзор исследований [44], посвященных КД при РАС, показал, что общий показатель по рейтинговой шкале аутизма у детей (Childhood Autism Rating Scale, CARS) снижается за время диеты во всех исследованиях в среднем на 4–12 баллов. Выраженные улучшения наблюдаются по подшкалам подражания, использования тела и страха или нервозности [42]. В некоторых работах отмечено, что бóльшие улучшения наблюдались у пациентов с легким аутистическим поведением. Однако, показано, что степень терапевтического ответа зависит от уровня достигаемого кетоза [43].

O. El-Rashidy и соавт. сравнивали применение КД и БГБК при РАС и пришли к выводу, что оба протокола питания эффективны в отношении основных симптомов аутизма, но КД имела лучшие результаты в социальных и когнитивных параметрах [45]. В метаанализе диетических вмешательств при РАС также выявлено преимущество КД по сравнению с БГБК в отношении симптомов РАС [46].

Кроме количества углеводов их качество также является важным фактором: целесообразно ограничение простых сахаров (моносахаридов) и сахаров, добавляемых при обработке или приготовлении продуктов, углеводов с высоким гликемическим индексом, чрезмерно переработанных продуктов в пользу цельных [40].

Высокое содержание простых углеводов в рационе изменяет микробиом, увеличивая численность патобионтов, а также способствует увеличению количества бактерий, разлагающих слизь, снижает количество КЦЖК [47]. Углеводы выступают в роли основных источников питания для патогенных бактерий

и грибов, их высокое потребление способствует повышенной проницаемости кишечника и воспалению.

Диета с низким содержанием FODMAP (low-FODMAP) ограничивает потребление ферментируемых олигосахаридов (fermentable oligosaccharides), дисахаридов (disaccharides), моносахаридов (monosaccharides) и полиолов (polyols). Соединения, относящиеся к группе FODMAP, не перевариваются и не всасываются в ЖКТ, обладают сильным осмотическим эффектом и подвергаются ферментации в кишечнике, приводя к чрезмерному газообразованию, вздутию и боли. Диета low-FODMAP эффективна при синдроме раздраженного кишечника и воспалительных заболеваниях кишечника [47, 48]. На таком рационе обнаружено снижение интраэпителиальных лимфоцитов кишечника, что является свидетельством положительного влияния диеты на ограничение иммунной стимуляции [48]. Исследования рациона low-FODMAP при РАС ограничены. В пилотном исследовании [49] обнаружили, что такой протокол способствует облегчению симптомов ЖКТ, но значительно меньше влияет на поведение.

Другие диетические направления

Отдельным диетическим направлением является *протокол GAPS* (Gut and Psychology Syndrome — кишечно-психологический синдром), состоящий из нескольких этапов [50]. Вводная диета GAPS направлена на заживление и уплотнение слизистой оболочки кишечника благодаря большому количеству питательных веществ, исключению раздражающих веществ и обеспечению пробиотиками в пищевой форме. На основной диете GAPS допускается введение ряда ранее исключаемых продуктов. В исследовании комбинированной диеты с протоколом GAPS среди детей с РАС такой подход способствовал уменьшению желудочно-кишечных расстройств, а также ослаблению симптомов РАС со снижением общего балла контрольного списка для оценки лечения аутизма в среднем на 23 % [51].

Гипооксалатная диета также является вариантом диетологических вмешательств при РАС. J. Konstantynowicz и соавт. [52] обнаружили у детей с РАС повышенный уровень оксалатов в плазме и моче, но не отметили склонности к образованию кристаллов в мочевыводящих путях. Щавелевая кислота может иметь эндогенное происхождение в результате метаболизма в печени или экзогенное — из пищевого рациона. На содержание щавелевой кислоты также в значительной мере влияет микробиом, поддерживающий равновесие между ее поглощением и выведением. Источниками оксалатов могут быть патогенные и комменсальные грибы, в частности Aspergillus и Candida, продуцирующие ее для увеличения своей патогенности. Наоборот, некоторые оксалотрофные бактерии могут использовать оксалат в качестве источника энергии и углерода [53, 54]. Таким образом, повышенные уровни оксалатов могут отражать дисбиотическое состояние кишечника и быть связаны с повышенной кишечной проницаемостью («энтеральная гипероксалурия») [52]. Вовлеченность оксалатов в развитие РАС остается неясной. Недавно было обнаружено, что диетическая нагрузка оксалатами влияет на биоэнергетику иммунных клеток и уровни продукции цитокинов, значительно повышая содержание провоспалительных цитокинов и снижая противовоспалительные [53, 55].

Диета Feingold ограничивает употребление искусственных пищевых добавок, консервантов и продуктов питания, содержащих натуральные салицилаты, — тех компонентов пищи, которые могут способствовать гиперактивности у детей [56]. Доказана нейроповеденческая токсичность искусственных пищевых красителей [57], отдельные из которых имеют дозозависимое влияние на раздражительность, беспокойство и нарушения сна [58]. Ранние исследования свидетельствовали об улучшениях состояния и поведения на фоне применении диеты в 50–75 % случаев [37]. Но эффективность применения диеты Feingold у гиперактивных детей все же не нашла подтверждения, в результате чего был сделан вывод о том, что только 2 % детей положительно отвечают на такое диетическое вмешательство [59].

Существует еще целое множество различных модификаций рациона, применяемых при РАС [37–39]. В ряде работ сообщается об определенной пользе этих диет, однако большинство из них не рассматривались систематически, поэтому делать вывод об их терапевтической эффективности преждевременно. С учетом влияния пищевого фактора на патогенез развития РАС, подтвержденного фундаментальными и клиническими исследованиями [2, 13], изучение диетических стратегий как компонента в структуре лечения пациентов с РАС требует более детального и систематизированного рассмотрения.

Заключение

Расстройства аутистического спектра, являясь полисистемными заболеваниями со значительной клинической и патогенетической гетерогенностью, высокой коморбидностью с соматическими заболеваниями (в частности, желудочно-кишечными), требуют комплексного подхода в лечении, наблюдения не только психиатром, но и при необходимости привлечения специалистов других профилей. Подходы, направленные на исключение иммуногенных и/или токсических факторов, составляют часть стратегии, воздействующей на центральный патофизиологический механизм, — воспаление. Применение диетических протоколов, исключающих потенциально вредоносные пищевые компоненты, можно рассматривать как часть такого подхода.

Различные элиминационные протоколы питания, распространенные среди больных РАС, рассматривались в клинических исследованиях, но их эффективность нельзя назвать доказанной. Элиминационный подход способствует исключению только одного из пусковых или поддерживающих факторов активации воспаления и не способен в полной мере нивелировать развившийся процесс. Пищевой рацион служит одним из наиболее легко контролируемых источников антигенных триггеров и токсинов, ограничение поступления которых чаще не требует значительных усилий, но значительно снижает

массивную иммунную стимуляцию организма. Диеты, не только исключающие триггерные продукты, но и дополнительно изменяющие метаболический профиль, способствуя снижению воспаления, например, как в случае кето-рациона, показывают значительную эффективность [42–44].

Необходимость и форма диетического протокола при РАС определяются врачом индивидуально для каждого пациента с учетом клинико-лабораторных данных о состоянии его иммунной и пищеварительной систем, реакций на употребление каких-либо продуктов, в том числе поведенческих изменений. Диетические вмешательства у пациентов с РАС могут применяться как дополнительный компонент лечебных мероприятий, и прежде всего на начальном этапе — как бы подготавливая организм к дальнейшему лечению. Несмотря на то что значительная клиническая динамика может наблюдаться уже на этапе элиминации, достигнутые эффекты могут быть поддержаны и закреплены детоксикационными протоколами и/или иммуномодуляцией, позволяющими более эффективно восстановить барьерные функции.

Таким образом, элиминационный подход не является достаточным и не может выступать как единственная мера для качественного лечения, но его можно рассматривать как дополнительную составляющую в комплексной терапии пациентов с РАС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lasheras I., Real-López M., Santabárbara J. Prevalence of gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: A meta-analysis // Anales de Pediatría (English Edition). – 2023. – Vol. 99 (2). – Pp. 102–110. – https://doi.org/10.1016/j.anpede.2023.07.003
2. Al-Beltagi M., Saeed N.K., Bediwy A.S. et al. Role of gastrointestinal health in managing children with autism spectrum disorder // World Journal of Clinical Pediatrics. – 2023. – Vol. 12 (4). – Pp. 171–196. – https://doi.org/10.5409/wjcp.v12.i4.171
3. Ободзинская Т.Е. и др. Нейровоспалительный процесс как ключевой этиопатогенетический фактор в развитии расстройства аутистического спектра у пациентов детского возраста // Психиатрия. – 2023. – № 21 (5). – С. 47–55. – https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-5-47-55
4. Gładysz D., Krzywdzińska A., Hozyasz K.K. Immune abnormalities in autism spectrum disorder—could they hold promise for causative treatment? // Molecular Neurobiology. – 2018. – Vol. 55. – Pp. 6387–6435. – https://doi.org/10.1007/s12035-017-0822-x
5. Arteaga-Henriquez G., Gisbert L., Ramos-Quiroga J.A. Immunoregulatory and/or anti-inflammatory agents for the management of core and associated symptoms in individuals with autism spectrum disorder: A narrative review of randomized, placebo-controlled trials // CNS Drugs. – 2023. – Vol. 37 (3). – Pp. 215–229. – https://doi.org/10.1007/s40263-023-00993-x
6. Snetselaar L.G., Cheek J.J., Fox S.S. et al. Efficacy of diet on fatigue and quality of life in multiple sclerosis: A systematic review and network meta-analysis of randomized trials // Neurology. – 2023. – Vol. 100 (4). – Pp. e357–e366. – https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000201371
7. Spain R.I., Piccio L., Langer-Gould A.M. The role of diet in multiple sclerosis: Food for thought // Neurology. – 2023. – Vol. 100 (4). – Pp. 167–168. – https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000201565
8. Chaidez V., Hansen R.L., Hertz-Picciotto I. Gastrointestinal problems in children with autism, developmental delays or typical development // Journal of Autism and Developmental Disorders. – 2014. – Vol. 44. – Pp. 1117–1127. – https://doi.org/10.1007/s10803-013-1973-x
9. Adams J.B., Johansen L.J., Powell L.D. et al. Gastrointestinal flora and gastrointestinal status in children with autism-comparisons to typical children and correlation with autism severity // BMC Gastroenterology. – 2011. – Vol. 11. – Pp. 1–13. – https://doi.org/10.1186/1471-230X-11-22
10. Rutsch A., Kantsjö J.B., Ronchi F. The gut-brain axis: how microbiota and host inflammasome influence brain physiology and pathology // Frontiers in Immunology. – 2020. – Vol. 11. – Art. 604179. – https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.604179
11. Bhatia N.Y. et al. Gut-brain axis and neurological disorders-how microbiomes affect our mental health // CNS & Neurological Disorders-Drug Targets. – 2023. – Vol. 22 (7). – Pp. 1008–1030. – https://doi.org/10.2174/1871527321666220822172039
12. Siniscalco D., Schultz S., Brigida A.L., Antonucci N. Inflammation and neuro-immune dysregulations in autism spectrum disorders // Pharmaceuticals. – 2018. – Vol. 11 (2). – Art. 56. – https://doi.org/10.3390/ph11020056
13. Dargenio V.N., Dargenio C., Castellaneta S. et al. Intestinal barrier dysfunction and microbiota-gut-brain axis: Possible implications in the pathogenesis and treatment of autism spectrum disorder // Nutrients. – 2023. – Vol. 15 (7). – Art. 1620. – https://doi.org/10.3390/nu15071620
14. Plaza-Díaz J., Gómez-Fernández A., Chueca N. et al. Autism spectrum disorder (ASD) with and without mental regression is associated with changes in the fecal microbiota // Nutrients. – 2019. – Vol. 11. – Art. 337. – https://doi.org/10.3390/nu11020337
15. Sollid L.M., Jabri B. Triggers and drivers of autoimmunity: Lessons from coeliac disease // Nature Reviews Immunology. – 2013. – Vol. 13 (4). – Pp. 294–302. – https://doi.org/10.1038/nri3407
16. Jyonouchi H., Sun S., Itokazu N. Innate immunity associated with inflammatory responses and cytokine production against common dietary proteins in patients with autism spectrum disorder // Neuropsychobiology. – 2002. – Vol. 46 (2). – Pp. 76–84. – https://doi.org/10.1159/000065416

REFERENCES

1. Lasheras I., Real-López M., Santabárbara J. Prevalence of gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: A meta-analysis // Anales de Pediatría (English Edition). – 2023. – Vol. 99 (2). – Pp. 102–110. – https://doi.org/10.1016/j.anpede.2023.07.003
2. Al-Beltagi M., Saeed N.K., Bediwy A.S. et al. Role of gastrointestinal health in managing children with autism spectrum disorder // World Journal of Clinical Pediatrics. – 2023. – Vol. 12 (4). – Pp. 171–196. – https://doi.org/10.5409/wjcp.v12.i4.171
3. Obodzinskaja T.E. i dr. Nejrovospalitel'nyj process kak kljuchevoj jetiopatogeneticheskij faktor v razvitii rasstrojstva autisticheskogo spektra u pacientov detskogo vozrasta // Psihiatrija. – 2023. – № 21 (5). – S. 47–55. – https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-5-47-55
4. Gładysz D., Krzywdzińska A., Hozyasz K.K. Immune abnormalities in autism spectrum disorder—could they hold promise for causative treatment? // Molecular Neurobiology. – 2018. – Vol. 55. – Pp. 6387–6435. – https://doi.org/10.1007/s12035-017-0822-x
5. Arteaga-Henriquez G., Gisbert L., Ramos-Quiroga J.A. Immunoregulatory and/or anti-inflammatory agents for the management of core and associated symptoms in individuals with autism spectrum disorder: A narrative review of randomized, placebo-controlled trials // CNS Drugs. – 2023. – Vol. 37 (3). – Pp. 215–229. – https://doi.org/10.1007/s40263-023-00993-x
6. Snetselaar L.G., Cheek J.J., Fox S.S. et al. Efficacy of diet on fatigue and quality of life in multiple sclerosis: A systematic review and network meta-analysis of randomized trials // Neurology. – 2023. – Vol. 100 (4). – Pp. e357–e366. – https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000201371
7. Spain R.I., Piccio L., Langer-Gould A.M. The role of diet in multiple sclerosis: Food for thought // Neurology. – 2023. – Vol. 100 (4). – Pp. 167–168. – https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000201565
8. Chaidez V., Hansen R.L., Hertz-Picciotto I. Gastrointestinal problems in children with autism, developmental delays or typical development // Journal of Autism and Developmental Disorders. – 2014. – Vol. 44. – Pp. 1117–1127. – https://doi.org/10.1007/s10803-013-1973-x
9. Adams J.B., Johansen L.J., Powell L.D. et al. Gastrointestinal flora and gastrointestinal status in children with autism-comparisons to typical children and correlation with autism severity // BMC Gastroenterology. – 2011. – Vol. 11. – Pp. 1–13. – https://doi.org/10.1186/1471-230X-11-22
10. Rutsch A., Kantsjö J.B., Ronchi F. The gut-brain axis: how microbiota and host inflammasome influence brain physiology and pathology // Frontiers in Immunology. – 2020. – Vol. 11. – Art. 604179. – https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.604179
11. Bhatia N.Y. et al. Gut-brain axis and neurological disorders-how microbiomes affect our mental health // CNS & Neurological Disorders-Drug Targets. – 2023. – Vol. 22 (7). – Pp. 1008–1030. – https://doi.org/10.2174/1871527321666220822172039
12. Siniscalco D., Schultz S., Brigida A.L., Antonucci N. Inflammation and neuro-immune dysregulations in autism spectrum disorders // Pharmaceuticals. – 2018. – Vol. 11 (2). – Art. 56. – https://doi.org/10.3390/ph11020056
13. Dargenio V.N., Dargenio C., Castellaneta S. et al. Intestinal barrier dysfunction and microbiota-gut-brain axis: Possible implications in the pathogenesis and treatment of autism spectrum disorder // Nutrients. – 2023. – Vol. 15 (7). – Art. 1620. – https://doi.org/10.3390/nu15071620
14. Plaza-Díaz J., Gómez-Fernández A., Chueca N. et al. Autism spectrum disorder (ASD) with and without mental regression is associated with changes in the fecal microbiota // Nutrients. – 2019. – Vol. 11. – Art. 337. – https://doi.org/10.3390/nu11020337
15. Sollid L.M., Jabri B. Triggers and drivers of autoimmunity: Lessons from coeliac disease // Nature Reviews Immunology. – 2013. – Vol. 13 (4). – Pp. 294–302. – https://doi.org/10.1038/nri3407
16. Jyonouchi H., Sun S., Itokazu N. Innate immunity associated with inflammatory responses and cytokine production against common dietary proteins in patients with autism spectrum disorder // Neuropsychobiology. – 2002. – Vol. 46 (2). – Pp. 76–84. – https://doi.org/10.1159/000065416

17. Vojdani A., Gushgari L.R., Vojdani E. Interaction between food antigens and the immune system: Association with autoimmune disorders // Autoimmunity Reviews. – 2020. – Vol. 19 (3). – Art. 102459. – https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102459
18. Vojdani A. Molecular mimicry as a mechanism for food immune reactivities and autoimmunity // Altern Ther Health Med. – 2015. – Vol. 21, suppl. 1. – Pp. 34–45.
19. van De Sande M.M.H., van Buul V.J., Brouns F.J.P.H. Autism and nutrition: The role of the gut–brain axis // Nutrition Research Reviews. – 2014. – Vol. 27 (2). – Pp. 199–214. – https://doi.org/10.1017/S0954422414000110
20. Zafirovski K., Aleksoska M.T., Thomas J., Hanna F. Impact of gluten-free and casein-free diet on behavioural outcomes and quality of life of autistic children and adolescents: A scoping review // Children. – 2024. – Vol. 11 (7). – Art. 862. – https://doi.org/10.3390/children11070862
21. Kay S.I.S. et al. Beneficial effects of milk having A2 β-casein protein: Myth or reality? // The Journal of Nutrition. – 2021. – Vol. 151 (5). – Pp. 1061–1072. – https://doi.org/10.1093/jn/nxaa454
22. Соколов О.Ю. и др. Возможная роль казоморфинов в патогенезе аутизма // Психиатрия. – 2010. – № 3. – С. 29–35.
23. Хавкин А.И., Васиа М.Н., Новикова В.П. Биологическая роль казоморфинов (часть 2): роль в патологии человека // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2021. – № 196 (12). – С. 110–118. – https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-196-12-110-118
24. Croall I.D., Hoggard N., Hadjivassiliou M. Gluten and autism spectrum disorder // Nutrients. – 2021. – Vol. 13 (2). – Art. 572. – https://doi.org/10.3390/nu13020572
25. Звягин А.А. и др. Уровень глиадоморфинов и казоморфинов у детей с расстройствами аутистического спектра // Педиатрия: журнал имени Г.Н. Сперанского. – 2021. – № 100 (6). – С. 65–71
26. Cenni S. et al. The Role of Gluten in Gastrointestinal Disorders: A Review // Nutrients. – 2023. – Vol. 15 (7). – Art. 1615. – https://doi.org/10.3390/nu15071615
27. de Sousa Franckilin L. R., Dos Santos A., Freitas F. et al. Gluten: do only celiac patients benefit from its removal from the diet? // Food Reviews International. – 2023. – Vol. 39 (7). – Pp. 4388–4418. – https://10.1080/87559129.2021.2024566
28. Brett B. E., de Weerth C. The microbiota–gut–brain axis: A promising avenue to foster healthy developmental outcomes // Developmental Psychobiology. – 2019. – Vol. 61 (5). – Pp. 772–782. – https://doi.org/10.1002/dev.21824
29. Keller A., Rimestad M.L., Friis Rohde J. et al. The effect of a combined gluten–and casein-free diet on children and adolescents with autism spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis // Nutrients. – 2021. – Vol. 13 (2). – Art. 470. – https://doi.org/10.3390/nu13020470
30. Gonzalez–Domenech P.J., Diaz–Atienza F., Gutierrez–Rojas L. et al. A narrative review about autism spectrum disorders and exclusion of gluten and casein from the diet // Nutrients. – 2022. – Vol. 14 (9). – Art. 1797. – https://doi.org/10.3390/nu14091797
31. Quan L., Xu X., Cui Y. et al. A systematic review and meta–analysis of the benefits of a gluten–free diet and/or casein–free diet for children with autism spectrum disorder // Nutrition Reviews. – 2022. – Vol. 80 (5). – Pp. 1237–1246. – https://doi.org/10.1093/nutrit/nuab073
32. Звягин А.А., Бавыкина И.А. Эффективность безглютеновой диеты в терапии расстройств аутистического спектра у детей // Педиатрия: журнал имени Г.Н. Сперанского. – 2017. – № 96 (6). – С. 197–200.
33. Ghalichi F.,Ghaemmaghami J., Malek A., Ostadrahimi A. Effect of gluten free diet on gastrointestinal and behavioral indices for children with autism spectrum disorders: A randomized clinical trial // World Journal of Pediatrics. – 2016. – Vol. 12. – Pp. 436–442. – https://doi.org/10.1007/s12519-016-0040-z
34. Piwowarczyk A., Horvath A., Pisula E. et al. Gluten–free diet in children with autism spectrum disorders: A randomized, controlled, single–blinded trial // Journal of Autism and Developmental Disorders. – 2020. – Vol. 50. – Pp. 482–490. – https://doi.org/10.1007/s10803-019-04266-9
35. Westmark C. J. Soy infant formula may be associated with autistic behaviors //Autism-open access. – 2013. – Vol. 3 (3). – Art. 20727. – https://doi.org/10.4172/2165-7890.1000120
36. Westmark C.J. Soy infant formula and seizures in children with autism: a retrospective study // PLoS One. – 2014. – Vol. 9 (3). – Art. e80488. – https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080488
37. Matthews J.S., Adams J.B. Ratings of the effectiveness of 13 therapeutic diets for autism spectrum disorder: Results of a national survey // Journal of Personalized Medicine. – 2023. – Vol. 13 (10). – Art. 1448. – https://doi.org/10.3390/jpm13101448
38. Adams J.B., Audhya T., Geis E. et al. Comprehensive nutritional and dietary intervention for autism spectrum disorder — a randomized, controlled 12–month trial // Nutrients. – 2018. – Vol. 10 (3). – Art. 369. – https://doi.org/10.3390/nu10030369
39. Monteiro M. A., Santos A.A., Gomes L.M. et al. Autism spectrum disorder: A systematic review about nutritional interventions // Revista Paulista de Pediatria. – 2020. – Vol. 38. – Art. e2018262. – https://doi.org/10.1590/1984-0462/2020/38/2018262
40. Volek J.S., Phinney S.D., Krauss R.M. et al. Alternative dietary patterns for Americans: Low–carbohydrate diets // Nutrients. – 2021. – Vol. 13 (10). – Art. 3299. – https://doi.org/10.3390/nu13103299

17. Vojdani A., Gushgari L.R., Vojdani E. Interaction between food antigens and the immune system: Association with autoimmune disorders // Autoimmunity Reviews. – 2020. – Vol. 19 (3). – Art. 102459. – https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102459
18. Vojdani A. Molecular mimicry as a mechanism for food immune reactivities and autoimmunity // Altern Ther Health Med. – 2015. – Vol. 21, suppl. 1. – Pp. 34–45.
19. van De Sande M.M.H., van Buul V.J., Brouns F.J.P.H. Autism and nutrition: The role of the gut–brain axis // Nutrition Research Reviews. – 2014. – Vol. 27 (2). – Pp. 199–214. – https://doi.org/10.1017/S0954422414000110
20. Zafirovski K., Aleksoska M.T., Thomas J., Hanna F. Impact of gluten-free and casein-free diet on behavioural outcomes and quality of life of autistic children and adolescents: A scoping review // Children. – 2024. – Vol. 11 (7). – Art. 862. – https://doi.org/10.3390/children11070862
21. Kay S.I.S. et al. Beneficial effects of milk having A2 β-casein protein: Myth or reality? // The Journal of Nutrition. – 2021. – Vol. 151 (5). – Pp. 1061–1072. – https://doi.org/10.1093/jn/nxaa454

22. Sokolov O.Ju. i dr. Vozmozhnaja rol› kazomorfinov v patogeneze autizma // Psihiatrija. – 2010. – № 3. – S. 29–35.

23. Havkin A.I., Vasia M.N., Novikova V.P. Biologicheskaja rol› kazomorfinov (chast› 2): rol› v patologii cheloveka // Jeksperimental›naja i klinicheskaja gastrojenterologija. – 2021. – № 196 (12). – C. 110–118. – https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-196-12-110-118
24. Croall I.D., Hoggard N., Hadjivassiliou M. Gluten and autism spectrum disorder // Nutrients. – 2021. – Vol. 13 (2). – Art. 572. – https://doi.org/10.3390/nu13020572

25. Zvjagin A.A. i dr. Uroven› gliadomorfinov i kazomorfinov u detej s rasstrojstvami autisticheskogo spektra // Pediatrija: zhurnal imeni G.N. Speranskogo. – 2021. – № 100 (6). – S. 65–71.

26. Cenni S. et al. The Role of Gluten in Gastrointestinal Disorders: A Review // Nutrients. – 2023. – Vol. 15 (7). – Art. 1615. – https://doi.org/10.3390/nu15071615
27. de Sousa Franckilin L. R., Dos Santos A., Freitas F. et al. Gluten: do only celiac patients benefit from its removal from the diet? // Food Reviews International. – 2023. – Vol. 39 (7). – Pp. 4388–4418. – https://10.1080/87559129.2021.2024566
28. Brett B. E., de Weerth C. The microbiota–gut–brain axis: A promising avenue to foster healthy developmental outcomes // Developmental Psychobiology. – 2019. – Vol. 61 (5). – Pp. 772–782. – https://doi.org/10.1002/dev.21824
29. Keller A., Rimestad M.L., Friis Rohde J. et al. The effect of a combined gluten–and casein-free diet on children and adolescents with autism spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis // Nutrients. – 2021. – Vol. 13 (2). – Art. 470. – https://doi.org/10.3390/nu13020470
30. Gonzalez–Domenech P.J., Diaz–Atienza F., Gutierrez–Rojas L. et al. A narrative review about autism spectrum disorders and exclusion of gluten and casein from the diet // Nutrients. – 2022. – Vol. 14 (9). – Art. 1797. – https://doi.org/10.3390/nu14091797
31. Quan L., Xu X., Cui Y. et al. A systematic review and meta–analysis of the benefits of a gluten–free diet and/or casein–free diet for children with autism spectrum disorder // Nutrition Reviews. – 2022. – Vol. 80 (5). – Pp. 1237–1246. – https://doi.org/10.1093/nutrit/nuab073

32. Zvjagin A.A., Bavykina I.A. Jeffektivnost' bezgljutenovoj diety v terapii rasstrojstv autisticheskogo spektra u detej // Pediatrija: zhurnal imeni G.N. Speranskogo. – 2017. – № 96 (6). – S. 197–200.

33. Ghalichi F.,Ghaemmaghami J., Malek A., Ostadrahimi A. Effect of gluten free diet on gastrointestinal and behavioral indices for children with autism spectrum disorders: A randomized clinical trial // World Journal of Pediatrics. – 2016. – Vol. 12. – Pp. 436–442. – https://doi.org/10.1007/s12519-016-0040-z
34. Piwowarczyk A., Horvath A., Pisula E. et al. Gluten–free diet in children with autism spectrum disorders: A randomized, controlled, single–blinded trial // Journal of Autism and Developmental Disorders. – 2020. – Vol. 50. – Pp. 482–490. – https://doi.org/10.1007/s10803-019-04266-9

35. Westmark C. J. Soy infant formula may be associated with autistic behaviors //Autism-open access. – 2013. – Vol. 3 (3). – Art. 20727. – https://doi.org/10.4172/2165-7890.1000120

36. Westmark C.J. Soy infant formula and seizures in children with autism: a retrospective study // PLoS One. – 2014. – Vol. 9 (3). – Art. e80488. – https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080488
37. Matthews J.S., Adams J.B. Ratings of the effectiveness of 13 therapeutic diets for autism spectrum disorder: Results of a national survey // Journal of Personalized Medicine. – 2023. – Vol. 13 (10). – Art. 1448. – https://doi.org/10.3390/jpm13101448
38. Adams J.B., Audhya T., Geis E. et al. Comprehensive nutritional and dietary intervention for autism spectrum disorder — a randomized, controlled 12–month trial // Nutrients. – 2018. – Vol. 10 (3). – Art. 369. – https://doi.org/10.3390/nu10030369
39. Monteiro M. A., Santos A.A., Gomes L.M. et al. Autism spectrum disorder: A systematic review about nutritional interventions // Revista Paulista de Pediatria. – 2020. – Vol. 38. – Art. e2018262. – https://doi.org/10.1590/1984-0462/2020/38/2018262
40. Volek J.S., Phinney S.D., Krauss R.M. et al. Alternative dietary patterns for Americans: Low–carbohydrate diets // Nutrients. – 2021. – Vol. 13 (10). – Art. 3299. – https://doi.org/10.3390/nu13103299

41. Alsharairi N.A. The therapeutic role of short-chain fatty acids mediated very low-calorie ketogenic diet-gut microbiota relationships in paediatric inflammatory bowel diseases // Nutrients. – 2022. – Vol. 14 (19). – Art. 4113. – https://doi.org/10.3390/nu14194113
42. Lee R.W.Y., Corley M.J., Pang A. et al. A modified ketogenic gluten-free diet with MCT improves behavior in children with autism spectrum disorder // Physiology & Behavior. – 2018. – Vol. 188. – Pp. 205–211. – https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2018.02.006
43. Mu C., Corley M.J., Lee R.W.Y. et al. Metabolic framework for the improvement of autism spectrum disorders by a modified ketogenic diet: A pilot study // Journal of Proteome Research. – 2019. – Vol. 19 (1). – Pp. 382–390. – https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.9b00581
44. Varesio C., Grumi S., Zanaboni M.P. et al. Ketogenic dietary therapies in patients with autism spectrum disorder: facts or fads? A scoping review and a proposal for a shared protocol // Nutrients. – 2021. – Vol. 13 (6). – Art. 2057. – https://doi.org/10.3390/nu13062057
45. El-Rashidy O., El-Baz F., El-Gendy Y. et al. Ketogenic diet versus gluten free casein free diet in autistic children: a case-control study // Metabolic brain disease. – 2017. – Vol. 32. – Pp. 1935–1941. – https://doi.org/10.1007/s11011-017-0088-z
46. Yu Y., Huang J., Chen X. et al. Efficacy and safety of diet therapies in children with autism spectrum disorder: a systematic literature review and meta-analysis // Frontiers in neurology. – 2022. – Vol. 13. – Art. 844117. – https://doi.org/10.3389/fneur.2022.844117
47. Yan J., Wang L., Gu Y. et al. Dietary patterns and gut microbiota changes in inflammatory bowel disease: current insights and future challenges // Nutrients. – 2022. – Vol. 14 (19). – Art. 4003. – https://doi.org/10.3390/nu14194003
48. Dieterich W., Schuppan D., Schink M. et al. Influence of low FODMAP and gluten-free diets on disease activity and intestinal microbiota in patients with non-celiac gluten sensitivity // Clinical Nutrition. – 2019. – Vol. 38 (2). – Pp. 697–707. – https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.03.017
49. Nogay N.H., Walton J., Roberts K.M. et al. The effect of the low FODMAP diet on gastrointestinal symptoms, behavioral problems and nutrient intake in children with autism spectrum disorder: A randomized controlled pilot trial // Journal of Autism and Developmental Disorders. – 2021. – Vol. 51. – Pp. 2800–2811. – https://doi.org/10.1007/s10803-020-04717-8
50. Campbell-McBride N. Gut and psychology syndrome: Natural treatment for autism, dyspraxia, ADD, dyslexia, ADHD, depression, schizophrenia. – Amersham, Buckinghamshire: Halstan Printing Group, 2004. – 264 p.
51. Abele S., Meija L., Folkmanis V., Tzivian L. Specific carbohydrate diet (SCD/gaps) and dietary supplements for children with autistic spectrum disorder // Proceedings of the Latvian Academy of Sciences. Section B. Natural, Exact, and Applied Sciences. – 2021. – Vol. 75 (6). – Pp. 417–425. – https://doi.org/10.2478/prolas-2021-0062
52. Konstantynowicz J., Porowski T., Zoch-Zwierz W. et al. A potential pathogenic role of oxalate in autism // European Journal of Paediatric Neurology. – 2012. – Vol. 16 (5). – Pp. 485–491. – https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2011.08.004
53. Palmieri F., Estoppey A., House G.L. et al. Oxalic acid, a molecule at the crossroads of bacterial-fungal interactions // Advances in Applied Microbiology. – 2019. – Vol. 106. – Pp. 49–77. – https://doi.org/10.1016/bs.aambs.2018.10.001
54. Costantini C., Dindo M., Pariano M. et al. Commensal fungi and oxalate degradation: Is there a link? // Microbiota and Host. – 2024. – Vol. 2 (1). – Art. e230020. – https://doi.org/10.1530/MAH-23-0020
55. Kumar P., Patel M., Oster R.A. et al. Dietary oxalate loading impacts monocyte metabolism and inflammatory signaling in humans // Frontiers in Immunology. – 2021. – Vol. 12. – Art. 617508. – https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.617508
56. Malakar S., Bhattacharya S. Minding the greens: Role of dietary salicylates in common behavioural health conditions // Acta Alimentaria. – 2014. – Vol. 43 (2). – Pp. 344–356. – https://doi.org/10.1556/AAlim.2014.0017
57. Schab D.W., Trinh N.H.T. Do artificial food colors promote hyperactivity in children with hyperactive syndromes? A meta-analysis of double-blind placebo-controlled trials // Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics. – 2004. – Vol. 25 (6). – Pp. 423–434. – https://doi.org/10.1097/00004703-200412000-00007
58. Rowe K. S., Rowe K. J. Synthetic food coloring and behavior: A dose response effect in a double-blind, placebo-controlled, repeated-measures study // The Journal of Pediatrics. – 1994. – Vol. 125 (5). – Pp. 691–698. – https://doi.org/10.1016/s0022-3476(94)70059-1
59. Lipton M.A., Mayo J.P. Diet and hyperkinesis — an update // Journal of the American Dietetic Association. – 1983. – Vol. 83 (2). – Pp. 132–134.

41. Alsharairi N.A. The therapeutic role of short-chain fatty acids mediated very low-calorie ketogenic diet-gut microbiota relationships in paediatric inflammatory bowel diseases // Nutrients. – 2022. – Vol. 14 (19). – Art. 4113. – https://doi.org/10.3390/nu14194113
42. Lee R.W.Y., Corley M.J., Pang A. et al. A modified ketogenic gluten-free diet with MCT improves behavior in children with autism spectrum disorder // Physiology & Behavior. – 2018. – Vol. 188. – Pp. 205–211. – https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2018.02.006
43. Mu C., Corley M.J., Lee R.W.Y. et al. Metabolic framework for the improvement of autism spectrum disorders by a modified ketogenic diet: A pilot study // Journal of Proteome Research. – 2019. – Vol. 19 (1). – Pp. 382–390. – https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.9b00581
44. Varesio C., Grumi S., Zanaboni M.P. et al. Ketogenic dietary therapies in patients with autism spectrum disorder: facts or fads? A scoping review and a proposal for a shared protocol // Nutrients. – 2021. – Vol. 13 (6). – Art. 2057. – https://doi.org/10.3390/nu13062057
45. El-Rashidy O., El-Baz F., El-Gendy Y. et al. Ketogenic diet versus gluten free casein free diet in autistic children: a case-control study // Metabolic brain disease. – 2017. – Vol. 32. – Pp. 1935–1941. – https://doi.org/10.1007/s11011-017-0088-z
46. Yu Y., Huang J., Chen X. et al. Efficacy and safety of diet therapies in children with autism spectrum disorder: a systematic literature review and meta-analysis // Frontiers in neurology. – 2022. – Vol. 13. – Art. 844117. – https://doi.org/10.3389/fneur.2022.844117
47. Yan J., Wang L., Gu Y. et al. Dietary patterns and gut microbiota changes in inflammatory bowel disease: current insights and future challenges // Nutrients. – 2022. – Vol. 14 (19). – Art. 4003. – https://doi.org/10.3390/nu14194003
48. Dieterich W., Schuppan D., Schink M. et al. Influence of low FODMAP and gluten-free diets on disease activity and intestinal microbiota in patients with non-celiac gluten sensitivity // Clinical Nutrition. – 2019. – Vol. 38 (2). – Pp. 697–707. – https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.03.017
49. Nogay N.H., Walton J., Roberts K.M. et al. The effect of the low FODMAP diet on gastrointestinal symptoms, behavioral problems and nutrient intake in children with autism spectrum disorder: A randomized controlled pilot trial // Journal of Autism and Developmental Disorders. – 2021. – Vol. 51. – Pp. 2800–2811. – https://doi.org/10.1007/s10803-020-04717-8
50. Campbell-McBride N. Gut and psychology syndrome: Natural treatment for autism, dyspraxia, ADD, dyslexia, ADHD, depression, schizophrenia. – Amersham, Buckinghamshire: Halstan Printing Group, 2004. – 264 p.
51. Abele S., Meija L., Folkmanis V., Tzivian L. Specific carbohydrate diet (SCD/gaps) and dietary supplements for children with autistic spectrum disorder // Proceedings of the Latvian Academy of Sciences. Section B. Natural, Exact, and Applied Sciences. – 2021. – Vol. 75 (6). – Pp. 417–425. – https://doi.org/10.2478/prolas-2021-0062
52. Konstantynowicz J., Porowski T., Zoch-Zwierz W. et al. A potential pathogenic role of oxalate in autism // European Journal of Paediatric Neurology. – 2012. – Vol. 16 (5). – Pp. 485–491. – https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2011.08.004
53. Palmieri F., Estoppey A., House G.L. et al. Oxalic acid, a molecule at the crossroads of bacterial-fungal interactions // Advances in Applied Microbiology. – 2019. – Vol. 106. – Pp. 49–77. – https://doi.org/10.1016/bs.aambs.2018.10.001
54. Costantini C., Dindo M., Pariano M. et al. Commensal fungi and oxalate degradation: Is there a link? // Microbiota and Host. – 2024. – Vol. 2 (1). – Art. e230020. – https://doi.org/10.1530/MAH-23-0020
55. Kumar P., Patel M., Oster R.A. et al. Dietary oxalate loading impacts monocyte metabolism and inflammatory signaling in humans // Frontiers in Immunology. – 2021. – Vol. 12. – Art. 617508. – https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.617508
56. Malakar S., Bhattacharya S. Minding the greens: Role of dietary salicylates in common behavioural health conditions // Acta Alimentaria. – 2014. – Vol. 43 (2). – Pp. 344–356. – https://doi.org/10.1556/AAlim.2014.0017
57. Schab D.W., Trinh N.H.T. Do artificial food colors promote hyperactivity in children with hyperactive syndromes? A meta-analysis of double-blind placebo-controlled trials // Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics. – 2004. – Vol. 25 (6). – Pp. 423–434. – https://doi.org/10.1097/00004703-200412000-00007
58. Rowe K. S., Rowe K. J. Synthetic food coloring and behavior: A dose response effect in a double-blind, placebo-controlled, repeated-measures study // The Journal of Pediatrics. – 1994. – Vol. 125 (5). – Pp. 691–698. – https://doi.org/10.1016/s0022-3476(94)70059-1
59. Lipton M.A., Mayo J.P. Diet and hyperkinesis — an update // Journal of the American Dietetic Association. – 1983. – Vol. 83 (2). – Pp. 132–134.

Современная терапия психических расстройств. — 2025. — № 1. — С. 41–52.
DOI: 10.48612/psyph/r1vh-verr-fgkp

Использование антагонистов опиоидной системы в терапии пациентов с пограничным расстройством личности: связь механизмов действия с воспалением и метаболическими эффектами

А.Р. Протасов, Г.В. Рукавишников, Г.Э. Мазо

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

В настоящее время использование основных психофармакологических групп при лечении пограничного расстройства личности (ПРЛ) не является доказательно эффективным. Существующая гипотеза о нарушениях функционирования эндогенной опиоидной системы при ПРЛ привела исследователей к выводам, что антагонисты опиоидов могут купировать некоторые симптомы этого заболевания. В данном обзоре проведен анализ доступной литературы, в которой исследовалось влияние антагонистов опиоидов на течение ПРЛ. Поиск находящихся в открытом доступе опубликованных работ осуществлялся на русском и английском языках. Запросы включали названия зарегистрированных на данный момент лекарственных средств, являющихся полными или частичными антагонистами опиоидных рецепторов. Было обнаружено 10 соответствующих критериям поиска работ, которые представляли собой плацебо-контролируемые, в том числе рандомизированные (n = 2), продольные (n = 3) и ретроспективные исследования (n = 1), а также описания клинических случаев (n = 4). В большинстве работ применялся налтрексон (n = 6). В единственном исследовании, где применялся налоксон, не было обнаружено положительного эффекта при симптомах ПРЛ. В остальных работах полученные данные демонстрируют, что назначение препаратов из этой группы может быть эффективным в терапии ряда симптомов, таких как несуицидальное самоповреждающее поведение, импульсивность, суицидальные тенденции и диссоциативные симптомы. В статье также обсуждаются возможные влияния нарушений опиоидной системы на другие эндокринные системы, вызванные метаболические эффекты и системное воспаление в рамках данного расстройства. Также результаты работы позволяют предположить, что одну из ключевых ролей в нарушениях при этом расстройстве играет не только эндогенная опиоидная система в целом, но и по большей части доступность динорфина или каппа-опиоидных рецепторов, от которых зависит активность дофаминергических нейронов, оказывающих влияние на гедонический порог и механизмы положительного и отрицательного подкрепления, что может служить объяснением многих симптомов пограничного расстройства. Дальнейшее изучение указанного вопроса может быть перспективным в формировании новых патогенетически обоснованных подходов к терапии ПРЛ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: пограничное расстройство личности, фармакотерапия, эндогенная опиоидная система, антагонисты опиоидов, метаболические нарушения, воспалительный процесс.

КОНТАКТЫ: Протасов Александр Романович, alxprotasov@gmail.com, ORCID: 0000-0001-5797-1981
Рукавишников Григорий Викторович, grigory_v_r@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5282-2036
Мазо Галина Элевна, galina-mazo@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-7910-9129

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Протасов А.Р., Рукавишников Г.В., Мазо Г.Э. Использование антагонистов опиоидной системы в терапии пациентов с пограничным расстройством личности: связь механизмов действия с воспалением и метаболическими эффектами // Современная терапия психических расстройств. — 2025. — № 1. — С. 41–52. — DOI: 10.48612/psyph/r1vh-verr-fgkp

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

The Use of Opioid Antagonists in the Treatment of Patients with Borderline Personality Disorder: Linking Mechanisms of Action to Inflammation and Metabolic Effects

A.R. Protasov, G.V. Rukavishnikov, G.E. Mazo

V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology of the Ministry of Heath of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

Currently, the use of most psychopharmacological treatments for borderline personality disorder (BPD) has not been shown to be effective based on evidence. The current hypothesis regarding the dysfunction of the endogenous opioid system in BPD has led researchers to believe that opioid antagonists may be able to alleviate some of the symptoms of this condition. This review analyzes the available literature that investigates the effect of opioid antagonists in BPD. A search was conducted for open access articles published in Russian and English. The queries included the names of currently registered drugs that are full or partial antagonists of opioid receptors. Eleven works meeting the search criteria were identified, consisting of placebo-controlled studies, including randomized (*n* = 2), longitudinal (*n* = 3), and retrospective studies (*n* = 1), as well as clinical case reports (*n* = 4). The majority of studies used naltrexone (*n* = 6). The only study that used naloxone did not find a beneficial effect on BPD symptoms. Data obtained from other studies suggest that the administration of medications from this group may be effective in treating certain symptoms, including non-suicidal self-injury, impulsivity, suicidal tendencies and dissociative symptoms. The article also discusses the possible effects of opioid system impairment on other endocrine systems, including metabolic effects and systemic inflammation. The research also suggests that one of the main factors in the development of this disorder is not only the endogenous opioid system as a whole, but also the availability of dynorphin and kappa opioid receptors. These receptors affect the activity of dopamine neurons and thus influence hedonic thresholds and positive and negative reinforcement mechanisms, which may explain many BPD symptoms. Further research in this area may lead to the development of new, pathogenetically based approaches to the treatment of BPD.

KEYWORDS: borderline personality disorder, pharmacotherapy, endogenous opioid system, opioid antagonists, metabolic disorders, inflammatory process.

CONTACTS: Protasov Alexander Romanovich, alxprotasov@gmail.com, ORCID: 0000-0001-5797-1981
Rukavishnikov Grigory Viktorovich, grigory_v_r@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5282-2036
Mazo Galina Elevna, galina-mazo@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-7910-9129

CITATION: Protasov A.R., Rukavishnikov G.V., Mazo G.E. The use of opioid antagonists in the treatment of patients with borderline personality disorder: mechanisms of action association with inflammation and metabolic effects // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. — 2025. — No. 1. — Pp. 41–52. — DOI: 10.48612/psyph/r1vh-verr-fgkp [in Russian].

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

FUNDING: the study was carried out within the framework of the state assignment of the V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology of the Ministry of Heath of the Russian Federation 2024–2026 (XSOZ 2024–2026).

Введение

Пограничное расстройство личности (ПРЛ) — это психическое расстройство, характеризующееся постоянной тенденцией к нестабильности настроения, самооценки и межличностных отношений, а также выраженной импульсивностью [1]. Распространенность ПРЛ в общей популяции — 5,9 %, а среди взрослых, получающих психиатрическую помощь, распространенность ПРЛ достигает 9–18 % [2]. Люди с ПРЛ часто испытывают сильные и быстро меняющиеся эмоции, трудности с их регулированием и демонстрируют импульсивное поведение, включающее периодические акты самоповреждающего поведения и суицидальные тенденции [1]. Данная симптоматика влияет на межличностное и профессиональное функционирование человека: пациенты с ПРЛ часто обращаются за медицинской помощью, но трудно поддаются лечению, несмотря на благоприятный в целом прогноз [3]. В настоящее время использование основных групп психофармакологических препаратов не имеет четкой доказательной базы в терапии данного расстройства. При этом до 96 % пациентов с ПРЛ, обратившихся за лечением, получают по крайней мере один психотропный препарат, также среди этой категории пациентов широко распространена и полипрагмазия [4].

Указанные трудности способствуют активному изучению механизмов формирования ПРЛ, в том числе с целью поиска новых методов его фармакотерапии. Среди различных этиопатологических теорий развития данной патологии наибольшую поддержку получила гипотеза, предложенная M.M. Linehan в 1993 г., которая предполагает, что ПРЛ может быть результатом взаимодействия между биологическими и психосоциальными факторами [5, 6]. Некоторые исследования указывают, что в биологическом аспекте патогенеза ПРЛ немаловажное влияние оказывают эндогенные нейропептиды, что объясняется их известной ролью в регуляции социального поведения и стресса [7, 8]. Интерес представляет гипотеза о нарушениях функционирования эндогенной опиоидной системы при данном расстройстве. Так, о том, что снижение чувствительности опиоидных рецепторов или доступность эндогенных опиоидов может являться частью патофизиологии ПРЛ, сообщалось в обзоре B. Bandelow и C. Schmahl [9]. В последующем A. Prossin и его коллеги (2010) с помощью позитронно-эмиссионной томографии обнаружили значительные различия в исходных региональных концентрациях мю-опиоидных рецепторов (MOR) у пациентов с ПРЛ (большая исходная доступность MOR), а также изменения в реакции этой нейротрансмиттерной системы на негативный эмоциональный стимул [10].

При описании ПРЛ с помощью пятифакторной модели личности определяются высокие показатели нейротизма (N-фактор) и открытости новому опыту, оригинальности (O-фактор), при этом низкий уровень привязанности, сотрудничества (A-фактор) и контролирования, надежности и саморегуляции (C-фактор) [4]. Корреляционный анализ A.M. Rodman

и его коллег показал значительную связь между чертами нейротизма и экстраверсии с потенциалом связывания опиоидных рецепторов в островковой коре головного мозга. В частности, нейротизм положительно коррелировал с потенциалом связывания опиоидных рецепторов в паралимбической системе. То есть люди с высокими показателями по признаку нейротизма имели более низкие уровни эндогенной опиоидной передачи или более высокие уровни экспрессии опиоидных рецепторов в правой передней островковой доле [11].

Данные о нарушениях функции эндогенной опиоидной системы при ПРЛ позволяют предположить, что пациенты с этим расстройством могут неосознанно пытаться стимулировать эндогенные опиоиды и дофаминергические системы вознаграждения, однако такое поведение носит саморазрушающий характер [10, 12]. В свою очередь, это привело исследователей к предположению, что антагонисты опиоидов при ПРЛ могут купировать симптомы, связанные с попыткой пациентов восстановить гомеостаз опиоидов [9]. Так, A. Moghaddas и соавторы в 2017 г. опубликовали систематический обзор [13], в котором оценивали эффективность применения налтрексона у пациентов с ПРЛ с целью купирования несуицидального самоповреждающего поведения (НСПП) и диссоциативных симптомов. Сообщалось, что роль антагонистов опиоидов в контроле этих симптомов у пациентов с ПРЛ остается неясной и требует дальнейшего изучения. Авторы пришли к выводу, что продемонстрированные налтрексоном результаты имеют ограниченную эффективность при лечении НСПП и симптомов диссоциативного характера, что предполагало возможное участие различных механизмов действия данного препарата.

Целью этого обзора является анализ доступной литературы, в которой проводилось исследование влияния антагонистов опиоидов на симптомы ПРЛ и их возможное влияние на патогенез этого расстройства.

Методы

Осуществлялся поиск опубликованных статей и клинических исследований на русском и английском языках, находящихся в открытом доступе в системах eLibrary, Google Scholar и PubMed до 2024 г. включительно. Поиск соответствовал следующим запросам: пограничное расстройство личности (ПРЛ)/*borderline personality disorder (BPD)*; терапия/лечение/*treatment*; антагонисты опиоидов/*opioid antagonists* ИЛИ налтрексон/*naltrexone* ИЛИ налоксон/*naloxone* ИЛИ бупренорфин/*buprenorphine* ИЛИ налмефен/*nalmefene*. В дальнейший анализ были включены систематические обзоры, оригинальные статьи, описания клинических случаев.

Критериями включения соответствовали публикации, в которых были оценены эффективность применения препаратов — антагонистов опиоидных рецепторов при ПРЛ с использованием зарегистрированных лекарственных средств и указанием принимаемой дозы, размещаемые в рецензируемых журналах в открытом доступе. Критериям исключения соответствовали публикации, в которых была описана терапия отдельных неспецифических синдромов без верификации диагноза ПРЛ или доступ к данным был ограничен; терапия была направлена на коморбидные состояния без оценки симптомов ПРЛ; не проводилась оценка эффективности применения антагонистов опиоидов при ПРЛ; отсутствовал полный текст статьи.

Результаты

В процессе поиска были исключены дубликаты и публикации, отвечающие критериям исключения. Из 43 публикаций 27 были исключены, поскольку не имели открытого доступа или в них отсутствовал полный текст статьи, 5 работ не рассматривались ввиду отсутствия оценки эффективности применения антагонистов опиоидов при ПРЛ, в одной работе терапия была направлена на коморбидные состояния. Критериям включения соответствовали 10 работ на английском языке (n = 10). Исследований на русском языке, соответствующих критериям поиска, обнаружено не было. Сводные данные результатов поиска представлены в табл. 1.

Среди соответствующих критериям поиска работ проводилось многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование низких доз сублингвального бупренорфина (средняя конечная доза 0,44 мг/сут) в качестве дополнительной терапии пациентов с различными заболеваниями, сопровождающимися тяжелыми суицидальными наклонностями, среди которых n = 50 (56,8 % от общей выборки) имели диагноз ПРЛ, в том числе коморбидный с такими расстройствами, как рекуррентное депрессивное расстройство, расстройство адаптации, расстройство пищевого поведения, биполярное аффективное расстройство и посттравматическое стрессовое расстройство, однако авторы не приводят конкретных данных об их количестве [14].

Пациенты были случайным образом распределены для приема бупренорфина или плацебо (для ПРЛ n = 34 (59,6 %) и n = 16 (51,6 %) соответственно) в дополнение к основному лечению: антидепрессанты получали 70,1 % в группе бупренорфина и 71 % в группе плацебо от общего числа испытуемых; нормотимики — 17,5 и 19,4 % соответственно; препараты бензодиазепинового ряда — 54,4 и 38,7 %; антипсихотики преимущественно второго поколения (только один пациент получал перфеназин — антипсихотик первого поколения) — 24,6 и 12,9 % соответственно. Первичным показателем результата было изменение суицидальных мыслей по шкале суицидальных мыслей Бека (Scale for suicide ideation) [15] в конце каждой из четырех недель лечения. Выбор низких доз бупренорфина в качестве средства для лечения суицидальных мыслей был обусловлен теорией связи суицидальности с психической болью и эндорфинергическим контролем системы дистресса при разрыве отношений.

Авторы не демонстрируют результаты конкретно для каждого диагноза. Сообщается, что у пациентов в группе бупренорфина наблюдалось большее

Таблица 1. Сводные данные по применению антагонистов опиоидных рецепторов при ПРЛ
Table 1. *Summary of the use of opioid receptor antagonists in patients with BPD*

Автор, год публикации, источник	Дизайн исследования	Диагностические критерии включения	Количество участников, гендерное соотношение	Используемый препарат	Таргетная симптоматика	Эффективность	Страна
Yovell Y. Et al.., 2016	Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование	Критерии DSM-IV	*n* = 50 (70 % – женщины)	BUP в средней дозе 0,44 мг/сут	Суицидальные мысли	Снижение показателя по шкале суицидальных мыслей Бека, чем у пациентов в группе плацебо в конце 2-й и 4-й недель	Израиль
Philipsen A., Schmahl C., 2004	Плацебо-контролируемое исследование	Критерии DSM-IV	*n* = 9 (женщины)	NLX в дозе 0,4 мг/сут	Диссоциативные симптомы	Не продемонстрировал эффект по сравнению с плацебо	Германия
Sonne S. et al., 1996	Открытое продольное исследование	Критерии DSM-III-R	*n* = 5 (женщины)	NTX 50–100 мг/сут	Навязчивые мысли о самоповреждении	Значимое снижение показателей по шкале YBOCS	Швейцария
Martín-Blanco A. et al., 2017	Открытое продольное исследование	Критерии DSM-IV, DIB-R	*n* = 25 (23 – женщины)	NLF в дозе 18 мг/сут	Общие клинические показатели ПРЛ, НСПП, компульсивное переедание	Значимое снижение клинических показателей ПРЛ, частоты НСПП и переедания	Испания
Bohus M.J. et al., 1999	Открытое исследование	Критерии DSM-IV, DIB-R	*n* = 13 (женщины)	NTX 25–100 мг/сут	Диссоциативные симптомы	Значительное сокращение продолжительности и интенсивности диссоциативных явлений по DAISS	Германия
Timäus C. et al., 2021	Ретроспективная оценка	Критерии МКБ-10	*n* = 161 (84,5 % – женщины)	NTX средняя доза – 63,2 мг/сут	Нарушения настроения/влечения, суицидальные мысли или тенденции, импульсивность, НСПП	Дозозависимый эффект	Германия
Griengl H. et al., 2001	Клинический случай	Критерии DSM-IV	*n* = 1 (мужчина)	NTX в дозе до 50 мг/сут	НСПП	Положительный эффект	Австрия
DeLucia B., 2017	Клинический случай	Критерии DSM-V	*n* = 1 (женщина)	NTX в дозе до 50 мг/сут	НСПП	Положительный эффект	Франция
McGee, M.D. 1997	Клинический случай	Критерии DSM-IV	*n* = 1 (женщина)	NTX в дозе до 50 мг/сут	НСПП	Положительный эффект	США
Hansen B. et al., 2022	Клинический случай	Критерии DSM-V	*n* = 1 (женщина)	Комбинированный препарат BUP/NTX	Суицидальные мысли, НСПП, количество обращений за помощью к психиатру	Снижение интенсивности суицидальных мыслей, частоты НСПП и обращений за помощью	Канада

Примечания. DIB-R – Revised Diagnostic Interview for Borderlines; NTX – налтрексон; NLX – налоксон; NLF – налмефен; BUP – бупренорфин; НСПП – несуицидальное самоповреждающее поведение.

снижение показателя по шкале суицидальных мыслей Бека, чем у пациентов в группе плацебо, как в конце 2-й недели, так и в конце 4-й. При этом одновременное лечение антидепрессантами не повлияло на эту картину. Поясняется, что диагноз ПРЛ был связан с более низкой реакцией на плацебо и не ослаблял реакцию на бупренорфин. Апостериорные сравнения выявили большее снижение баллов по шкале суицидальных мыслей Бека у участников, получавших бупренорфин, по сравнению с теми, кто получал плацебо, независимо от того, был ли у них диагноз ПРЛ. В последующем анализе у пациентов, которые соответствовали критериям депрессивного расстройства, наблюдался более низкий уровень ответа на плацебо и меньшее снижение интенсивности депрессивных симптомов по сравнению с пациентами, не страдающими депрессией, но эти различия не были значимыми. В связи с тем что влияние сверхнизких доз бупренорфина на суицидальные мысли не различалось между пациентами, которые одновременно получали антидепрессанты, и теми, кто их не получал, это исследование демонстрирует неожиданные результаты, требующие подтверждения и дальнейшего изучения.

Авторы ссылаются на статью [16], в которой сообщается о худшем клиническом исходе при применении антидепрессантов у лиц с диагнозом ПРЛ, отмечая при этом, что в их исследовании пациенты с диагнозом ПРЛ и без него имели схожие реакции на бупренорфин. Это повышает вероятность того, что лечение бупренорфином в малых дозах устраняет аффективные симптомы, связанные с болезненными чувствами отвержения и покинутости, и что бупренорфин в малых дозах менее активен в отношении нейровегетативных и других симптомов, которые больше связаны со снижением гедонического тонуса. На основании этого авторы предполагают, что бупренорфин в малых дозах может быть более эффективен при устранении симптомов суицидального поведения у лиц с ПРЛ и атипичными вариантами депрессии, чем у пациентов с меланхолической депрессией.

Также критериям поиска соответствовала публикация, в которой проводилось плацебо-контролируемое исследование. A. Philipsen и C. Schmahl (2004) провели оценку эффекта внутривенного введения налоксона в дозе 0,4 мг при острых диссоциативных состояниях по сравнению с плацебо в двойном слепом перекрестном исследовании у девяти пациентов, которые соответствовали критериям ПРЛ по DSM-IV [17]. Препарат или плацебо вводили при остром диссоциативном состоянии во время амбулаторных обращений в клинику или в стационаре. Перед применением раствора налоксона 0,4 мг или плацебо в виде физиологического раствора пациенты и один из исследователей оценивали диссоциативные симптомы, используя опросник самооценки «Шкала диссоциативных симптомов» (Dissociative Symptoms Scale, DSS) [18, 19] и опросник «Клиническая шкала диссоциативных состояний» (Clinician Administered Dissociative States Scale, CADSS) [20]. Четырем пациентам было назначено плацебо, а пяти — налоксон. В результате не было выявлено ни существенно значимого эффекта от лечения, ни существенной зависимости от времени лечения. Кроме того, тесты на влияние между группами не выявили существенной разницы в эффекте лечения налоксоном по сравнению с плацебо. Однако была обнаружена значимая корреляция между количеством критериев ПРЛ из DSM-IV и улучшением острых диссоциативных симптомов после приема налоксона, но не после плацебо. Также сообщается, что у трех пациентов, которые соответствовали всем диагностическим критериям ПРЛ согласно DSM-IV, наблюдалось наиболее заметное улучшение после приема налоксона.

Одна публикация относилась к открытому продольному исследованию [21]. Пять пациентов с диагнозом ПРЛ наблюдались в течение трех недель. Оценка состояния проводилась в конце 2-й и 3-й недели с помощью модифицированной обсессивно-компульсивной шкалы Йеля — Брауна (Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale, Y-BOCS) [22, 23] специально для оценки навязчивых мыслей о самоповреждении и компульсивного поведения. На второй неделе к основной терапии (флуоксетин, $n = 3$; флуфеназин, $n = 1$; тразодон, $n = 2$; перфеназин, $n = 1$; карбамазепин, $n = 1$) был добавлен налтрексон 50–100 мг/сут. В результате показатели модифицированной шкалы Y-BOCS значительно снизились согласно значениям t-критерия Стьюдента ($t = 3{,}69$, уровень значимости $p \leq 0{,}05$) во время лечения налтрексоном по сравнению как с исходными показателями, так и с показателями на 3-й неделе, которые вернулись к исходному уровню или выше после прекращения приема налтрексона (3-я неделя). Сообщается, что количество самоповреждающих действий резко сократилось после начала лечения налтрексоном. При этом при сравнении мыслей о самоповреждении на 1-й неделе с мыслями о самоповреждении на 3-й неделе наблюдалась тенденция к повышению их значимости, что позволяет предположить наличие обратного эффекта при прекращении приема налтрексона.

Также было обнаружено открытое 8-недельное продольное исследование, направленное на оценку эффективности лечения налмефеном у лиц с ПРЛ и коморбидным расстройством, вызванным употреблением алкоголя, в котором в том числе оценивалась эффективность препарата в улучшении общей симптоматики ПРЛ и специфического для этого расстройства поведения, такого как НСПП и компульсивное переедание [24]. Всего 25 пациентов получали налмефен в дозе 18 мг/сут в течение 8 недель. Дисперсионный анализ показал статистически значимое снижение клинических показателей ПРЛ, а также частоты НСПП и переедания. При вторичном анализе результатов по Клинической глобальной шкале оценки пограничного расстройства личности (Clinical Global Impression Scale for borderline personality disorder) [25], оценивающей выраженность симптомов, также наблюдалось значительное улучшение во всех областях, за исключением параноидных представлений. Поскольку в исследовании оценивались пациенты с коморбидным течением ПРЛ и алкогольной зависимости, на фоне терапии налмефеном снижалось потребление алкоголя, что не позволяет

определить, не зависит ли улучшение состояния пациентов от снижения потребления алкоголя.

Одна публикация [26] представляла собой открытое исследование применения налтрексона в дозе 25–100 мг/сут в течение как минимум двух недель у женщин с ПРЛ (n = 13) с диссоциативными симптомами в клинической картине. Выраженность диссоциации оценивали с помощью разработанной авторами шкалы «Диссоциация, анальгезия, неподвижность и напряжение» (англ. Dissociation, Analgesia, Immobility, and Tension Scale; нем. Dissoziations-, Analgesie-, Immobilitäts- und Spannungs-Skala — DAISS) [26]. По результатам работы определялось значительное сокращение продолжительности и интенсивности диссоциативных явлений по баллам DAISS, а также заметное снижение анальгезии во время лечения налтрексоном. При этом 6 пациентов сообщили об уменьшении среднего числа флешбэков в день. Авторы приходят к выводу, что повышенная активность опиоидной системы способствует возникновению диссоциативных симптомов, включая флешбэки, при ПРЛ, и предполагают, что эти симптомы могут поддаваться лечению антагонистами опиатов. Однако ограничениями исследования служат его дизайн и малая выборка, авторы сообщают о необходимости проведения плацебо-контролируемого двойного слепого исследования.

Два исследования одной группы авторов служили для ретроспективной оценки медицинской документации пациентов с основным диагнозом ПРЛ в различные годы [27, 28]. В первом исследовании проводилось сравнение стратегий фармакологического лечения стационарных пациентов с ПРЛ за два периода: 1996–2004 и 2008–2012 гг. соответственно, где было отмечено увеличение использования налтрексона при ПРЛ (35,6 % против 6,3 %). Авторы приходят к выводу, что в остром периоде налтрексон может блокировать эффекты положительного подкрепления деструктивного поведения при ПРЛ, таких как НСПП, а также что при долгосрочном приеме налтрексон может увеличивать количество и чувствительность MOR, которые, по-видимому, снижаются при ПРЛ, с поправкой, что эффективность налтрексона и других антагонистов опиоидов требует дальнейшего изучения [27].

Второе исследование заключалось в анализе медицинских карт 161 взрослого пациента с основным диагнозом ПРЛ, лечившихся в период с января 2010 г. по октябрь 2013 г., среди которых 55 (34,2 %) пациентов получали терапию налтрексоном в диапазоне доз от 50 до 150 мг/сут (средняя — 63,2 мг/сут). Симптомы ПРЛ анализировали посредством мониторинга клинического улучшения во время пребывания в стационаре. Оценивали пять клинических симптомов (нарушения настроения/влечения, суицидальные мысли или тенденции, импульсивность, недостаточная приверженность терапии и самоповреждающее поведение) во время поступления и во время выписки. Пациенты, квалифицированные как ответившие на лечение, определялись значительными улучшениями по четырем или более симптомам. Было отмечено, что частота ответа на лечение была значительно выше среди пациентов с ПРЛ, получавших налтрексон, по сравнению с пациентами с ПРЛ, не получавшими налтрексон, или пациентами, получавшими низкие дозы (25–50 мг). При этом высокая суточная доза налтрексона (более 50–150 мг в день) была связана с более высокой частотой ответа, что предполагает дозозависимый эффект. Низкие дозы налтрексона достоверно ассоциировались с улучшением симптомов; однако эффект был менее выраженным по сравнению с моделью, включающей высокие дозы налтрексона. Ни один из других классов веществ (антипсихотики, антидепрессанты, стабилизаторы настроения и бензодиазепины) не продемонстрировали значительного вклада в общее улучшение состояния пациентов с ПРЛ [28]. Ограничениями этого исследования были ретроспективный дизайн и относительно небольшой размер выборки.

Четыре работы представляли описание клинического случая. H. Griengl и его коллеги сообщили о случае терапии пациента, страдающего ПРЛ и дистимией с повторяющимся НСПП, налтрексоном (до 50 мг/сут), добавленного к основной терапии сертралином 150 мг/сут, доксепином 125 мг/сут и вальпроевой кислотой 1500 мг/сут (также применялись левомепромазин до 700 мг/сут и рисперидон до 6 мг/сут, однако эта терапия не давала положительной динамики, вследствие чего препараты были отменены до назначения налтрексона) [29]. После приема налтрексона пациент больше не проявлял чувства напряженности, а попытки нанести себе вред полностью прекратились. Аутодеструктивное поведение не отмечалось в течение 32-недельного периода наблюдения.

Также описан случай пациентки с диагнозом ПРЛ и тяжелым самоповреждающим поведением, находящейся в отделении интенсивной терапии. К ее основной терапии венлафаксином 100 мг/сут, лоразепамом до 4 мг/сут, галоперидолом 10 мг/сут (в последующем был отменен) был добавлен налтрексон в той же дозе до 50 мг/сут, на фоне которого отмечалось улучшение: пациентка вступила в диалог, стала сотрудничать с лечащим врачом и была упорядочена в поведении до выписки [30].

В одной публикации описывается случай [31], когда к основной терапии антидепрессантами (флуоксетин 80 мг/сут) пациенту с ПРЛ был добавлен налтрексон в дозе 50 мг/сут с положительным эффектом в виде прекращения самоповреждающего поведения.

В четвертом исследовании [32] был назначен комбинированный препарат бупренорфин/налоксон (6 мг/сут) пациентке с установленным диагнозом ПРЛ. На фоне терапии пациентка описывала чувство благополучия и существенное улучшение качества жизни, также значительно сократилось количество ее обращений за помощью к психиатру в течение 15 месяцев. Авторы предполагают, что фармакологическое лечение ПРЛ как расстройства толерантности к дистрессу и самоконтроля, вызванного преимущественно дисфункцией опиоидной системы, более эффективно по сравнению с тактиками терапии собственно расстройств аффективного/тревожного спектров, где большую роль играют моноаминовые нейромедиаторы.

Обсуждение

Большинство пациентов в рассмотренных нами исследованиях получали опиоидные антагонисты дополнительно к основной терапии. Все исследования, связанные с применением налтрексона (антагонист опиоидных рецепторов), имели слабую доказательную силу ввиду малой выборки или дизайна. Только две публикации с применением налоксона (антагонист опиоидных рецепторов), который не продемонстрировал значимых результатов, и бупренорфина (частичный агонист MOR и антагонист каппа-опиоидных рецепторов (KOR)) являлись рандомизированными двойными слепыми плацебо-контролируемыми исследованиями. В большинстве работ (n = 6) изучалась эффективность налтрексона в дозах от 25 до 100 мг/сут с оценкой его влияния на навязчивые мысли о самоповреждении, суицидальные мысли или тенденции, НСПП, импульсивность, диссоциативные симптомы и нарушения настроения (табл. 2). В целом большая часть публикаций была нацелена на купирование НСПП при ПРЛ. В отношении других препаратов было обнаружено по одному исследованию, в которых рассматривались налмефен, бупренорфин (в том числе в сочетании с налтрексоном) и налоксон. В основном оценивались суицидальные мысли, импульсивность и НСПП. Во всех исследованиях отмечалась положительная динамика, кроме налоксона, который применялся с целью купирования диссоциативных симптомов и не показал значимых результатов по сравнению с плацебо. Сводные данные представлены в табл. 2.

Пограничное расстройство личности — это единственное психическое расстройство, для которого самоповреждение служит диагностическим критерием. О роли опиоидной системы в актах НСПП неоднократно говорилось в различных исследованиях [33–42]. Существует предположение, что эндогенные опиоиды, участвующие в вознаграждении и регуляции боли и аффекта, являются возможным механизмом, позволяющим покончить с негативным эмоциональным состоянием в самоповреждающих актах [12, 34, 40, 42, 43]. Достижение цели регуляции эмоций, которая наиболее распространена среди пациентов с импульсивным самоповреждающим поведением, возможно, опосредована запуском антиноцицептивной системы, сопровождающимся высвобождением энкефалинов и бета-эндорфинов, действие которых приводит к регуляции аффекта или увеличению положительного аффекта. В связи с этим была выдвинута гипотеза, что люди с НСПП могут иметь дефицит эндогенных опиоидов и, движимые врожденным желанием восстановить гомеостаз, совершают акты НСПП, приводящие к их высвобождению.

Эффективность налтрексона в терапии НСПП, вероятно, связана с прекращением подкрепления этого поведения, стимулирующего высвобождение эндогенных опиоидов посредством блокирования опиоидных рецепторов. Данных о влиянии налтрексона на другие симптомы ПРЛ недостаточно, однако в работе C. Timäus и его коллег [28] говорится о дозозависимом эффекте влияния препарата на общее клиническое состояние пациентов. Известно, что для налтрексона характерно дозозависимое увеличение занятости MOR и KOR [44]. В связи с этим немалый интерес представляет работа, в которой оценивалась эффективность налмефена, антагониста опиоидных

Таблица 2. Эффективность опиоидных антагонистов в лечении симптомов ПРЛ
Table 2. *Efficacy of opioid antagonists in the treatment of BPD symptoms*

Препарат и дозы	Публикации	Количество человек	Симптомы	Эффект
NTX — 25–100 мг/сут	n = 6	Всего: 182 ж: 156 м: 26	Навязчивые мысли о самоповреждении, диссоциативные симптомы, нарушения настроения/влечения, суицидальные мысли или тенденции, импульсивность, НСПП	Значимое снижение интенсивности навязчивых мыслей о самоповреждении. Снижение интенсивности НСПП. Значительное сокращение продолжительности и интенсивности диссоциативных явлений
NLF — в дозе 18 мг/сут	n = 1	Всего: 25 ж: 23 м: 2	Общие клинические показатели ПРЛ, НСПП, компульсивное переедание	Значимое снижение клинических показателей ПРЛ. Снижение частоты НСПП и переедания
BUP в средней дозе 0,44 мг/сут	n = 1	Всего: 50 ж: 40 м: 10	Суицидальные мысли	Снижение показателя по шкале суицидальных мыслей Бека, по сравнению с плацебо
Комбинированный препарат BUP/NTX	n = 1	Всего: 1 (женщина)	Суицидальные мысли, НСПП	Снижение интенсивности суицидальных мыслей, частоты НСПП
NLX в дозе 0,4 мг/сут	n = 1	Всего: 9 (женщины)	Диссоциативные симптомы	Не продемонстрировал эффект по сравнению с плацебо

Примечания. NTX — налтрексон; NLX — налоксон; NLF — налмефен; BUP — бупренорфин; НСПП — несуицидальное самоповреждающее поведение.

рецепторов с преимущественным сродством к KOR, продемонстрировавшая значимое снижение клинических показателей ПРЛ [24]. В свою очередь, это наводит на мысль о нарушении эндогенной опиоидной системы при ПРЛ в большей степени в обмене динорфинов и доступности или количестве KOR, что также может объяснить отсутствие эффекта малых доз налоксона в исследовании A. Philipsen и C. Schmahl (2004) [17].

Как было указано выше, возникновение ПРЛ зависит от сочетания биологической уязвимости и факторов окружающей среды, в частности, от воздействия травматического опыта в детстве [6]. Гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальная система (ГГАКС) является одной из нейроэндокринных систем, которые опосредуют реакцию организма на стресс, в том числе и в детском возрасте, однако лишь несколько исследователей изучали возможные изменения ГГАКС у пациентов с ПРЛ. Так, у пациентов с ПРЛ были обнаружены более высокие уровни кортизола в моче по сравнению с контрольной группой [6]. Регрессионный анализ данных подтверждает, что неблагоприятный детский опыт (НДО) является предиктором ПРЛ [45]. Результаты исследований также указывают на зависимость «дозы» при различном воздействии неблагоприятных детских переживаний на ПРЛ [6].

В настоящее время установлен предшественник адренокортикотропного гормона (АКТГ) — проопиомеланокортин (ПОМК), из которого в том числе синтезируется бета-эндорфин [46]. То есть часто встречающийся НДО среди пациентов с ПРЛ посредством продукции АКТГ увеличивает экспрессию бета-эндорфина, при этом сообщается, что уровень бета-эндорфина при стрессе пропорционален уровню АКТГ [47]. Мю-опиоидные рецепторы, по-видимому, наиболее важны для социальной и аффективной регуляции, связанной с ПРЛ, что позволяет предположить, что эта система может способствовать межличностной уязвимости и провоцировать внутриличностные страдания при ПРЛ [6].

В свою очередь, бета-эндорфин ингибирует высвобождение гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и увеличивает высвобождение дофамина. В то время как агонисты MOR приводят к эйфории и способствуют преодолению стресса, агонисты KOR вызывают дисфорию, стрессоподобные реакции и негативный аффект [48, 49]. Таким образом, динорфин/каппа-опиоидная система выполняет функцию отрицательной обратной связи, регулируя дофаминергическую и глутаматергическую нейротрансмиссию в вентральном стриатуме [49]. Также показано, что на пресинаптических терминалях дофаминергических афферентов в стриатуме KOR непосредственно ассоциированы с дофамин-транспортным белком (dopamine transporter, DAT), причем активация KOR потенцирует функционирование DAT и, как следствие, усиливает обратный захват дофамина [49]. Эти механизмы динорфин/каппа-опиоидная системы обеспечивают психотомиметическое, анксиогенное, продисфорическое и депрессогенное действия [48, 49]. Стоит отметить, что активация дельта-опиоидных рецепторов (DOR), как и MOR, приводит к повышению активности дофаминергических нейронов, вызывая положительный аффект и анксиолитическое действие [48], подавление этой системы также может являться механизмом возникновения ряда симптомов ПРЛ.

По результатам A. Martín-Blanco и коллег (2017), налмефен продемонстрировал статистически значимое снижение проявлений компульсивного переедания у пациентов с ПРЛ [24]. Исследования указывают на роль опиоидов в контроле потребления пищи, мотивированного гедонистическими, а не энергетическими потребностями. Также опиоиды, по-видимому, снижают активность окситоциновой и, возможно, других систем, которые способствуют насыщению и отвращению, что впоследствии приводит к увеличению потребляемой пищи [50]. Сообщается, что у 29 % пациентов с ПРЛ наблюдаются синдромы расстройства приема пищи [3], а компульсивное переедание служит частым сопутствующим симптомом при ПРЛ [51]. Считается, что стимуляция MOR преимущественно увеличивает потребление продуктов с высоким содержанием жиров [52]. В исследовании, где проводилась блокада KOR у мышей, было продемонстрировано, что мыши с заблокированными рецепторами имели на 28 % меньшую массу тела и на 45 % меньшую жировую массу по сравнению с мышами контрольной группы. Кроме того, дефицит KOR приводил к ослаблению синтеза триглицеридов в печени. Это позволило сделать вывод, что KOR играет важную физиологическую роль в контроле метаболизма липидов в печени, а активация KOR является разрешающим сигналом к накоплению жира [52, 53]. Некоторые данные указывают на то, что до 27 % людей с ожирением имеют сопутствующее ПРЛ [54].

Наблюдаемый высокий уровень ангедонии у пациентов с ПРЛ [55, 56] также может быть опосредован нарушениями эндогенной опиоидной системы. Поощрительные эффекты опиоидов в основном зависят от MOR, однако DOR и также модулируют их посредством регуляции гедонии, настроения и реакции на стресс. Хотя агонисты MOR, KOR и DOR являются анальгетиками, фармакологические исследования и генетические модели показывают, что они находятся на разных концах континуума настроения и гедонизма. Агонисты MOR вызывают эйфорию и способствуют преодолению стресса. На другом конце гедонистического континуума агонисты KOR, которые вызывают дисфорию и связаны со стрессом и негативным аффектом. Агонисты DOR обладают анксиолитической и антидепрессивной активностью [48]. Жалобы пациентов с ПРЛ на чувство пустоты и скуки могут быть объяснены снижением гедонистического тонуса, вызванного пониженной чувствительностью опиоидных рецепторов [9] или снижением базового уровня эндогенных опиоидов.

На основании этого можно предположить, что при высоком количестве динорфина или доступности KOR поведение пациентов, страдающих ПРЛ, в виде импульсивности, перееданий и НСПП, может быть направлено на попытки высвободить большее количество бета-эндорфина для увеличения

количества дофамина и гедонистического тонуса, однако, так как эффекты динорфина развиваются достаточно медленно, но длительно сохраняются, в дальнейшем развиваются другие симптомы, характерные для ПРЛ: периоды интенсивной дисфории, раздражительности или тревоги, испытываемое чувство опустошенности, проявления сильного гнева или трудности, связанные с необходимостью контролировать чувство гнева. Теоретически ранний НДО, наблюдаемый среди пациентов с ПРЛ, может влиять на формирование динорфин/каппа-опиоидной системы, провоцируя высвобождение бета-эндорфина и через функцию отрицательной обратной связи стимулируя высвобождение динорфина, подавляющего дофамин, вызывать дисфорию, стресс и негативный аффект в дальнейшем.

В подтверждение вышесказанного также отметим результаты исследования низких доз бупренорфина у пациентов с тяжелыми суицидальными наклонностями, который является частичным агонистом MOR и антагонистом KOR и более эффективен в отношении суицидального поведения у пациентов с ПРЛ [14].

Согласно модели каскадной защиты, трансдиагностические диссоциативные симптомы могут быть опосредованы каппа-опиоидной и эндоканнабиноидной системами [57]. Несколько исследований подтверждают эффективность лечения диссоциации налтрексоном [26, 58, 59]. В том же ключе имеются многообещающие результаты с налмефеном [60, 61]. Однако в работе A. Philipsen и C. Schmahl (2004), где проводилась оценка диссоциативной симптоматики при применении налоксона у пациентов с ПРЛ, его эффективность не была подтверждена [16].

Активное взаимодействие опиоидных систем с ГГАКС и метаболическими путями, описанными выше, дает основания предполагать, что иммунная система и воспалительные реакции также могут быть потенциальными мишенями воздействиями исследуемой терапии. В некоторых исследованиях изучались периферические маркеры воспаления при ПРЛ, где было отмечено снижение антиоксидантных ферментов и уровней IκBα и повышение воспалительных факторов, таких как COX2, iNOS, IL1β и NFκB в плазме и мононуклеарных клетках периферической крови по сравнению с контрольной группой [62]. Кроме того, были выявлены корреляции с клиническими симптомами, например, положительная связь между показателями NFκB и импульсивностью.

Аналогичным образом было показано, что плазменный IL-6 коррелирует с уровнями диссоциации, измеряемыми по шкале диссоциативных симптомов (Dissociative Symptoms Scale, DSS) [62]. Влияние опиоидной системы на иммунные реакции сложное, часто косвенное и недостаточно изученное. Было высказано предположение, что активация KOR индуцирует противовоспалительную реакцию посредством подавления экспрессии цитокинов, хемокинов и рецепторов хемокинов, в то время как активация MOR способствует провоспалительной реакции. Считается, что опиоидная модуляция иммунного ответа у животных опосредована прямым взаимодействием с опиоидными рецепторами, экспрессируемыми иммунными клетками. Было продемонстрировано, что бета-эндорфин и динорфин стимулируют выработку супероксида нейтрофилами и перитонеальными макрофагами [52]. Это не исключает влияния нарушений в эндогенной опиоидной системе на активацию в том числе и воспалительных процессов при ПРЛ, однако в настоящее время последние требуют дальнейшего изучения.

Заключение

Большинство проанализированных публикаций, связанных с исследованием возможных нарушений в эндогенной опиоидной системе при ПРЛ, направлены на поиск изменений в бета-эндорфин/мю-опиоидной системе. В то же время исследований, касающихся изменений в динорфин/каппа-опиоидной системе при ПРЛ, авторами статьи обнаружено не было, однако это направление может дать новые перспективы в изучении данной патологии. Необходимо отметить, что столь большое число поведенческих аспектов этого расстройства вряд ли ассоциировано только с одной нейробиологической системой. Скорее всего, нарушения при ПРЛ возникают во множестве нейромедиаторных систем, и будущие исследования должны быть сосредоточены в том числе на связях эндогенной опиоидной системы с другими нейромедиаторными системами, включая серотониновые и дофаминовые.

Дальнейшее изучение роли ГГАКС, метаболических эффектов и возникающего системного воспаления при ПРЛ может дать новые инструменты для исследований, затрагивающих нарушения обмена опиоидов у таких пациентов, а также открыть перспективы для новых диагностических подходов к выявлению данного заболевания. Однако уже на данном этапе можно предположить, что одну из ключевых ролей в нарушениях играет не только эндогенная опиоидная система в целом, но и по большей части доступность динорфина или каппа-опиоидных рецепторов, влияющих на активность дофаминергических нейронов. Дальнейшее изучение указанного вопроса может быть перспективным в формировании новых патогенетически обоснованных подходов к терапии ПРЛ, а также снижении уровня полипрагмазии и числа нежелательных побочных эффектов, в частности, метаболических нарушений ввиду их потенциальной ассоциации с функционированием эндогенной опиоидной системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM–5. Fifth edition / American Psychiatric Association. – Washington, DC: American psychiatric association, 2013. – 991 p.
2. Понизовский П.А. Коморбидность пограничного расстройства личности: клинический случай // Социальная и клиническая психиатрия. – 2022. – Т. 32, № 4. – С. 41–49.
3. Хасанова А.К., Мосолов С.Н. Пограничное расстройство личности: клиника, классификация и дифференциальная диагностика // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2023. – Т. 25, № 5. – С. 4–17.
4. Leichsenring F., Fonagy P., Heim N. et al. Borderline personality disorder: a comprehensive review of diagnosis and clinical presentation, etiology, treatment, and current controversies // World Psychiatry. – 2024. – Vol. 23 (1). – Pp. 4–25. – https://doi.org/10.1002/wps.21156
5. Linehan M.M. Dialectical behavior therapy for treatment of borderline personality disorder: implications for the treatment of substance abuse // NIDA research monograph. – 1993. – Vol. 137. – Pp. 201–216.
6. Cattane N., Rossi R., Lanfredi M., Cattaneo A. Borderline personality disorder and childhood trauma: exploring the affected biological systems and mechanisms // BMC Psychiatry. – 2017. – Vol. 17. – Pp. 1–14. – https://doi.org/10.1186/s12888-017-1383-2
7. Stanley B., Siever L.J. The interpersonal dimension of borderline personality disorder: toward a neuropeptide model // American Journal of Psychiatry. – 2010. – Vol. 167 (1). – Pp. 24–39. – https://doi.org/0.1176/appi.ajp.2009.09050744
8. Strathearn L., Fonagy P., Amico J., Montague P.R. Adult attachment predicts maternal brain and oxytocin response to infant cues // Neuropsychopharmacology. – 2009. – Vol. 34 (13). – Pp. 2655–2666. – https://doi.org/10.1038/npp.2009.103
9. Bandelow B., Schmahl C., Falkai P., Wedekind D. Borderline personality disorder: a dysregulation of the endogenous opioid system? // Psychological Review. – 2010. – Vol. 117 (2) – Pp. 623–636. – https://doi.org/10.1037/a0018095
10. Prossin A.R., Love T.M., Koeppe R.A., Zubieta J.K., Silk K.R. Dysregulation of regional endogenous opioid function in borderline personality disorder // American Journal of Psychiatry. – 2010. – Vol. 167 (8). – Pp. 925–933. – https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.09091348
11. Rodman A.M., Deckersbach T., Chou T. et al. A preliminary study of the opioid system and personality traits using positron emission tomography // Molecular Neuropsychiatry. – 2017. – Vol. 3 (1). – Pp. 12–18. – https://doi.org/10.1159/000452417
12. Stanley B., Siever L.J. The interpersonal dimension of borderline personality disorder: toward a neuropeptide model // American Journal of Psychiatry. – 2010. – Vol. 167 (1). – Pp. 24–39. – https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09050744
13. Moghaddas A., Dianatkhah M., Ghaffari S., Ghaeli P. The potential role of naltrexone in borderline personality disorder // Iranian Journal of Psychiatry. – 2017. – Vol. 12 (2). – Art. 142.
14. Yovell Y., Bar G., Mashiah M. et al. Ultra–low–dose buprenorphine as a time–limited treatment for severe suicidal ideation: a randomized controlled trial // American Journal of Psychiatry. – 2016. – Vol. 173 (5). – Pp. 491–498. – https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15040535
15. Beck A.T., Kovacs M., Weissman A. Assessment of suicidal intention: The scale for suicide ideation // Journal of Consulting and Clinical Psychology. – 1979. – Vol. 47 (2). – Art. 343. – https://doi.org/10.1037//0022–006x.47.2.343
16. Cardish R. J. Psychopharmacologic management of suicidality in personality disorders // Canadian Journal of Psychiatry. – 2007. – Vol. 52 (6). – Art. 115.
17. Philipsen A., Schmahl C., Lieb K. Naloxone in the treatment of acute dissociative states in female patients with borderline personality disorder // Pharmacopsychiatry. – 2004. – Vol. 37 (5). – Pp. 196–199. – https://doi.org/10.1055/s–2004–827243
18. Carlson E.B., Waelde L.C., Palmieri P.A. et al. Development and validation of the Dissociative Symptoms Scale // Assessment. – 2018. – Vol. 25 (1). – Pp. 84–98. – https://doi.org/10.1177/1073191116645904
19. Macia K.S., Carlson E.B., Palmieri P.A. et al. Development of a brief version of the Dissociative Symptoms Scale (DSS–B) and the reliability and validity of DSS–B scores in diverse clinical and community samples // Assessment. – 2023. – Vol. 30 (7). – Pp. 2058–2073. – https://doi.org/10.1177/10731911221133317
20. Bremner J.D., Krystal J.H., Putnam F.W. et al. Measurement of dissociative states with the clinician–administered dissociative states scale (CADSS) // Journal of Traumatic Stress. – 1998. – Vol. 11. – Pp. 125–136. – https://doi.org/10.1023/A:1024465317902
21. Sonne S., Rubey R., Brady K., Malcolm R., Morris T. Naltrexone treatment of self–injurious thoughts and behaviors // The Journal of Nervous and Mental Disease. – 1996. – Vol. 184 (3). – Pp. 192–195. – https://doi.org/10.1097/00005053–199603000–00011
22. Goodman W.K., Price L.H., Rasmussen S.A. et al. The Yale–Brown obsessive compulsive scale: I. Development, use, and reliability // Archives of General Psychiatry. – 1989. – Vol. 46 (11). – Pp. 1006–1011. – https://doi.org/10.1001/archpsyc.1989.01810110048007
23. Goodman W.K., Price L.H., Rasmussen S.A. et al. The yale–brown obsessive compulsive scale: II. Validity // Archives of General Psychiatry. – 1989. – Vol. 46 (11). – Pp. 1012–1016. – https://doi.org/10.1001/archpsyc.1989.01810110054008

REFERENCES

1. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM–5. Fifth edition / American Psychiatric Association. – Washington, DC: American psychiatric association, 2013. – 991 p.
2. Ponizovskij P.A. Komorbidnost' pogranichnogo rasstrojstva lichnosti: klinicheskij sluchaj // Social'naja i klinicheskaja psihiatrija. – 2022. – T. 32, № 4. – S. 41–49.
3. Hasanova A.K., Mosolov S.N. Pogranichnoe rasstrojstvo lichnosti: klinika, klassifikacija i differencial'naja diagnostika // Psihiatrija i psihofarmakoterapija. – 2023. – T. 25, № 5. – S. 4–17.
4. Leichsenring F., Fonagy P., Heim N. et al. Borderline personality disorder: a comprehensive review of diagnosis and clinical presentation, etiology, treatment, and current controversies // World Psychiatry. – 2024. – Vol. 23 (1). – Pp. 4–25. – https://doi.org/10.1002/wps.21156
5. Linehan M.M. Dialectical behavior therapy for treatment of borderline personality disorder: implications for the treatment of substance abuse // NIDA research monograph. – 1993. – Vol. 137. – Pp. 201–216.
6. Cattane N., Rossi R., Lanfredi M., Cattaneo A. Borderline personality disorder and childhood trauma: exploring the affected biological systems and mechanisms // BMC Psychiatry. – 2017. – Vol. 17. – Pp. 1–14. – https://doi.org/10.1186/s12888-017-1383-2
7. Stanley B., Siever L.J. The interpersonal dimension of borderline personality disorder: toward a neuropeptide model // American Journal of Psychiatry. – 2010. – Vol. 167 (1). – Pp. 24–39. – https://doi.org/0.1176/appi.ajp.2009.09050744
8. Strathearn L., Fonagy P., Amico J., Montague P.R. Adult attachment predicts maternal brain and oxytocin response to infant cues // Neuropsychopharmacology. – 2009. – Vol. 34 (13). – Pp. 2655–2666. – https://doi.org/10.1038/npp.2009.103
9. Bandelow B., Schmahl C., Falkai P., Wedekind D. Borderline personality disorder: a dysregulation of the endogenous opioid system? // Psychological Review. – 2010. – Vol. 117 (2) – Pp. 623–636. – https://doi.org/10.1037/a0018095
10. Prossin A.R., Love T.M., Koeppe R.A., Zubieta J.K., Silk K.R. Dysregulation of regional endogenous opioid function in borderline personality disorder // American Journal of Psychiatry. – 2010. – Vol. 167 (8). – Pp. 925–933. – https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.09091348
11. Rodman A.M., Deckersbach T., Chou T. et al. A preliminary study of the opioid system and personality traits using positron emission tomography // Molecular Neuropsychiatry. – 2017. – Vol. 3 (1). – Pp. 12–18. – https://doi.org/10.1159/000452417
12. Stanley B., Siever L.J. The interpersonal dimension of borderline personality disorder: toward a neuropeptide model // American Journal of Psychiatry. – 2010. – Vol. 167 (1). – Pp. 24–39. – https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09050744
13. Moghaddas A., Dianatkhah M., Ghaffari S., Ghaeli P. The potential role of naltrexone in borderline personality disorder // Iranian Journal of Psychiatry. – 2017. – Vol. 12 (2). – Art. 142.
14. Yovell Y., Bar G., Mashiah M. et al. Ultra–low–dose buprenorphine as a time–limited treatment for severe suicidal ideation: a randomized controlled trial // American Journal of Psychiatry. – 2016. – Vol. 173 (5). – Pp. 491–498. – https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15040535
15. Beck A.T., Kovacs M., Weissman A. Assessment of suicidal intention: The scale for suicide ideation // Journal of Consulting and Clinical Psychology. – 1979. – Vol. 47 (2). – Art. 343. – https://doi.org/10.1037//0022–006x.47.2.343
16. Cardish R. J. Psychopharmacologic management of suicidality in personality disorders // Canadian Journal of Psychiatry. – 2007. – Vol. 52 (6). – Art. 115.
17. Philipsen A., Schmahl C., Lieb K. Naloxone in the treatment of acute dissociative states in female patients with borderline personality disorder // Pharmacopsychiatry. – 2004. – Vol. 37 (5). – Pp. 196–199. – https://doi.org/10.1055/s–2004–827243
18. Carlson E.B., Waelde L.C., Palmieri P.A. et al. Development and validation of the Dissociative Symptoms Scale // Assessment. – 2018. – Vol. 25 (1). – Pp. 84–98. – https://doi.org/10.1177/1073191116645904
19. Macia K.S., Carlson E.B., Palmieri P.A. et al. Development of a brief version of the Dissociative Symptoms Scale (DSS–B) and the reliability and validity of DSS–B scores in diverse clinical and community samples // Assessment. – 2023. – Vol. 30 (7). – Pp. 2058–2073. – https://doi.org/10.1177/10731911221133317
20. Bremner J.D., Krystal J.H., Putnam F.W. et al. Measurement of dissociative states with the clinician–administered dissociative states scale (CADSS) // Journal of Traumatic Stress. – 1998. – Vol. 11. – Pp. 125–136. – https://doi.org/10.1023/A:1024465317902
21. Sonne S., Rubey R., Brady K., Malcolm R., Morris T. Naltrexone treatment of self–injurious thoughts and behaviors // The Journal of Nervous and Mental Disease. – 1996. – Vol. 184 (3). – Pp. 192–195. – https://doi.org/10.1097/00005053–199603000–00011
22. Goodman W.K., Price L.H., Rasmussen S.A. et al. The Yale–Brown obsessive compulsive scale: I. Development, use, and reliability // Archives of General Psychiatry. – 1989. – Vol. 46 (11). – Pp. 1006–1011. – https://doi.org/10.1001/archpsyc.1989.01810110048007
23. Goodman W.K., Price L.H., Rasmussen S.A. et al. The yale–brown obsessive compulsive scale: II. Validity // Archives of General Psychiatry. – 1989. – Vol. 46 (11). – Pp. 1012–1016. – https://doi.org/10.1001/archpsyc.1989.01810110054008

24. Martín-Blanco A., Patrizi B., Soler J. et al. Use of nalmefene in pa9tients with comorbid borderline personality disorder and alcohol use disorder: A preliminary report // International Clinical Psychopharmacology. – 2017. – Vol. 32 (4). – Pp. 231–234. – https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000170

25. Pérez V., Barrachina J., Soler J. et al. The clinical global impression scale for borderline personality disorder patients (CGI-BPD): A scale sensible to detect changes // Actas Españolas de Psiquiatría. – 2007. – Vol. 35 (4). – Pp. 229–235.

26. Bohus M.J., Landwehrmeyer G.B., Stiglmayr C.E. et al. Naltrexone in the treatment of dissociative symptoms in patients with borderline personality disorder: An open-label trial // Journal of Clinical Psychiatry. – 1999. – Vol. 60 (9). – Pp. 598–603. – https://doi.org/10.4088/jcp.v60n0906

27. Timäus C., Meiser M., Bandelow B. et al. Pharmacotherapy of borderline personality disorder: What has changed over two decades? A retrospective evaluation of clinical practice // BMC Psychiatry. – 2019. – Vol. 19. – Pp. 1–11. – https://doi.org/10.1186/s12888-019-2377-z

28. Timäus C., Meiser M., Wiltfang J. et al. Efficacy of naltrexone in borderline personality disorder, a retrospective analysis in inpatients // Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental. – 2021. – Vol. 36 (6). – e2800. – https://doi.org/10.1002/hup.2800

29. Griengl H., Sendera A., Dantendorfer K. Naltrexone as a treatment of self-injurious behavior — a case report // Acta Psychiatrica Scandinavica. – 2001. – Vol. 103 (3). – Pp. 234–236. – https://doi.org/10.1034/j.1600-0447.2001.00087.x

30. DeLucia B. Naltrexone for self-injury in borderline personality with venlafaxine-associated hyponatremia // Journal of Clinical Psychopharmacology. – 2017. – Vol. 37 (6). – Pp. 743–745. – https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000781

31. McGee M.D. Cessation of self-mutilation in a patient with borderline personality disorder treated with naltrexone // The Journal of Clinical Psychiatry. – 1997. – Vol. 58 (1). – Pp. 32–33. – https://doi.org/10.4088/jcp.v58n0106e

32. Hansen B., Inch K.M., Kaschor B.A. The use of buprenorphine/naloxone to treat borderline personality disorder: A case report // Borderline Personality Disorder and Emotion Dysregulation. – 2022. – Vol. 9 (1). – Art. 9. – https://doi.org/10.1186/s40479-022-00181-1

33. Norelli L.J., Smith H.S., Sher L., Blackwood T.A. et al. Buprenorphine in the treatment of non-suicidal self-injury: A case series and discussion of the literature // International Journal of Adolescent Medicine and Health. – 2013. – Vol. 25 (3). – Pp. 323–330. – https://doi.org/10.1515/ijamh-2013-0069

34. Johnson B.N., McKernan L.C., Bruehl S. A theoretical endogenous opioid neurobiological framework for co-occurring pain, trauma, and non-suicidal self-injury //Current pain and headache reports. – 2022. – Vol. 26 (6). – Pp. 405–414. – https://doi.org/10.1007/s11916-022-01043-9

35. Novak M.A., Meyer J.S. A rhesus monkey model of non-suicidal self-injury // Frontiers in Behavioral Neuroscience. – 2021. – Vol. 15. – Art. 674127. – https://doi.org/10.3389/fnbeh.2021.674127

36. Störkel L.M., Karabatsiakis A., Hepp J. et al. Salivary beta-endorphin in nonsuicidal self-injury: An ambulatory assessment study // Neuropsychopharmacology. – 2021. – Vol. 46 (7). – Pp. 1357–1363. – https://doi.org/10.1038/s41386-020-00914-2

37. Cakin Memik N., Hunc F., Kalayci S. et al. Assessment of plasma-endogenous opioid neuropeptide levels and psychometric properties of non-suicidal self-injury in adolescents // Archives of Suicide Research. – 2023. – Vol. 27 (2). – Pp. 749–768. – https://doi.org/10.1080/13811118.2022.2066494

38. Bresin K., Gordon K.H. Endogenous opioids and nonsuicidal self-injury: a mechanism of affect regulation // Neuroscience & Biobehavioral Reviews. – 2013. – Vol. 37 (3). – Pp. 374–383. – https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.01.020

39. Sher L., Stanley B.H. The role of endogenous opioids in the pathophysiology of self-injurious and suicidal behavior // Archives of Suicide Research. – 2008. – Vol. 12 (4). – Pp. 299–308. – https://doi.org/10.1080/13811110802324748

40. Stanley B., Sher L., Wilson S. et al. Non-suicidal self-injurious behavior, endogenous opioids and monoamine neurotransmitters // Journal of Affective Disorders. – 2010. – Vol. 124 (1-2). – Pp. 134–140. – https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.10.028

41. Karakuła-Juchnowicz H., Banaszek A., Juchnowicz D. Use of the opioid receptor antagonist-naltrexone in the treatment of non-suicidal self-injury // Psychiatria Polska. – 2024. – Vol. 58 (4). – Pp. 605–618. – https://doi.org/10.12740/PP/OnlineFirst/161954

42. Van der Venne P., Balint A., Drews E. et al. Pain sensitivity and plasma beta-endorphin in adolescent non-suicidal self-injury // Journal of Affective Disorders. – 2021. – Vol. 278. – Pp. 199–208. – https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.09.036

43. Bresin K., Gordon K.H. Endogenous opioids and nonsuicidal self-injury: a mechanism of affect regulation // Neuroscience & Biobehavioral Reviews. – 2013. – Vol. 37 (3) – Pp. 374–383. – https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.01.020

44. Tan L.A., Gajipara N., Sun L. et al. In vivo characterization of the opioid receptor–binding profiles of samidorphan and naltrexone in rats: Comparisons at clinically relevant concentrations // Neuropsychiatric Disease and Treatment. – 2022. – Vol. 2022 (18). – Pp. 2497–2506. – https://doi.org/10.2147/NDT.S373195

24. Martín-Blanco A., Patrizi B., Soler J. et al. Use of nalmefene in pa9tients with comorbid borderline personality disorder and alcohol use disorder: A preliminary report // International Clinical Psychopharmacology. – 2017. – Vol. 32 (4). – Pp. 231–234. – https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000170

25. Pérez V., Barrachina J., Soler J. et al. The clinical global impression scale for borderline personality disorder patients (CGI-BPD): A scale sensible to detect changes // Actas Españolas de Psiquiatría. – 2007. – Vol. 35 (4). – Pp. 229–235.

26. Bohus M.J., Landwehrmeyer G.B., Stiglmayr C.E. et al. Naltrexone in the treatment of dissociative symptoms in patients with borderline personality disorder: An open-label trial // Journal of Clinical Psychiatry. – 1999. – Vol. 60 (9). – Pp. 598–603. – https://doi.org/10.4088/jcp.v60n0906

27. Timäus C., Meiser M., Bandelow B. et al. Pharmacotherapy of borderline personality disorder: What has changed over two decades? A retrospective evaluation of clinical practice // BMC Psychiatry. – 2019. – Vol. 19. – Pp. 1–11. – https://doi.org/10.1186/s12888-019-2377-z

28. Timäus C., Meiser M., Wiltfang J. et al. Efficacy of naltrexone in borderline personality disorder, a retrospective analysis in inpatients // Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental. – 2021. – Vol. 36 (6). – e2800. – https://doi.org/10.1002/hup.2800

29. Griengl H., Sendera A., Dantendorfer K. Naltrexone as a treatment of self-injurious behavior — a case report // Acta Psychiatrica Scandinavica. – 2001. – Vol. 103 (3). – Pp. 234–236. – https://doi.org/10.1034/j.1600-0447.2001.00087.x

30. DeLucia B. Naltrexone for self-injury in borderline personality with venlafaxine-associated hyponatremia // Journal of Clinical Psychopharmacology. – 2017. – Vol. 37 (6). – Pp. 743–745. – https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000781

31. McGee M.D. Cessation of self-mutilation in a patient with borderline personality disorder treated with naltrexone // The Journal of Clinical Psychiatry. – 1997. – Vol. 58 (1). – Pp. 32–33. – https://doi.org/10.4088/jcp.v58n0106e

32. Hansen B., Inch K.M., Kaschor B.A. The use of buprenorphine/naloxone to treat borderline personality disorder: A case report // Borderline Personality Disorder and Emotion Dysregulation. – 2022. – Vol. 9 (1). – Art. 9. – https://doi.org/10.1186/s40479-022-00181-1

33. Norelli L.J., Smith H.S., Sher L., Blackwood T.A. et al. Buprenorphine in the treatment of non-suicidal self-injury: A case series and discussion of the literature // International Journal of Adolescent Medicine and Health. – 2013. – Vol. 25 (3). – Pp. 323–330. – https://doi.org/10.1515/ijamh-2013-0069

34. Johnson B.N., McKernan L.C., Bruehl S. A theoretical endogenous opioid neurobiological framework for co-occurring pain, trauma, and non-suicidal self-injury //Current pain and headache reports. – 2022. – Vol. 26 (6). – Pp. 405–414. – https://doi.org/10.1007/s11916-022-01043-9

35. Novak M.A., Meyer J.S. A rhesus monkey model of non-suicidal self-injury // Frontiers in Behavioral Neuroscience. – 2021. – Vol. 15. – Art. 674127. – https://doi.org/10.3389/fnbeh.2021.674127

36. Störkel L.M., Karabatsiakis A., Hepp J. et al. Salivary beta-endorphin in nonsuicidal self-injury: An ambulatory assessment study // Neuropsychopharmacology. – 2021. – Vol. 46 (7). – Pp. 1357–1363. – https://doi.org/10.1038/s41386-020-00914-2

37. Cakin Memik N., Hunc F., Kalayci S. et al. Assessment of plasma-endogenous opioid neuropeptide levels and psychometric properties of non-suicidal self-injury in adolescents // Archives of Suicide Research. – 2023. – Vol. 27 (2). – Pp. 749–768. – https://doi.org/10.1080/13811118.2022.2066494

38. Bresin K., Gordon K.H. Endogenous opioids and nonsuicidal self-injury: a mechanism of affect regulation // Neuroscience & Biobehavioral Reviews. – 2013. – Vol. 37 (3). – Pp. 374–383. – https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.01.020

39. Sher L., Stanley B.H. The role of endogenous opioids in the pathophysiology of self-injurious and suicidal behavior // Archives of Suicide Research. – 2008. – Vol. 12 (4). – Pp. 299–308. – https://doi.org/10.1080/13811110802324748

40. Stanley B., Sher L., Wilson S. et al. Non-suicidal self-injurious behavior, endogenous opioids and monoamine neurotransmitters // Journal of Affective Disorders. – 2010. – Vol. 124 (1-2). – Pp. 134–140. – https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.10.028

41. Karakuła-Juchnowicz H., Banaszek A., Juchnowicz D. Use of the opioid receptor antagonist-naltrexone in the treatment of non-suicidal self-injury // Psychiatria Polska. – 2024. – Vol. 58 (4). – Pp. 605–618. – https://doi.org/10.12740/PP/OnlineFirst/161954

42. Van der Venne P., Balint A., Drews E. et al. Pain sensitivity and plasma beta-endorphin in adolescent non-suicidal self-injury // Journal of Affective Disorders. – 2021. – Vol. 278. – Pp. 199–208. – https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.09.036

43. Bresin K., Gordon K.H. Endogenous opioids and nonsuicidal self-injury: a mechanism of affect regulation // Neuroscience & Biobehavioral Reviews. – 2013. – Vol. 37 (3) – Pp. 374–383. – https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.01.020

44. Tan L.A., Gajipara N., Sun L. et al. In vivo characterization of the opioid receptor–binding profiles of samidorphan and naltrexone in rats: Comparisons at clinically relevant concentrations // Neuropsychiatric Disease and Treatment. – 2022. – Vol. 2022 (18). – Pp. 2497–2506. – https://doi.org/10.2147/NDT.S373195

45. Pietrek C., Elbert T., Weierstall R. et al. Childhood adversities in relation to psychiatric disorders // Psychiatry Research. – 2013. – Vol. 206 (1). – Pp. 103–110. – https://doi.org/10.1016/j.psychres.2012.11.003
46. Левицкая Н.Г., Каменский А.А. Меланокортиновая система // Успехи физиологических наук. – 2009. – Т. 40, № 1. – С. 44–65.
47. Сергалиева М.У., Цибизова А.А., Кринцова Т.А., Самотруева М.А. Опиоидные пептиды: физиологическая роль, молекулярные механизмы и фармакологическая активность // Российский журнал боли. – 2023. – Вып. 21 (3). – С. 43–49. – https://doi.org/10.17116/pain20232103143
48. Valentino R.J., Volkow N.D. Untangling the complexity of opioid receptor function // Neuropsychopharmacology. – 2018. – Vol. 43 (13). – Pp. 2514–2520. – h ttps://doi.org/10.1038/s41386-018-0225-3
49. Анохин П.К., Шагиахметов Ф.Ш., Кохан В.С., Шамакина И.Ю. Динорфин/каппа-опиоидная система мозга, «антинаграда» и злоупотребление алкоголем // Вопросы наркологии. – 2020. – № 5. – С. 47–63. – https://doi.org/10.47877/0234-0623_2020_5_47
50. Gosnell B.A., Levine A.S. Reward systems and food intake: role of opioids // International Journal of Obesity. – 2009. – Vol. 33 (2). – Pp. S54–S58. – https://doi.org/10.1038/ijo.2009.73
51. Mendez-Miller M., Naccarato J., Radico J.A. Borderline Personality Disorder // American Family Physician. – 2022. – Vol. 105 (2). – Pp. 156–161.
52. Feng Y., He X., Yang Y. et al. Current research on opioid receptor function //Current drug targets. – 2012. – Vol. 13 (2). – Pp. 230–246. – https://doi.org/10.2174/138945012799201612
53. Czyzyk T.A., Nogueiras R., Lockwood J.F. et al. kappa-Opioid receptors control the metabolic response to a high-energy diet in mice // The FASEB Journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology. – 2010. – Vol. 24 (4). – Pp. 1151–1159. – https://doi.org/10.1096/fj.09-143610
54. Sansone R. A., Sansone L. A. The relationship between borderline personality and obesity // Innovations in Clinical Neuroscience. – 2013. – Vol. 10 (4). – Pp. 36–40.
55. Marissen M.A.E., Arnold N., Franken I.H.A. Anhedonia in borderline personality disorder and its relation to symptoms of impulsivity // Psychopathology. – 2012. – Vol. 45 (3). – Pp. 179–184. – https://doi.org/10.1159/000330893
56. Evans C.M., Simms L.J. Assessing inter-model continuity between the Section II and Section III conceptualizations of borderline personality disorder in DSM-5 // Personality Disorders: Theory, Research, and Treatment. – 2018. – Vol. 9 (3). – Pp. 290–296. – https://doi.org/10.1037/per0000243
57. Lanius R.A., Boyd J.E., McKinnon M.C. et al. A review of the neurobiological basis of trauma-related dissociation and its relation to cannabinoid-and opioid-mediated stress response: A transdiagnostic, translational approach // Current Psychiatry Reports. – 2018. – Vol. 20 (12). – Art. 118. – https://doi.org/10.1007/s11920-018-0983-y
58. Lubin G. et al. Short-term treatment of post-traumatic stress disorder with naltrexone: An open-label preliminary study // Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental. – 2002. – Vol. 17 (4). – Pp. 181–185. – https://doi.org/10.1002/hup.395
59. Simeon D., Knutelska M. An open trial of naltrexone in the treatment of depersonalization disorder // Journal of Clinical Psychopharmacology. – 2005. – Vol. 25 (3). – Pp. 267–270. – https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000162803.61700.4f
60. Enning F., Schmahl C. Treatment of dissociative symptoms with nalmefene in patients with borderline personality disorder and complex posttraumatic stress disorder // Der Nervenarzt. – 2021. – Vol. 93 (5). – Pp. 503–505. – https://doi.org/10.1007/s00115-021-01239-1
61. Glover H. A preliminary trial of nalmefene for the treatment of emotional numbing in combat veterans with post-traumatic stress disorder // The Israel Journal of Psychiatry and Related Sciences. – 1993. – Vol. 30 (4). – Pp. 255–263.
62. Saccaro L.F, Schilliger Z., Dayer A., Perroud N., Piguet C. Inflammation, anxiety, and stress in bipolar disorder and borderline personality disorder: A narrative review // Neuroscience & Biobehavioral Reviews. – 2021. – Vol. 127. – Pp. 184–192. – https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.04.017

45. Pietrek C., Elbert T., Weierstall R. et al. Childhood adversities in relation to psychiatric disorders // Psychiatry Research. – 2013. – Vol. 206 (1). – Pp. 103–110. – https://doi.org/10.1016/j.psychres.2012.11.003
46. Levickaja N.G., Kamenskij A.A. Melanokortinovaja sistema // Uspehi fiziologicheskih nauk. – 2009. – T. 40, № 1. – S. 44–65.
47. Sergalieva M.U., Cibizova A.A., Krincova T.A., Samotrueva M.A. Opioidnye peptidy: fiziologicheskaja rol', molekuljarnye mehanizmy i farmakologicheskaja aktivnost' // Rossijskij zhurnal boli. – 2023. – Vyp. 21 (3). – S. 43–49. – https://doi.org/10.17116/pain20232103143
48. Valentino R.J., Volkow N.D. Untangling the complexity of opioid receptor function // Neuropsychopharmacology. – 2018. – Vol. 43 (13). – Pp. 2514–2520. – h ttps://doi.org/10.1038/s41386-018-0225-3
49. Anohin P.K., Shagiahmetov F.Sh., Kohan V.S., Shamakina I.Ju. Dinorfin/kappa-opioidnaja sistema mozga, «antinagrada» i zloupotreblenie alkogolem // Voprosy narkologii. – 2020. – № 5. – S. 47–63. – https://doi.org/10.47877/0234-0623_2020_5_47
50. Gosnell B.A., Levine A.S. Reward systems and food intake: role of opioids // International Journal of Obesity. – 2009. – Vol. 33 (2). – Pp. S54–S58. – https://doi.org/10.1038/ijo.2009.73
51. Mendez-Miller M., Naccarato J., Radico J.A. Borderline Personality Disorder // American Family Physician. – 2022. – Vol. 105 (2). – Pp. 156–161.
52. Feng Y., He X., Yang Y. et al. Current research on opioid receptor function //Current drug targets. – 2012. – Vol. 13 (2). – Pp. 230–246. – https://doi.org/10.2174/138945012799201612
53. Czyzyk T.A., Nogueiras R., Lockwood J.F. et al. kappa-Opioid receptors control the metabolic response to a high-energy diet in mice // The FASEB Journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology. – 2010. – Vol. 24 (4). – Pp. 1151–1159. – https://doi.org/10.1096/fj.09-143610
54. Sansone R. A., Sansone L. A. The relationship between borderline personality and obesity // Innovations in Clinical Neuroscience. – 2013. – Vol. 10 (4). – Pp. 36–40.
55. Marissen M.A.E., Arnold N., Franken I.H.A. Anhedonia in borderline personality disorder and its relation to symptoms of impulsivity // Psychopathology. – 2012. – Vol. 45 (3). – Pp. 179–184. – https://doi.org/10.1159/000330893
56. Evans C.M., Simms L.J. Assessing inter-model continuity between the Section II and Section III conceptualizations of borderline personality disorder in DSM-5 // Personality Disorders: Theory, Research, and Treatment. – 2018. – Vol. 9 (3). – Pp. 290–296. – https://doi.org/10.1037/per0000243
57. Lanius R.A., Boyd J.E., McKinnon M.C. et al. A review of the neurobiological basis of trauma-related dissociation and its relation to cannabinoid-and opioid-mediated stress response: A transdiagnostic, translational approach // Current Psychiatry Reports. – 2018. – Vol. 20 (12). – Art. 118. – https://doi.org/10.1007/s11920-018-0983-y
58. Lubin G. et al. Short-term treatment of post-traumatic stress disorder with naltrexone: An open-label preliminary study // Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental. – 2002. – Vol. 17 (4). – Pp. 181–185. – https://doi.org/10.1002/hup.395
59. Simeon D., Knutelska M. An open trial of naltrexone in the treatment of depersonalization disorder // Journal of Clinical Psychopharmacology. – 2005. – Vol. 25 (3). – Pp. 267–270. – https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000162803.61700.4f
60. Enning F., Schmahl C. Treatment of dissociative symptoms with nalmefene in patients with borderline personality disorder and complex posttraumatic stress disorder // Der Nervenarzt. – 2021. – Vol. 93 (5). – Pp. 503–505. – https://doi.org/10.1007/s00115-021-01239-1
61. Glover H. A preliminary trial of nalmefene for the treatment of emotional numbing in combat veterans with post-traumatic stress disorder // The Israel Journal of Psychiatry and Related Sciences. – 1993. – Vol. 30 (4). – Pp. 255–263.
62. Saccaro L.F, Schilliger Z., Dayer A., Perroud N., Piguet C. Inflammation, anxiety, and stress in bipolar disorder and borderline personality disorder: A narrative review // Neuroscience & Biobehavioral Reviews. – 2021. – Vol. 127. – Pp. 184–192. – https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.04.017

Современная терапия психических расстройств. — 2025. — № 1. — С. 53–59.
DOI: 10.48612/psyph/dz85-hre2-5ara

Применение карипразина для терапии депрессивных расстройств

Р.Ф. Насырова[1, 2, 3], А.Ю. Кибирова[2, 4], А.В. Кидяева[1, 2]

[1] *ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия*

[2] *СПб ГКУЗ «Психиатрическая больница святого Николая Чудотворца», Санкт-Петербург, Россия*

[3] *ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Барнаул, Алтайский край, Россия*

[4] *ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия*

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Депрессивные расстройства входят в число наиболее распространенных психических расстройств и служат основной причиной инвалидности во всем мире, снижая качество жизни и повышая частоту суицидальных попыток и общую смертность в популяции. Результаты исследований свидетельствуют о том, что только одна треть пациентов достигает ремиссии при терапии этих расстройств антидепрессантами и нормотимиками. Этим обусловлено использование атипичных антипсихотиков для терапии депрессивных расстройств.

Цель — проанализировать современные данные об эффективности применения карипразина для терапии депрессивных расстройств.

Методы. Поиск полнотекстовых статей, опубликованных с 01.11.2019 по 01.11.2024, проведен в базах данных PubMed, eLIBRARY.RU, Google Scholar.

Результаты. В данном обзоре проанализированы и обобщены результаты исследований, посвященные применению карипразина для терапии большого депрессивного расстройства и депрессивного эпизода при биполярном аффективном расстройстве. Согласно результатам исследований, карипразин значимо превосходил плацебо в терапии биполярной депрессии, в том числе резистентной, уменьшал тревогу и не вызывал инверсии фазы. Добавление карипразина к антидепрессивной терапии при большом депрессивном расстройстве позволяло достичь клинического ответа и ремиссии, в том числе у пациентов, резистентных к терапии. Доза карипразина 1,5 мг/сут для терапии депрессивных расстройств была более эффективна, чем доза 3 мг/сут и выше.

Заключение. Таким образом, карипразин является эффективным препаратом для терапии депрессивных расстройств.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: карипразин, фармакодинамика, депрессия, биполярное аффективное расстройство, большое депрессивное расстройство

КОНТАКТЫ: Насырова Регина Фаритовна, regina_nmrcpn@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1874-9434
Кибирова Александра Юрьевна, gi.ponomarenko@yandex.ru ORCID: 0009-0002-0698-535X
Кидяева Алла Викторовна, alla.kid@mail.ru, ORCID: 0009-0006-8999-9296

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Насырова Р.Ф., Кибирова А.Ю., Кидяева А.В. Применение карипразина для терапии депрессивных расстройств // Современная терапия психических расстройств. — 2025. — № 1. — С. 53–59. — DOI: 10.48612/psyph/dz85-hre2-5ara

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Use of Cariprazine in the Treatment of Depressive Disorders

R.F. Nasyrova[1, 2, 3], A.Y. Kibirova[2, 4], A.V. Kidyaeva[1, 2]

[1] *V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology of the Ministry of Heath of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia*

[2] *St. Petersburg State Psychiatric Hospital of St. Nicholas, Saint Petersburg, Russia*

[3] *Altai State Medical University, Barnaul, Russia*

[4] *Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia*

SUMMARY

Background. Depressive disorders are among the most common mental disorders and are the leading cause of disability worldwide, reducing quality of life and increasing the incidence of suicide attempts and all-cause mortality in the population. Research suggests that only one third of patients achieve remission when treated with antidepressants and normotimics. This explains the use of atypical antipsychotics in the treatment of depressive disorders.

Objective — to analyze current data on the efficacy of cariprazine for the treatment of depressive disorders.

Methods. A search for full-text articles published from 01.11.2019 to 01.11.2024 was conducted in PubMed, eLIBRARY.RU, Google Scholar databases.

Results. This review analyzes and summarizes the results of studies on the use of cariprazine in the treatment of major depressive disorder and depressive episodes in bipolar affective disorder. The results showed that cariprazine was significantly superior to placebo in the treatment of bipolar depression, including resistant depression, reduced anxiety and did not cause phase inversion. The addition of cariprazine to antidepressant therapy for major depressive disorder made it possible to achieve a clinical response and remission, including in treatment-resistant patients. A dose of 1.5 mg/day of cariprazine for the treatment of depressive disorders was more effective than a dose of 3 mg/day and higher.

Conclusion. Thus, cariprazine is an effective drug for the treatment of depressive disorders.

KEYWORDS: cariprazine, pharmacodynamics, depression, bipolar affective disorder, major depressive disorder

CONTACTS: Nasyrova Regina Faritovna, regina_nmrcpn@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1874-9434
Kibirova Alexandra Yurievna, gi.ponomarenko@yandex.ru ORCID: 0009-0002-0698-535X
Kidyaeva Alla Viktorovna, alla.kid@mail.ru, ORCID: 0009-0006-8999-9296

CITATION: Nasyrova R.F., Kibirova A.Y., Kidyaeva A.V. Use of cariprazine in the treatment of depressive disorders // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. — 2025.— No. 1.— Pp. 53–59.— DOI: 10.48612/psyph/dz85-hre2-5ara [in Russian].

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

Введение

Согласно данным Института измерения показателей и оценки состояния здоровья (IHME), в 2021 г. около 230 миллионов человек во всем мире страдали большим депрессивным расстройством (БДР) (согласно классификации DSM-5) и 40 миллионов человек находились в депрессивной фазе биполярного аффективного расстройства (БАР) [1, 2].

Около 9–26 % женщин и 5–12 % мужчин в общей популяции испытывают по крайней мере один эпизод БДР в течение жизни [3]. Большое депрессивное расстройство входит в число наиболее распространенных психических расстройств и служит основной причиной инвалидности во всем мире [4, 5], снижает качество жизни и повышает частоту суицидальных попыток и общую смертность [6–9].

Биполярное аффективное расстройство — это эндогенное аффективное расстройство, которое проявляется эпизодами мании (либо гипомании) и депрессии [10, 11]. Распространенность БАР в популяции варьируется в пределах 1,5–6,5 % [12]. Депрессивные эпизоды служат ведущим проявлением БАР [13] и занимают примерно 70 % времени всех фаз [14]. Частота суицидов среди пациентов с БАР в 20 раз выше, чем в общей популяции, и составляет 4–19 % [15, 16]. Отсюда следует, что депрессивная фаза представляет собой наиболее инвалидизирующую составляющую БАР [17, 18].

Ранее для лечения БДР и БАР применяли психотропные средства различных классов: антидепрессанты и нормотимики [19]. В конце 1990-х годов с появлением атипичных антипсихотиков (АП) произошел сдвиг в парадигме психофармакотерапии депрессий [20]. Недостаточный ответ на терапию антидепрессантами при БДР подтолкнул исследователей к поиску новых решений [21]. Согласно данным исследований, только половина пациентов демонстрирует клинический ответ на терапию антидепрессантами, и только 30 % пациентов достигают ремиссии [22]. Одной из стратегий преодоления резистентности является аугментация антидепрессивной терапии АП новых поколений [23]. В настоящее время Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (U.S. Food and Drug Administration, FDA) для этого одобрены пять АП: арипипразол, пролонгированная форма кветиапина, оланзапин, брекспипразол и карипразин [24]. Результаты исследований терапии БАР также свидетельствуют о том, что менее одной трети пациентов, получающих монотерапию нормотимиками (соли лития и антиконвульсанты), достигают длительной ремиссии [25–27]. Этим обусловлено применение атипичных АП для терапии БАР либо в виде монотерапии, либо в качестве аугментации.

Цель — проанализировать современные данные об эффективности применения карипразина для терапии депрессивных расстройств.

Методы

Поиск статей, опубликованных с 01.11.2019 по 01.11.2024, проведен в базах данных PubMed, eLibrary.ru, Google Scholar по ключевым словам: *карипразин*, *депрессия*, *биполярное аффективное расстройство*, *большое депрессивное расстройство* (*cariprazine*, *depression*, *bipolar affective disorder*, *major depressive disorder*). Первоначально было найдено 127 публикаций. Из них были проанализированы 19 публикаций, наиболее точно удовлетворявших цели настоящей статьи (8 систематических обзоров, 5 post-hoc анализов, 6 рандомизированных клинических исследований).

Результаты

Карипразин относится к третьему поколению АП. В настоящее время в России карипразин разрешен к применению для лечения шизофрении, маниакальных, смешанных и депрессивных эпизодов при БАР I типа [28]. В 2022 г. FDA также разрешило использовать карипразин в качестве дополнения к терапии антидепрессантами при БДР у взрослых пациентов [29]. Максимальная рекомендуемая доза карипразина при депрессивных состояниях составляет 3 мг/сут [30].

Точный механизм антидепрессивного эффекта карипразина остается неизвестным [31], но может быть обусловлен частичным агонизмом к D2-, D3- и 5-HT1A-рецепторам [32].

Одно из первых исследований эффективности карипразина при депрессивных эпизодах БАР I и II типа было проведено в 2009 г. L.N. Yatham и соавт. [33] в рамках 8-недельного двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования (РКИ) фазы 2, в котором приняли участие 234 пациента, рандомизированных в соотношении 1 : 1 : 1 в группы плацебо, карипразина в дозе 0,25–0,5 мг/сут и карипразина в дозе 1,5–3,0 мг/сут. Эффективность оценивали с помощью шкалы Монтгомери — Асберг для оценки депрессии (MADRS) и шкалы общего клинического впечатления (CGI-S). В этом исследовании карипразин не продемонстрировал существенных отличий от группы плацебо [33].

В 2016 г. W.R. Earley и соавт. (2020) [34] провели 6-недельное РКИ (фаза 3) для оценки эффективности карипразина у взрослых пациентов с депрессивным эпизодом при БАР I типа. Было рандомизировано 493 пациента в группы плацебо (n = 167), карипразина 1,5 мг/сут (n = 168) и карипразина 3,0 мг/сут (n = 158). Согласно результатам исследования, карипразин в дозе 1,5 мг/сут значительно уменьшил симптомы депрессии по сравнению с плацебо (MADRS (средняя разность наименьших квадратов (LSMD) = –2,5; p = 0,0417), (CGI-S LSMD = –0,3; p = 0,0417). Однако различия в показателях не были статистически значимыми для карипразина в дозе 3,0 мг/сут [34].

В четырехнедельном ретроспективном многоцентровом наблюдательном исследовании 51 пациента с резистентной к лечению биполярной депрессией, получавших карипразин в средней дозе 1,7 мг/сут в дополнение к текущей терапии, 23,5 % пациентов продемонстрировали клиническое улучшение по шкале Гамильтона для оценки депрессии (HAM-D), а 21,6 % достигли состояния ремиссии [35].

В РКИ, проведенном G.S. Sachs и соавт., пациенты с БДР и недостаточным ответом на терапию антидепрессантами были рандомизированы в соотношении 1 : 1 : 1 в группы плацебо, карипразина в дозе 1,5 мг/сут и карипразина в дозе 3,0 мг/сут. В РКИ принимал участие 751 пациент (в группе плацебо n = 249; карипразина 1,5 мг/сут n = 250; карипразина 3,0 мг/сут n = 252). На 6-й неделе среднее снижение от исходного уровня общего балла MADRS было значительно больше при приеме карипразина 1,5 мг/сут, чем при приеме плацебо (–14,1 против –11,5), но не при приеме карипразина 3,0 мг/сут (–13,1). Клинический ответ был значительно выше среди пациентов, получавших карипразин 1,5 мг/сут, чем среди получавших плацебо (44,0 % против 34,9 %) [36]. G. Papakostas и соавт. по наблюдению за 759 пациентами в РКИ в течение 6 недель показали, что сочетание карипразина (1,5 мг/сут и 3 мг/сут) с антидепрессантом значительно снизило общий балл MADRS в экспериментальных группах по сравнению с контрольной и было эффективно независимо от предшествующей психофармакотерапии [37].

Post-hoc анализ данных трех РКИ карипразина в дозе 1,5–3,0 мг/сут при депрессии в рамках БАР I типа включал 1383 пациента (в группе контроля — 460, в группе карипразина 1,5 мг/сут — 461 и карипразина 3,0 мг/сут — 462 пациента) [38]. Карипразин продемонстрировал эффективность в лечении биполярной депрессии в дозе 1,5–3,0 мг/сут по сравнению с плацебо независимо от демографических характеристик пациентов, клинической картины БАР и фармакологического анамнеза пациентов [38]. Аналогичные результаты получили E. Vieta и соавт., проанализировав данные РКИ карипразина 1,5 мг/сут и 3 мг/сут при депрессивном эпизоде в рамках БАР I типа [39].

Эффективность карипразина при лечении биполярной депрессии с сопутствующими маниакальными симптомами или без них была оценена в post-hoc анализе на основе трех РКИ. В анализ были включены 1383 пациента с текущим тяжелым депрессивным эпизодом в рамках БАР I типа, из которых 808 (58,4 %) имели сопутствующие маниакальные симптомы по общему баллу шкалы мании Янга (YMRS) не менее 4. Для пациентов с маниакальными симптомами карипразин в дозе 1,5 и 3 мг/сут значительно снизил средний общий балл MADRS от исходного уровня до шестой недели по сравнению с плацебо. Для пациентов без маниакальных симптомов эффективность была значима для дозы 1,5 мг/сут (–3,3; p = 0,0008), но не для дозы 3 мг/сут (–1,9; p = 0,0562) [40].

R. Jain и соавт. оценивали эффективность карипразина у пациентов с депрессией и высокой исходной тревожностью при БАР I типа. У пациентов с более высокой исходной тревожностью наблюдались значимые различия для карипразина 1,5 мг/сут по сравнению с плацебо в изменении общего балла по MADRS и по шкале Гамильтона для оценки тревоги

(HAM-A), а также по частоте достижения ремиссии по MADRS ($p < 0,05$ для всех). Незначительные числовые улучшения наблюдались при приеме карипразина 3 мг/сут по сравнению с плацебо. У пациентов с более низкой тревожностью различия по сравнению с плацебо были значительными для изменений общего балла по HAM-A (карипразин 3 мг/сут) и MADRS (карипразин 1,5 и 3 мг/сут) ($p < 0,05$ для всех). Частота инверсии фазы была низкой и схожей для карипразина и плацебо [41].

Анализ L. Citrome и соавт. был проведен по результатам данных пяти РКИ дополнительного применения карипразина при БДР. Эффективность карипразина по сравнению с плацебо была статистически значима на 6-й неделе лечения по общему баллу MADRS ≥ 50 % (дозы ≥ 1 мг/сут = 12 [9–21]; 1–2 мг/сут = 12 [8–25]; 2–4,5 мг/сут = 14 [9–43]) и частоте ремиссии [42].

В систематический обзор E. Ali и соавт. были включены 5 РКИ использования карипразина для аугментации терапии резистентного эпизода БДР. В анализе приняли участие 2013 пациентов (в группе карипразина — 959 участников, в группе плацебо — 1054). Пациенты экспериментальной группы продемонстрировали значительное улучшение показателей MADRS, CGI-S и HAMD-17 по сравнению с исходным уровнем (средняя разность наименьших квадратов (LSMD) = –1,88, 95%-ный ДИ [–2,94; –0,83], $p = 0,0005$), (LSMD = –0,18, 95%-ный ДИ [–0,29; –0,07], $p = 0,002$) и (LSMD = –0,96, 95%-ный ДИ [–1,70; –0,21], $p = 0,01$) соответственно [43].

Систематический обзор J. Martins-Correia и соавт. охватил 4889 участников с депрессивным эпизодом в рамках БДР и БАР I типа. Карипразин, по сравнению с плацебо, значительно снизил оценку MADRS (среднее отклонение (MD) = –1,49, 95 %-ный ДИ [–2,22; –0,76]) и продемонстрировал значительно более высокие показатели ответа (относительный риск (RR) = 1,21, 95%-ный ДИ [1,12; 1,30]) и ремиссии (RR = 1,19, 95%-ный ДИ [1,06; 1,34]). Анализ подгрупп выявил статистически значимое снижение баллов MADRS при БДР (MD = –1,15, 95%-ный ДИ [–2,04; –0,26]) и депрессивном эпизоде при БАР I типа (MD = –2,53, 95%-ный ДИ [–3,61; –1,45]), более высокие показатели ответа как для БДР (RR = 1,19, 95%-ный ДИ [1,08; 1,31]), так и при депрессивной фазе БАР I типа (RR = 1,27, 95%-ный ДИ [1,10; 1,46], и более высокие показатели частоты ремиссии только для БДР (RR = 1,41, 95%-ный ДИ [1,24; 1,60]) [44].

По результату метаанализа Gill H. и соавт. выявлен умеренный антидепрессивный эффект карипразина со стандартизированной разницей средних (SMD) в баллах по MADRS –1,79 (95%-ный ДИ [–2,89; –0,69]). Объединенные RR ответа и RR ремиссии были рассчитаны как 1,21 (95%-ный ДИ [1,05, 1,39], $p = 0,008$) и 0,99 (95%-ный ДИ [0,84; 1,17], $p = 0,91$) соответственно. RR для показателей клинического улучшения был статистически значимым ($p < 0,05$). Однако RR для частоты ремиссии не достигал статистической значимости [45].

В сетевом метаанализе S. Li и соавт. проанализировали 16 РКИ, включавших 2500 участников в группе плацебо и 4734, получавших терапию одним из следующих АП: карипразин, луматеперон, луразидон, оланзапин и кветиапин. Большинство исследований проводилось в течение 8 недель, тогда как 6 исследований длились 6 недель. Исследования были сопоставимы по возрасту (среднее значение 29,2–45,0 лет), распределению по полу (34,3–48,1 % мужчин) и баллу MADRS на исходном уровне (среднее значение 26,9–32,0). В половине исследований участвовали только пациенты с БАР I типа, в остальных — пациенты с БАР I и II типа. По частоте ответа (определяемой как улучшение на ≥ 50 % от исходного уровня по MADRS) все АП были более эффективны, чем плацебо. По частоте ремиссии (определяемой как MADRS ≤ 12 или ≤ 10) карипразин, луразидон, оланзапин и кветиапин превосходили плацебо [46].

M. Xie и соавт. провели систематический обзор РКИ, оценивающий эффективность и безопасность карипразина у пациентов с БДР. Всего в анализ были включены 5 РКИ с 3066 пациентов с БДР. По изменению общего балла MADRS группа пациентов, принимавших карипразин, показала лучшие результаты, чем контрольная группа (стандартизированная средняя разность (SMD) = –0,12, 95%-ный ДИ [–0,19; –0,04], $p = 0,002$, 5 РКИ, $n = 3066$) [47]. Сетевой метаанализ I. Terao и соавт. позволил определить, что максимально эффективная доза карипразина для аугментации резистентного БДР составляет 1,5 мг/сут [48].

В систематический обзор L. Tarchi и соавт. было включено 12 РКИ, в которых участвовали пациенты с шизофренией или БАР (всего $n = 6477$; $n = 4814$ пациентов, лечившихся карипразином, $n = 1663$ контрольных пациентов, лечившихся плацебо). Оценку эффективности терапии проводили по средней разнице психометрических показателей до и после лечения (CGI-S, шкала позитивных и негативных синдромов (PANSS), MADRS, YMRS, HAM-A). Карипразин эффективно уменьшал симптомы депрессии: –1,78 (95%-ный ДИ [–2,54; –1,02]) и симптомы тревоги: –1,24 (95%-ный ДИ [–1,92; –0,56]) при обоих диагнозах [49].

Обсуждение

В настоящее время атипичные АП рассматривают как наиболее оптимальный вариант терапии биполярной депрессии [50, 51]. По данным сравнительных исследований, карипразин является эффективным средством аугментации антидепрессивной терапии [52].

Согласно данным большинства исследований [41], карипразин значимо превосходил плацебо в терапии биполярной депрессии в течение 6- или 8-недельной монотерапии [46] и не вызывал инверсии фазы [39, 41]. В дозе 1,5 мг/сут препарат уменьшал симптомы тревоги и депрессии у пациентов с БАР I типа [41]. Также карипразин, вероятно, является эффективным вариантом лечения пациентов с резистентной к терапии биполярной депрессией [35].

Значительное количество исследований и метаанализов [39, 42, 44, 46] демонстрирует, что добавление карипразина к антидепрессивной терапии

значительно облегчает симптомы депрессии по сравнению с плацебо [51, 52]. Однако не всегда эффективность карипразина достаточна [49], в том числе в дозе до 4,5 мг/сут [52, 53].

Некоторые авторы обнаружили, что доза карипразина 1,5 мг/сут была более эффективна в снижении симптомов депрессии по сравнению с дозой 3 мг/сут и выше [36, 48], хотя во многих исследованиях различия между низкой и высокой дозой карипразина не анализировались [53, 54]. Для определения оптимальной дозы карипразина необходимы дальнейшие исследования с более крупными выборками [47], а также персонализация терапии с учетом индивидуальных особенностей пациента [55–58].

Заключение

Фармакодинамические особенности карипразина позволяют использовать его для терапии депрессивных расстройств, в том числе при терапевтической резистентности. Результаты современных исследований и метаанализов указывают на эффективность применения карипразина (преимущественно в дозе 1,5 мг/сут) в качестве монотерапии или дополнительной терапии депрессивного эпизода при БАР, и в качестве аугментации антидепрессивной терапии при рекуррентной депрессии. Таким образом, применение карипразина расширяет терапевтические возможности при лечении депрессивных расстройств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Depressive Disorder // IHME. – URL: https://www.healthdata.org/research-analysis/diseases-injuries-risks/factsheets/2021-major-depressive-disorder-level-4-disease (accessed July 25, 2024).
2. Bipolar Disorder // IHME. – URL: https://www.healthdata.org/research-analysis/diseases-injuries-risks/factsheets/2021-bipolar-disorder-level-3-disease (accessed July 25, 2024).
3. Huang W., Hu W., Cai L., Zeng G., Fang W., Dai X. et al. Acetate supplementation produces antidepressant-like effect via enhanced histone acetylation // J Affect Disord. – 2021. – Vol. 281. – Pp. 51–60. – https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.11.121
4. Walker E.R., McGee R.E., Druss B.G. Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis // JAMA Psychiatry. – 2015. – Vol. 72 (4). – Pp. 334–341. – https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.2502
5. Friedrich M.J. Depression is the leading cause of disability around the world // JAMA. – 2017. – Vol. 317 (15). – Art. 1517. – https://doi.org/10.1001/jama.2017.3826
6. Davis K., Remenyi B., Draper A.D., Dos Santos J., Bayley N., Paratz E. et al. Rheumatic heart disease in Timor-Leste school students: An echocardiography-based prevalence study // Med J Aust. – 2018. – Vol. 208 (7). – Pp. 303–307. – https://doi.org/10.5694/mja17.00666
7. Ribeiro J.D., Huang X., Fox K.R., Franklin J.C. Depression and hopelessness as risk factors for suicide ideation, attempts and death: Meta-analysis of longitudinal studies // Br J Psychiatry. – 2018. – Vol. 212 (5). – Pp. 279–286. – https://doi.org/10.1192/bjp.2018.27
8. Bragdon L.B., Eng G.K., Recchia N., Collins K.A., Stern E.R. Cognitive neuroscience of obsessive-compulsive disorder // Psychiatr Clin North Am. – 2023. – Vol. 46 (1). – Pp. 53–67. – https://doi.org/10.1016/j.psc.2022.11.001
9. Greenberg P.E., Fournier A.A., Sisitsky T., Pike C.T., Kessler R.C. The economic burden of adults with major depressive disorder in the United States (2005 and 2010) // J Clin Psychiatry. – 2015. – Vol. 76 (2). – Pp. 155–162. – https://doi.org/10.4088/JCP.14m09298
10. Tondo L., Vázquez G.H., Baldessarini R.J. Depression and mania in bipolar disorder // Curr Neuropharmacol. – 2017. – Vol. 15 (3). – Pp. 353–358. – https://doi.org/10.2174/1570159X14666160606210811
11. Селиванов Г.Ю. Основы психиатрии. – СПб.: ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский университет ГПС МЧС России», 2023. – 216 с.
12. Костюкова Е.Г. Расширение показаний антипсихотиков второго поколения: от шизофрении к биполярному аффективному расстройству // Современная терапия психических расстройств. – 2020. – № 3. – С. 29–37. – https://doi.org/10.21265/PSYPH.2020.79.73.004
13. Baldessarini R.J., Vieta E., Calabrese J.R., Tohen M., Bowden C.L. Bipolar depression: Overview and commentary // Harv Rev Psychiatry. – 2010. – Vol. 18 (3). – Pp. 143–157. – https://doi.org/10.3109/10673221003747955
14. Forte A., Baldessarini R.J., Tondo L., Vázquez G.H., Pompili M., Girardi P. Long-term morbidity in bipolar-I, bipolar-II, and unipolar major depressive disorders // J Affect Disord. – 2015. – Vol. 178. – Pp. 71–78. – https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.02.011
15. Dome P., Rihmer Z., Gonda X. Suicide risk in bipolar disorder: A brief review // Medicina (Kaunas). – 2019. – Vol. 55 (8). – https://doi.org/10.3390/medicina55080403
16. McIntyre R.S., Berk M., Brietzke E., Goldstein B.I., López-Jaramillo C., Kessing L.V., Malhi G.S., Nierenberg A.A., Rosenblat J.D., Majeed A., Vieta E., Vinberg M., Young A.H., Mansur R.B. Bipolar disorders // Lancet. – 2020. – Vol. 396 (10265). – Pp. 1841–1856. – https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31544-0
17. Петрова Н.Н. Биполярное аффективное расстройство. Новые возможности терапии // Современная терапия психических расстройств. – 2022. – № 1. – С. 45–55. – https://doi.org/10.21265/PSYPH.2022.60.1.005

REFERENCES

1. Depressive Disorder // IHME. – URL: https://www.healthdata.org/research-analysis/diseases-injuries-risks/factsheets/2021-major-depressive-disorder-level-4-disease (accessed July 25, 2024).
2. Bipolar Disorder // IHME. – URL: https://www.healthdata.org/research-analysis/diseases-injuries-risks/factsheets/2021-bipolar-disorder-level-3-disease (accessed July 25, 2024).
3. Huang W., Hu W., Cai L., Zeng G., Fang W., Dai X. et al. Acetate supplementation produces antidepressant-like effect via enhanced histone acetylation // J Affect Disord. – 2021. – Vol. 281. – Pp. 51–60. – https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.11.121
4. Walker E.R., McGee R.E., Druss B.G. Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis // JAMA Psychiatry. – 2015. – Vol. 72 (4). – Pp. 334–341. – https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.2502
5. Friedrich M.J. Depression is the leading cause of disability around the world // JAMA. – 2017. – Vol. 317 (15). – Art. 1517. – https://doi.org/10.1001/jama.2017.3826
6. Davis K., Remenyi B., Draper A.D., Dos Santos J., Bayley N., Paratz E. et al. Rheumatic heart disease in Timor-Leste school students: An echocardiography-based prevalence study // Med J Aust. – 2018. – Vol. 208 (7). – Pp. 303–307. – https://doi.org/10.5694/mja17.00666
7. Ribeiro J.D., Huang X., Fox K.R., Franklin J.C. Depression and hopelessness as risk factors for suicide ideation, attempts and death: Meta-analysis of longitudinal studies // Br J Psychiatry. – 2018. – Vol. 212 (5). – Pp. 279–286. – https://doi.org/10.1192/bjp.2018.27
8. Bragdon L.B., Eng G.K., Recchia N., Collins K.A., Stern E.R. Cognitive neuroscience of obsessive-compulsive disorder // Psychiatr Clin North Am. – 2023. – Vol. 46 (1). – Pp. 53–67. – https://doi.org/10.1016/j.psc.2022.11.001
9. Greenberg P.E., Fournier A.A., Sisitsky T., Pike C.T., Kessler R.C. The economic burden of adults with major depressive disorder in the United States (2005 and 2010) // J Clin Psychiatry. – 2015. – Vol. 76 (2). – Pp. 155–162. – https://doi.org/10.4088/JCP.14m09298
10. Tondo L., Vázquez G.H., Baldessarini R.J. Depression and mania in bipolar disorder // Curr Neuropharmacol. – 2017. – Vol. 15 (3). – Pp. 353–358. – https://doi.org/10.2174/1570159X14666160606210811
11. Selivanov G.Ju. Osnovy psihiatrii. – SPb.: FGBOU VO «Sankt-Peterburgskij universitet GPS MChS Rossii», 2023. – 216 s.
12. Kostjukova E.G. Rasshirenie pokazanij antipsihotikov vtorogo pokolenija: ot shizofrenii k bipoljarnomu affektivnomu rasstrojstvu // Sovremennaa Terapia Psihiceskih Rasstrojstv. – 2020. – № 3. – S. 29–37. – https://doi.org/10.21265/PSYPH.2020.79.73.004
13. Baldessarini R.J., Vieta E., Calabrese J.R., Tohen M., Bowden C.L. Bipolar depression: Overview and commentary // Harv Rev Psychiatry. – 2010. – Vol. 18 (3). – Pp. 143–157. – https://doi.org/10.3109/10673221003747955
14. Forte A., Baldessarini R.J., Tondo L., Vázquez G.H., Pompili M., Girardi P. Long-term morbidity in bipolar-I, bipolar-II, and unipolar major depressive disorders // J Affect Disord. – 2015. – Vol. 178. – Pp. 71–78. – https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.02.011
15. Dome P., Rihmer Z., Gonda X. Suicide risk in bipolar disorder: A brief review // Medicina (Kaunas). – 2019. – Vol. 55 (8). – https://doi.org/10.3390/medicina55080403
16. McIntyre R.S., Berk M., Brietzke E., Goldstein B.I., López-Jaramillo C., Kessing L.V., Malhi G.S., Nierenberg A.A., Rosenblat J.D., Majeed A., Vieta E., Vinberg M., Young A.H., Mansur R.B. Bipolar disorders // Lancet. – 2020. – Vol. 396 (10265). – Pp. 1841–1856. – https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31544-0
17. Petrova N.N. Bipoljarnoe affektivnoe rasstrojstvo. Novye vozmozhnosti terapii // Sovremennaa Terapia Psihiceskih Rasstrojstv. – 2022. – № 1. – S. 45–55. – https://doi.org/10.21265/PSYPH.2022.60.1.005

18. Стрельцов Е.А. Применение атипичных антипсихотиков в терапии депрессивных эпизодов при биполярном расстройстве // Медицинский вестник Юга России. – 2021. – Т. 12 (3). – С. 32–35. – https://doi.org/10.21886/2219-8075-2021-12-3-32-35
19. López-Muñoz F., Shen W.W., D'Ocon P., Romero A., Álamo C. A History of the pharmacological treatment of bipolar disorder // Int J Mol Sci. – 2018. – Vol. 19 (7). – https://doi.org/10.3390/ijms19072143
20. Meltzer H.Y., Gadaleta E. Contrasting typical and atypical antipsychotic drugs // Focus (Am Psychiatr Publ). – 2021. – Vol. 19 (1). – Pp. 3–13. – https://doi.org/10.1176/appi.focus.20200051
21. Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression // Biol Psychiatry. – 2003. – Vol. 53 (8). – Pp. 649–659. – https://doi.org/10.1016/s0006-3223(03)00231-2
22. McIntyre R.S., Alsuwaidan M., Baune B.T., Berk M., Demyttenaere K., Goldberg J.F. et al. Treatment-resistant depression: Definition, prevalence, detection, management, and investigational interventions // World Psychiatry. – 2023. – Vol. 22 (3). – Pp. 394–412. – https://doi.org/10.1002/wps.21120
23. Fava G.A., Cosci F., Guidi J., Rafanelli C. The deceptive manifestations of treatment resistance in depression: A new look at the problem // Psychother Psychosom. – 2020. – Vol. 89 (5). – Pp. 265–273. – https://doi.org/10.1159/000507227
24. Jha M.K., Mathew S.J. Pharmacotherapies for treatment-resistant depression: How antipsychotics fit in the rapidly evolving therapeutic landscape // Am J Psychiatry. – 2023. – Vol. 180. – Pp. 190–199. – https://doi.org/10.1176/appi.ajp.20220543
25. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Ушкалова А.В., Шафаренко А.А., Алфимов П.В. Алгоритмы биологической терапии биполярного аффективного расстройства // Современная терапия психических расстройств. – 2013. – № 4. – С. 31–39.
26. Garnham J., Munro A., Slaney C., MacDougall M., Passmore M., Duffy A. et al. Prophylactic treatment response in bipolar disorder: results of a naturalistic observation study // J Affect Disord. – 2007. – Vol. 104. – Pp. 185–190. – https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.03.003
27. Мосолов С.Н. Сравнительная эффективность профилактического применения карбоната лития, карбамазепина, вальпроата натрия при аффективных и шизоаффективных психозах // Журнал невропатологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 1991. – № 4. – С. 78–83.
28. Государственный регистр лекарственных средств. – URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=888732b8-f07d-4c3c-ab9c-e4e9c65b119e (дата обращения 25.07.2024).
29. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. – Available at: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=204370 (accessed July 25, 2024).
30. Hafizi S., Jones P.B., Stahl S.M., Dobler V., Galindo L., Griffiths G. et al., editors. Cambridge Prescriber's Guide in Psychiatry. – Cambridge University Press, 2023. – https://doi.org/10.1017/9781108986335
31. Pejušković B., Munjiza Jovanović A., Pešić D. Exploring cariprazine as a treatment option for varied depression symptom clusters // Front Psychiatry. – 2024. – Vol. 15. – Art. 1442699. – https://doi.org/10.3389/fpsyt.2024.1442699
32. Насырова Р.Ф. Антипсихотик третьего поколения карипразин как перспективный препарат для терапии депрессивных расстройств // Современная терапия психических расстройств. – 2023. – № 2. – С. 21–29. – https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.86.41.003
33. Yatham L.N., Vieta E., Earley W. Evaluation of cariprazine in the treatment of bipolar I and II depression: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial // Int Clin Psychopharmacol. – 2020. – Vol. 35 (3). – Pp. 147–156. – https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000307
34. Earley W.R., Burgess M.V., Khan B., Rekeda L., Suppes T., Tohen M. et al. Efficacy and safety of cariprazine in bipolar I depression: A double-blind, placebo-controlled phase 3 study // Bipolar Disord. – 2020. – Vol. 22 (4). – Pp. 372–384. – https://doi.org/10.1111/bdi.12852
35. Teobaldi E., Pessina E., Martini A., Cattaneo C.I., De Berardis D., Martiadis V. et al. Cariprazine augmentation in treatment-resistant bipolar depression: Data from a retrospective observational study // Curr Neuropharmacol. – 2024. – Vol. 22 (10). – Pp. 1742–1748. – https://doi.org/10.2174/1570159X22666240129095852
36. Sachs G.S., Yeung P.P., Rekeda L., Khan A., Adams J.L., Fava M. Adjunctive cariprazine for the treatment of patients with major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study // Am J Psychiatry. – 2023. – Vol. 180 (3). – Pp. 241–251. – https://doi.org/10.1176/appi.ajp.20220504
37. Papakostas G., Yeung P., Chen C., Waraich S., Kerolous M. Adjunctive cariprazine in patients with major depressive disorder: Post hoc analysis of efficacy by baseline antidepressant response // CNS Spectrums. – 2023. – Vol. 28. – Pp. 244–245.
38. Patel M., Jain R., Tohen M., Maletic V., Earley W.R., Yatham L.N. Efficacy of cariprazine in bipolar I depression across patient characteristics: A post hoc analysis of pooled randomized, placebo-controlled studies // Int Clin Psychopharmacol. – 2021. – Vol. 36 (2). – Pp. 76–83. – https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000344
39. Vieta E., McIntyre R.S., Yu J., Aronin L.C., Kramer K., Nguyen H.B. Full-spectrum efficacy of cariprazine across manic and depressive symptoms of bipolar I disorder in patients experiencing mood episodes: Post hoc analysis of pooled randomized controlled trial data // J Affect Disord. – 2024. – Vol. 366. – Pp. 136–145. – https://doi.org/10.1016/j.jad.2024.08.119

18. Streltsov E.A. Primenenie atipichnyh antipsihotikov v terapii depressivnyh jepizodov pri bipoljarnom rasstrojstve // Medicinskij vestnik Juga Rossii. – 2021. – T. 12 (3). – S. 32–35. – https://doi.org/10.21886/2219-8075-2021-12-3-32-35
19. López-Muñoz F., Shen W.W., D'Ocon P., Romero A., Álamo C. A History of the pharmacological treatment of bipolar disorder // Int J Mol Sci. – 2018. – Vol. 19 (7). – https://doi.org/10.3390/ijms19072143
20. Meltzer H.Y., Gadaleta E. Contrasting typical and atypical antipsychotic drugs // Focus (Am Psychiatr Publ). – 2021. – Vol. 19 (1). – Pp. 3–13. – https://doi.org/10.1176/appi.focus.20200051
21. Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression // Biol Psychiatry. – 2003. – Vol. 53 (8). – Pp. 649–659. – https://doi.org/10.1016/s0006-3223(03)00231-2
22. McIntyre R.S., Alsuwaidan M., Baune B.T., Berk M., Demyttenaere K., Goldberg J.F. et al. Treatment-resistant depression: Definition, prevalence, detection, management, and investigational interventions // World Psychiatry. – 2023. – Vol. 22 (3). – Pp. 394–412. – https://doi.org/10.1002/wps.21120
23. Fava G.A., Cosci F., Guidi J., Rafanelli C. The deceptive manifestations of treatment resistance in depression: A new look at the problem // Psychother Psychosom. – 2020. – Vol. 89 (5). – Pp. 265–273. – https://doi.org/10.1159/000507227
24. Jha M.K., Mathew S.J. Pharmacotherapies for treatment-resistant depression: How antipsychotics fit in the rapidly evolving therapeutic landscape // Am J Psychiatry. – 2023. – Vol. 180. – Pp. 190–199. – https://doi.org/10.1176/appi.ajp.20220543
25. Mosolov S.N., Kostjukova E.G., Ushkalova A.V., Shafarenko A.A., Alfimov P.V. Algoritmy biologicheskoj terapii bipoljarnogo affektivnogo rasstrojstva // Sovremennaa Terapia Psihiceskih Rasstrojstv. – 2013. – № 4. – S. 31–39.
26. Garnham J., Munro A., Slaney C., MacDougall M., Passmore M., Duffy A. et al. Prophylactic treatment response in bipolar disorder: results of a naturalistic observation study // J Affect Disord. – 2007. – Vol. 104. – Pp. 185–190. – https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.03.003
27. Mosolov S.N. Sravnitel›naja jeffektivnost› profilakticheskogo primenenija karbonata litija, karbamazepina, val›proata natrija pri affektivnyh i shizoaffektivnyh psihozah // Zhurnal nevropatologii i psihiatrii imeni S.S. Korsakova. – 1991. – № 4. – S. 78–83.
28. Gosudarstvennyj registr lekarstvennyh sredstv. – URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=888732b8-f07d-4c3c-ab9c-e4e9c65b119e (data obrashhenija 25.07.2024).
29. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. – Available at: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=204370 (accessed July 25, 2024).
30. Hafizi S., Jones P.B., Stahl S.M., Dobler V., Galindo L., Griffiths G. et al., editors. Cambridge Prescriber's Guide in Psychiatry. – Cambridge University Press, 2023. – https://doi.org/10.1017/9781108986335
31. Pejušković B., Munjiza Jovanović A., Pešić D. Exploring cariprazine as a treatment option for varied depression symptom clusters // Front Psychiatry. – 2024. – Vol. 15. – Art. 1442699. – https://doi.org/10.3389/fpsyt.2024.1442699
32. Nasyrova R.F. Antipsihotik tret›ego pokolenija kariprazin kak perspektivnyj preparat dlja terapii depressivnyh rasstrojstv // Sovremennaa Terapia Psihiceskih Rasstrojstv. – 2023. – № 2. – S. 21–29. – https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.86.41.003
33. Yatham L.N., Vieta E., Earley W. Evaluation of cariprazine in the treatment of bipolar I and II depression: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial // Int Clin Psychopharmacol. – 2020. – Vol. 35 (3). – Pp. 147–156. – https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000307
34. Earley W.R., Burgess M.V., Khan B., Rekeda L., Suppes T., Tohen M. et al. Efficacy and safety of cariprazine in bipolar I depression: A double-blind, placebo-controlled phase 3 study // Bipolar Disord. – 2020. – Vol. 22 (4). – Pp. 372–384. – https://doi.org/10.1111/bdi.12852
35. Teobaldi E., Pessina E., Martini A., Cattaneo C.I., De Berardis D., Martiadis V. et al. Cariprazine augmentation in treatment-resistant bipolar depression: Data from a retrospective observational study // Curr Neuropharmacol. – 2024. – Vol. 22 (10). – Pp. 1742–1748. – https://doi.org/10.2174/1570159X22666240129095852
36. Sachs G.S., Yeung P.P., Rekeda L., Khan A., Adams J.L., Fava M. Adjunctive cariprazine for the treatment of patients with major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study // Am J Psychiatry. – 2023. – Vol. 180 (3). – Pp. 241–251. – https://doi.org/10.1176/appi.ajp.20220504
37. Papakostas G., Yeung P., Chen C., Waraich S., Kerolous M. Adjunctive cariprazine in patients with major depressive disorder: Post hoc analysis of efficacy by baseline antidepressant response // CNS Spectrums. – 2023. – Vol. 28. – Pp. 244–245.
38. Patel M., Jain R., Tohen M., Maletic V., Earley W.R., Yatham L.N. Efficacy of cariprazine in bipolar I depression across patient characteristics: A post hoc analysis of pooled randomized, placebo-controlled studies // Int Clin Psychopharmacol. – 2021. – Vol. 36 (2). – Pp. 76–83. – https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000344
39. Vieta E., McIntyre R.S., Yu J., Aronin L.C., Kramer K., Nguyen H.B. Full-spectrum efficacy of cariprazine across manic and depressive symptoms of bipolar I disorder in patients experiencing mood episodes: Post hoc analysis of pooled randomized controlled trial data // J Affect Disord. – 2024. – Vol. 366. – Pp. 136–145. – https://doi.org/10.1016/j.jad.2024.08.119

40. McIntyre R.S., Suppes T., Earley W., Patel M., Stahl S.M. Cariprazine efficacy in bipolar I depression with and without concurrent manic symptoms: post hoc analysis of 3 randomized, placebo-controlled studies // CNS Spectr. – 2020. – Vol. 25 (4). – Pp. 502–510. – https://doi.org/10.1017/S1092852919001287
41. Jain R., McIntyre R.S., Cutler A.J., Earley W.R., Nguyen H.B., Adams J.L. et al. Efficacy of cariprazine in patients with bipolar depression and higher or lower levels of baseline anxiety: a pooled post hoc analysis // Int Clin Psychopharmacol. – 2024. – Vol. 39 (2). – Pp. 82–92. – https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000500
42. Citrome L., Reda I., Kerolous M. Adjunctive cariprazine for the treatment of major depressive disorder: Number needed to treat, number needed to harm, and likelihood to be helped or harmed // J Affect Disord. – 2024. – https://doi.org/10.1016/j.jad.2024.10.040
43. Ali E., Latif F., Mashkoor Y., Sheikh A., Iqbal A., Owais R. et al. Role of adjunctive cariprazine for treatment-resistant depression in patients with major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // Asian J Psychiatr. – 2024. – Vol. 95. – Art. 104005. – https://doi.org/10.1016/j.ajp.2024.104005
44. Martins-Correia J., Fernandes L.A., Kenny R., Salas B., Karmani S., Inskip A. et al. Cariprazine in the acute treatment of unipolar and bipolar depression: A systematic review and meta-analysis // J Affect Disord. – 2024. – Vol. 362. – Pp. 297–307. – https://doi.org/10.1016/j.jad.2024.06.099
45. Gill H., Chen-Li D.C.J., Haikazian S., Seyedin S., McIntyre R.S., Mansur R.B. et al. Adjunctive cariprazine for major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis // CNS Spectr. – 2024. – Vol. 29 (4). – Pp. 233–242. – https://doi.org/10.1017/S1092852924000178
46. Li S., Xu C., Hu S., Lai J. Efficacy and tolerability of FDA-approved atypical antipsychotics for the treatment of bipolar depression: A systematic review and network meta-analysis // Eur Psychiatry. – 2024. – Vol. 67 (1). – e29. – https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2024.25
47. Xie M., Qiu Y., Wang M., Wei X., Tao Y., Duan A. et al. Adjunctive cariprazine as a novel effective strategy for treating major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis // J Psychiatr Res. – 2024. – Vol. 172. – Pp. 71–80. – https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2024.02.018
48. Terao I., Kodama W. Comparative efficacy of dopamine partial agonists by doses for treatment-resistant depression: A systematic review and dose-response model-based network meta-analysis // J Clin Psychopharmacol. – 2024. – Vol. 44 (4). – Pp. 413–417. – https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001862
49. Tarchi L., Bugini S., Dani C., Cassioli E., Rossi E., Lucarelli S. et al. Efficacy of cariprazine in the psychosis spectrum: A systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials in schizophrenia and bipolar disorder // CNS Drugs. – 2024. – https://doi.org/10.1007/s40263-024-01125-9
50. Cai L., Chen G., Yang H., Bai Y. Efficacy and safety profiles of mood stabilizers and antipsychotics for bipolar depression: a systematic review // Int Clin Psychopharmacol. – 2023. – Vol. 38 (4). – Pp. 249–260. – https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000449
51. Кидяева А.В., Насырова Р.Ф. Роль карипразина в профилактике и коррекции кардиометаболических нарушений антипсихотической фармакотерапии // Современная терапия психических расстройств. – 2024. – № 3. – С. 51–57. – https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.75.87.005
52. Nuñez N.A., Joseph B., Pahwa M., Kumar R., Resendez M.G., Prokop L.J. et al. Augmentation strategies for treatment resistant major depression: A systematic review and network meta-analysis // J Affect Disord. – 2022. – Vol. 302. – Pp. 385–400. – https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.12.134
53. Earley W.R., Guo H., Németh G., Harsányi J., Thase M.E. Cariprazine augmentation to antidepressant therapy in major depressive disorder: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Psychopharmacol Bull. – 2018. – Vol. 48 (4). – Pp. 62–80.
54. Riesenberg R., Yeung P.P., Rekeda L., Sachs G.S., Kerolous M., Fava M. Cariprazine for the adjunctive treatment of major depressive disorder in patients with inadequate response to antidepressant therapy: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study // J Clin Psychiatry. – 2023. – Vol. 84 (5). – https://doi.org/10.4088/JCP.22m14643
55. Avilov A.Y., Kidyaeva A.V., Vaiman E.E. Predictive pharmacogenetic testing in psychiatry: Pros and cons // Personalized Psychiatry and Neurology. – 2024. – Vol. 4 (1). – Pp. 40–49. – https://doi.org/10.52667/2712-9179-2024-4-1-40-49
56. Sychev D.A. "Multiomic" studies as a promising clinical pharmacological tool for personalization of socially significant diseases pharmacotherapy in Russia // Personalized Psychiatry and Neurology. – 2022. – Vol. 2 (2). – Pp. 1–2. – https://doi.org/10.52667/2712-9179-2022-2-2-1-2
57. Boyko I.R., Shnayder N.A., Grechkina V.V., Savelieva O.E. Frequency of "poor transporter" phenotype among patients with mental disorders: Pilot study // Personalized Psychiatry and Neurology. – 2024. – Vol. 4 (3). – Pp. 37–44. – https://doi.org/10.52667/2712-9179-2024-4-3-37-44
58. Khasanova A.K., Nasyrova R.F. Pharmacogenetic testing of cytochrome P450 system enzymes in the therapy of bipolar affective disorder // Personalized Psychiatry and Neurology. – 2022. – Vol. 2 (2). – Pp. 90–96. – https://doi.org/10.52667/2712-9179-2022-2-2-90-96

40. McIntyre R.S., Suppes T., Earley W., Patel M., Stahl S.M. Cariprazine efficacy in bipolar I depression with and without concurrent manic symptoms: post hoc analysis of 3 randomized, placebo-controlled studies // CNS Spectr. – 2020. – Vol. 25 (4). – Pp. 502–510. – https://doi.org/10.1017/S1092852919001287
41. Jain R., McIntyre R.S., Cutler A.J., Earley W.R., Nguyen H.B., Adams J.L. et al. Efficacy of cariprazine in patients with bipolar depression and higher or lower levels of baseline anxiety: a pooled post hoc analysis // Int Clin Psychopharmacol. – 2024. – Vol. 39 (2). – Pp. 82–92. – https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000500
42. Citrome L., Reda I., Kerolous M. Adjunctive cariprazine for the treatment of major depressive disorder: Number needed to treat, number needed to harm, and likelihood to be helped or harmed // J Affect Disord. – 2024. – https://doi.org/10.1016/j.jad.2024.10.040
43. Ali E., Latif F., Mashkoor Y., Sheikh A., Iqbal A., Owais R. et al. Role of adjunctive cariprazine for treatment-resistant depression in patients with major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // Asian J Psychiatr. – 2024. – Vol. 95. – Art. 104005. – https://doi.org/10.1016/j.ajp.2024.104005
44. Martins-Correia J., Fernandes L.A., Kenny R., Salas B., Karmani S., Inskip A. et al. Cariprazine in the acute treatment of unipolar and bipolar depression: A systematic review and meta-analysis // J Affect Disord. – 2024. – Vol. 362. – Pp. 297–307. – https://doi.org/10.1016/j.jad.2024.06.099
45. Gill H., Chen-Li D.C.J., Haikazian S., Seyedin S., McIntyre R.S., Mansur R.B. et al. Adjunctive cariprazine for major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis // CNS Spectr. – 2024. – Vol. 29 (4). – Pp. 233–242. – https://doi.org/10.1017/S1092852924000178
46. Li S., Xu C., Hu S., Lai J. Efficacy and tolerability of FDA-approved atypical antipsychotics for the treatment of bipolar depression: A systematic review and network meta-analysis // Eur Psychiatry. – 2024. – Vol. 67 (1). – e29. – https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2024.25
47. Xie M., Qiu Y., Wang M., Wei X., Tao Y., Duan A. et al. Adjunctive cariprazine as a novel effective strategy for treating major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis // J Psychiatr Res. – 2024. – Vol. 172. – Pp. 71–80. – https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2024.02.018
48. Terao I., Kodama W. Comparative efficacy of dopamine partial agonists by doses for treatment-resistant depression: A systematic review and dose-response model-based network meta-analysis // J Clin Psychopharmacol. – 2024. – Vol. 44 (4). – Pp. 413–417. – https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001862
49. Tarchi L., Bugini S., Dani C., Cassioli E., Rossi E., Lucarelli S. et al. Efficacy of cariprazine in the psychosis spectrum: A systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials in schizophrenia and bipolar disorder // CNS Drugs. – 2024. – https://doi.org/10.1007/s40263-024-01125-9
50. Cai L., Chen G., Yang H., Bai Y. Efficacy and safety profiles of mood stabilizers and antipsychotics for bipolar depression: a systematic review // Int Clin Psychopharmacol. – 2023. – Vol. 38 (4). – Pp. 249–260. – https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000449

51. Kidjaeva A.V., Nasyrova R.F. Rol' kariprazina v profilaktike i korrekcii kardiometabolicheskih narushenij antipsihoticheskoj farmakoterapii // Sovremennaa Terapia Psihiceskih Rasstrojstv. – 2024. – № 3. – S. 51–57. – https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.75.87.005

52. Nuñez N.A., Joseph B., Pahwa M., Kumar R., Resendez M.G., Prokop L.J. et al. Augmentation strategies for treatment resistant major depression: A systematic review and network meta-analysis // J Affect Disord. – 2022. – Vol. 302. – Pp. 385–400. – https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.12.134
53. Earley W.R., Guo H., Németh G., Harsányi J., Thase M.E. Cariprazine augmentation to antidepressant therapy in major depressive disorder: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Psychopharmacol Bull. – 2018. – Vol. 48 (4). – Pp. 62–80.
54. Riesenberg R., Yeung P.P., Rekeda L., Sachs G.S., Kerolous M., Fava M. Cariprazine for the adjunctive treatment of major depressive disorder in patients with inadequate response to antidepressant therapy: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study // J Clin Psychiatry. – 2023. – Vol. 84 (5). – https://doi.org/10.4088/JCP.22m14643
55. Avilov A.Y., Kidyaeva A.V., Vaiman E.E. Predictive pharmacogenetic testing in psychiatry: Pros and cons // Personalized Psychiatry and Neurology. – 2024. – Vol. 4 (1). – Pp. 40–49. – https://doi.org/10.52667/2712-9179-2024-4-1-40-49
56. Sychev D.A. "Multiomic" studies as a promising clinical pharmacological tool for personalization of socially significant diseases pharmacotherapy in Russia // Personalized Psychiatry and Neurology. – 2022. – Vol. 2 (2). – Pp. 1–2. – https://doi.org/10.52667/2712-9179-2022-2-2-1-2
57. Boyko I.R., Shnayder N.A., Grechkina V.V., Savelieva O.E. Frequency of "poor transporter" phenotype among patients with mental disorders: Pilot study // Personalized Psychiatry and Neurology. – 2024. – Vol. 4 (3). – Pp. 37–44. – https://doi.org/10.52667/2712-9179-2024-4-3-37-44
58. Khasanova A.K., Nasyrova R.F. Pharmacogenetic testing of cytochrome P450 system enzymes in the therapy of bipolar affective disorder // Personalized Psychiatry and Neurology. – 2022. – Vol. 2 (2). – Pp. 90–96. – https://doi.org/10.52667/2712-9179-2022-2-2-90-96

Современная терапия психических расстройств. — 2025. — № 1. — С. 60–66.
DOI: 10.48612/psyph/419u-5b3k-6mur

Влияние электросудорожной терапии на динамику биомаркеров проницаемости гематоэнцефалического барьера и характеристики электроэнцефалограммы у больной шизофренией (описание клинического случая)

Д.И. Малин[1], О.В. Павлова[1], С.П. Байрамова[1], О.И. Гурина[1], С.Н. Мосолов[1, 2]

[1] *ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия*

[2] *ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия*

РЕЗЮМЕ

В работе представлено описание применения электросудорожной терапии (ЭСТ) у больной, страдающей шизофренией, протекающей с синдромом вербального псевдогаллюциноза, резистентного к антипсихотической терапии. Дана оценка влияния ЭСТ на динамику биомаркеров проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и характеристики электроэнцефалограммы (ЭЭГ). В общей сложности было проведено 12 процедур ЭСТ с применением наркоза и мышечных релаксантов. В ходе лечения удалось добиться улучшения психического состояния больной с более чем 30%-ной редукцией симптоматики по шкале позитивных и негативных синдромов (The Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS). Проведение ЭСТ приводило к повреждению ГЭБ с увеличением титров антител к нейрон-специфической енолазе (neuron-specific enolase, NSE). Эти изменения коррелировали с отрицательной динамикой ЭЭГ, проявлявшейся увеличением медленной волновой активности. Полученные результаты имеют важное практическое и теоретическое значение и нуждаются в дополнительном подтверждении на репрезентативной выборке больных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: электросудорожная терапия, терапевтически резистентная шизофрения, биомаркеры проницаемости гематоэнцефалического барьера, электроэнцефалография, глиальный фибриллярный кислый протеин, нейрон-специфическая енолаза

КОНТАКТЫ: Малин Дмитрий Иванович, doctormalin@gmail.com, ORCID: 0000-0002-5728-7511
Павлова Ольга Валерьевна, uovnew@mail.ru, ORCID: 0000-0003-4108-4952
Байрамова Сакина Поладовна, bairamova23s@gmail.com, ORCID: 0000-0002-8099-2091
Гурина Ольга Ивановна, olga672@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-6942-5531
Мосолов Сергей Николаевич, profmosolov@gmail.com, ORCID: 0000-0002-5749-3964

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Малин Д.И., Павлова О.В., Байрамова С.П., Гурина О.И., Мосолов С.Н. Влияние электросудорожной терапии на динамику биомаркеров проницаемости гематоэнцефалического барьера и характеристики электроэнцефалограммы у больной шизофренией (описание клинического случая) // Современная терапия психических расстройств. — 2025. — № 1. — С. 60–66. — DOI: 10.48612/psyph/419u-5b3k-6mur

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ФИНАНСИРОВАНИЕ: статья выполнена в рамках темы государственного задания ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, НИОКТР № 124020800062-5 «Персонификация различных методов биологической терапии аффективных расстройств и шизофрении в разные возрастные периоды».

The Effect of Electroconvulsive Therapy on the Dynamics of Blood-Brain Barrier Permeability Biomarkers and Electroencephalogram Characteristics in Patient with Schizophrenia (Clinical Case Description)

Malin D.I. [1], Pavlova O.V.[1], Bayramova S.P. [1], Gurina O.I. [1], Mosolov S.N.[1, 2]

[1] *V.P. Serbsky National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology of the Ministry of Heath of the Russian Federation, Moscow, Russia*

[2] *Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia*

SUMMARY

This paper describes the use of electroconvulsive therapy (ECT) in a patient with schizophrenia presenting with verbal pseudohallucinosis syndrome and resistant to antipsychotic therapy. The effect of ECT on the dynamics of blood–brain barrier (BBB) permeability biomarkers and electroencephalogram characteristics was assessed. A total of 12 ECT sessions were performed under anesthesia and muscle relaxants. The treatment resulted in an improvement of the patient's mental state with a reduction of more than 30 % of symptoms according to the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). ECT resulted in damage to the BBB with an increase of neuron–specific enolase (NSE) antibody titers. These changes correlated with negative EEG dynamics, manifested by an increase in slow wave activity. The results obtained are of great practical and theoretical importance and require further confirmation in a representative sample of patients.

KEYWORDS: electroconvulsive therapy, treatment–resistant schizophrenia, blood–brain barrier permeability biomarkers, electroencephalography, glial fibrillary acidic protein, neuron–specific enolase

CONTACTS: Malin Dmitry Ivanovich, doctormalin@gmail.com, ORCID: 0000-0002-5728-7511
Pavlova Olga Valerievna, uovnew@mail.ru, ORCID: 0000-0003-4108-4952
Bayramova Sakina Poladovna, bairamova23s@gmail.com, ORCID: 0000-0002-8099-2091
Olga Ivanovna Gurina, olga672@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-6942-5531
Mosolov Sergey Nikolaevich, profmosolov@gmail.com, ORCID: 0000-0002-5749-3964

CITATION: Malin D.I., Pavlova O.V., Bayramova S.P., Gurina O.I., Mosolov S.N. The effect of electroconvulsive therapy on the dynamics of blood–brain barrier permeability biomarkers and electroencephalogram characteristics in patient with schizophrenia (clinical case description) // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. — 2025. — No. 1. — Pp. 60–66. — DOI: 10.48612/psyph/419u-5b3k-6mur [in Russian].

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

FUNDING: the article was carried out within the framework of the State assignment of the V.P. Serbsky National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology of the Ministry of Heath of the Russian Federation, Research and Development Project No. 124020800062–5 "Personalization of different methods of biological therapy of affective disorders and schizophrenia in different age periods".

Введение

Электросудорожная терапия (ЭСТ), с момента начала применения которой насчитывается более 85 лет, является эффективным методом лечения многих тяжелых психических заболеваний, таких как депрессия и биполярное расстройство, кататония и терапевтически резистентная шизофрения [1–3]. Однако, несмотря на столь длительную историю применения, нейробиологические механизмы терапевтического эффекта ЭСТ остаются до конца не раскрытыми. В попытках выяснить возможные механизмы терапевтического действия ЭСТ были проведены многочисленные исследования на подопытных животных, людях, а также на мозге умерших больных. Эти исследования показали противоречивые результаты. Предполагается, что эффект ЭСТ может быть связан с разнообразным воздействием, включающим экспрессию генов, изменение функциональных связей головного мозга, нейропластическими эффектами, влиянием на нейрохимические процессы, проницаемость гематоэнцефалического барьера и иммунную систему [4–6].

Растущая база знаний помогла сделать ЭСТ более безопасной процедурой с меньшим количеством побочных эффектов, а лучшее понимание лежащего в ее основе механизма действия способствовало повышению эффективности этого метода лечения в клинической практике. Во время сеанса ЭСТ электрический импульс от электродов проходит через ткани головного мозга, стимулируя его нейроны, изменяя их внутреннюю электрическую среду и концентрацию ионов. Группа деполяризованных нейронов возбуждается одновременно, что вызывает судороги, которые, как предполагается, оказывают терапевтический эффект при различных психических расстройствах. Генерализованный приступ затрагивает важнейшие структуры мозга, такие как кора головного мозга, подкорка, таламус, базальные ганглии и лимбическая система. При этом одни области мозга вовлекаются в процесс сильнее, чем другие (например, гиппокамп, миндалина и лобно-височная кора) [7–9].

Доклинические и клинические данные показывают, что во время судорожного приступа, вызванного ЭСТ, возникает скачок артериального давления, что может приводить к временному нарушению целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и отеку мозга. Исследования на животных продемонстрировали, что нарушение проницаемости ГЭБ происходит не сразу, а после проведения повторных сеансов ЭСТ [10]. Повышение проницаемости ГЭБ приводит к проникновению биологически активных веществ из тока крови в паренхиму мозга и в обратном направлении, из мозга в кровь. Поступающие в кровь нейроспецифические белки обладают выраженными иммуногенными свойствами, которые вызывают реакцию гуморального иммунитета с появлением противомозговых антител [11]. Указанные процессы вызывают микроповреждения нейронов, что в ответ приводит к повышению выработки мозгового нейротрофического фактора мозга (Brain-Derived Neurotrophic Factor, BDNF) [4]. BDNF является белком, кодируемым специфическим геном,

который вызывает рост, пролиферацию, восстановление и выживание нейронов мозга [12]. Предполагается, что ГЭБ, который отделяет центральную нервную систему (ЦНС) от периферических тканей, может быть в той или иной степени вовлечен в патогенез тяжелых психических заболеваний, таких как шизофрения и депрессия [13].

В настоящее время для клинической оценки целостности ГЭБ могут применяться как инвазивные, так и неинвазивные методы. К инвазивным методам оценки относятся исследование ликвора, а также магнитно-резонансная томография (МРТ) и компьютерная томография с контрастированием. Неинвазивные методы основаны на определении в сыворотке крови нейроспецифических белков и антител к ним, концентрация которых повышается при нарушении целостности ГЭБ. К этим веществам относятся астроцитарные белки S100, глиальный фибриллярный кислый протеин (glial fibrillary acidic protein, GFAP), а также нейронспецифическая енолаза (neuron-specific enolase, NSE) [14–16]. GFAP является высокоспецифичным мозговым белком, так как в норме обнаруживается только в клетках ЦНС [16], а его появление в крови возникает при нарушении целостности ГЭБ. NSE представляет собой гликолитический фермент, который в большом количестве присутствует в цитоплазме нейрональных клеток. Обычно NSE не обнаруживается во внеклеточной жидкости, а появляется там только при повреждении нейронов и отражает степень их деструкции [17, 18]. Большей информативностью и специфичностью обладают антитела к GFAP и NSE. Появление антител к GFAP и NSE в сыворотке крови может свидетельствовать о нарушении ГЭБ и сенсибилизации организма с повышенным иммунным ответом. Представляется, что исследование этих показателей может способствовать повышению качества диагностики, оценки тяжести состояния и эффективности проводимой терапии, включая и ЭСТ при тяжелых психических заболеваниях [11].

Клиническое наблюдение

Пациентка П. 1987 г. рождения (37 лет) поступила в плановом порядке на лечение в Московский НИИ психиатрии — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, с жалобами на «голоса», звучащие внутри головы, неприятного содержания комментирующего и императивного характера, принадлежащие знакомым и родным, в том числе и умершим, ощущение открытости мыслей, слабость и повышенную утомляемость, снижение активности и работоспособности, нарушение концентрации внимания.

Анамнез

Наследственность психическими заболеваниями не отягощена. Единственный ребенок в семье. Беременность у матери протекала с угрозой выкидыша. Роды в срок, родоразрешение путем кесарева сечения, отмечалось ножное предлежание плода. После родов наблюдалась у невролога в связи с мышечным гипертонусом. По характеру росла активной, общительной, упрямой и настойчивой. До школы посещала детский сад, адаптировалась легко. Училась в школе с 7 лет, успевала посредственно. После окончания 11 классов поступила и окончила заочно высшее учебное заведение по специальности «Менеджмент». Имеются указания на эпизодическое употребление во время учебы в вузе алкоголя и каннабиноидов без формирования синдрома зависимости. После окончания вуза работала по специальности в различных учреждениях, часто меняла место работы. С 2011 г. не работает. Была замужем, развелась в 2021 г. Детей не имеет. В настоящее время проживает одна и является инвалидом 2-й группы по психическому заболеванию.

Колебания настроения стали отмечаться у пациентки с подросткового возраста и характеризовались развитием ничем не спровоцированных субдепрессивных состояний с ощущением грусти, печали и пониженной самооценкой. В 2008 г. в возрасте 21 года после смерти подруги в ДТП имел место длительный эпизод сниженного настроения с подавленностью, потерей интереса к жизни, антивитальными переживаниями. Пыталась совершить суицидальную попытку, наносила порезы на внутренней поверхности обеих рук. В 2012 г. в возрасте 25 лет получила тяжелую черепно-мозговую травму с потерей сознания, ушибом мозга. Для обследования и лечения была госпитализирована в неврологическое отделение соматического стационара. После проведенного лечения была выписана из стационара в удовлетворительном состоянии. Данные МРТ головного мозга, проведенном в 2018 г., через 6 лет после черепно-мозговой травмы выявило остаточные изменения в виде единичных очагов глиоза в кортикальных отделах левой затылочной доли и единичные очаги микроангиопатии в левой лобной доле. Повторная МРТ, проведенная в 2024 г., отрицательной динамики не обнаружила.

Первое ухудшение психического состояния произошло в конце лета 2014 г. в возрасте 27 лет. Стала нарастать тревога, нарушился сон, казалось, что за ней следят, наблюдают неизвестные люди, затем появились «голоса», которые больная образно называла «шептунчиками». В сентябре 2014 г. с острым психозом галлюцинаторно-бредовой структуры была впервые госпитализирована в психиатрический стационар по месту жительства. Прошла курс антипсихотической терапии галоперидолом и в состоянии терапевтической ремиссии с диагнозом «Параноидная шизофрения» была выписана домой на противорецидивную терапию под наблюдение врачей психоневрологического диспансера по месту жительства.

В дальнейшем течение заболевания приобрело рецидивирующий характер. В мае 2017 г. в связи с усилением галлюцинаторно-бредовой симптоматики была повторно госпитализирована в психиатрическую больницу. После выписки из стационара наблюдалась у районного психиатра по месту жительства. Принимала галоперидол и клозапин. На фоне приема препаратов полной ремиссии не наблюдалось. Сохранялась подострая псевдогаллюцинаторная

симптоматика в виде голосов комментирующего и императивного характера.

Следующая госпитализация в психиатрическую больницу по месту жительства, третья по счету, произошла в сентябре 2023 г. Стала нарастать тревога, появилось психомоторное возбуждение, которое сменилось заторможенностью с повышением мышечного тонуса, развитием мутизма и негативизма и явлений каталепсии. Пациентка находилась на лечении в стационаре около полутора месяцев. В процессе терапии галоперидолом в сочетании с бромдигидрохлорфенилбензодиазепином удалось добиться редукции кататонической, галлюцинаторной и бредовой симптоматики, после чего в состоянии неполной терапевтической ремиссии была выписана домой на амбулаторное лечение палиперидоном по 9 мг/сут в сочетании с галоперидолом 20 мг/сут и тригексифенидилом 6 мг/сут. Однако, несмотря на прием препаратов, у пациентки сохранялась псевдогаллюцинаторная симптоматика. Жаловалась на «голоса» внутри головы неприятного содержания, принадлежащие различным живым и умершим людям, ощущения, что ее мысли известны окружающим.

В таком состоянии 27 марта 2024 г. по настоянию родителей была впервые госпитализирована в Московский НИИ психиатрии для подбора терапии. В отделении был проведен курс антипсихотической терапии клозапином 300 мг/ сут в сочетании с галоперидолом 30 мг/сут. В результате лечения галлюцинаторно-бредовая симптоматика и явления психического автоматизма значительно редуцировалась, хотя критики к переживаниям достичь не удалось. В состоянии улучшения была выписана домой на амбулаторное лечение высокими дозами клозапина в сочетании с галоперидолом 27 апреля 2024 г.

Первое время после выписки чувствовала себя относительно удовлетворительно. Регулярно принимала рекомендуемую терапию. Проживала дома, проводила досуг с родителями, не работала, ездила на дачу, в гости к родственникам, посещала монастыри. Отмечался побочный эффект психофармакотерапии в виде повышенной слабости и утомляемости, дизартрии, гиперсаливации, а также повышение пролактина в сыворотке крови, в связи с чем дозы галоперидола и клозапина были снижены. Для коррекции гиперпролактинемии был назначен каберголин в дозе 0,5 мг 1 раз в неделю. На фоне снижения дозы антипсихотиков и назначения каберголина вновь обострилась галлюцинаторно-бредовая симптоматика. В связи с чем 8 июля 2024 г. пациентка была повторно госпитализирована в Московский НИИ психиатрии.

Психический статус при поступлении

В сознании, полностью ориентирована, охотно вступает в контакт, адекватно отвечает на задаваемые вопросы, правильно выполняет инструкции. Поведение упорядоченное. Во время беседы рассказала о беспокоящих ее «голосах», которые возникают по несколько раз в день и имеют разнообразное содержание. Чаще «голоса» комментируют, повторяют или обсуждают мысли больной. «Голоса» принадлежат родственникам, ныне живущим или давно умершим. Отношение к ним негативное, так как они мешают думать, вмешиваются в течение мыслей, не дают сосредоточиться и слушать музыку. Говорит, что «голоса знают и воруют ее мысли», догадываются, о чем она думает. Отмечает усиление «голосов» при нахождении вне дома, особенно в людных местах. Говорит, что для облегчения состояния нужно полежать, послушать музыку или помолиться, после чего «голоса» утихают. Отмечает наличие слабости, повышенной утомляемости и потерю интереса к жизни. В беседе с больной обращает на себя внимание обстоятельность и расплывчатость суждений, склонность к резонерству.

Обследование и проводимая терапия

При поступлении пациентки было продолжено лечение клозапином 300 мг/сут в сочетании с галоперидолом 15 мг/сут. Для коррекции экстрапирамидной симптоматики был назначен тригексифенидил в дозе 6 мг/сут. С целью преодоления терапевтической резистентности было решено провести курс ЭСТ на фоне проводимой фармакотерапии. Перед проведением ЭСТ в рамках планового обследования была проведена оценка соматического и неврологического состояния, клинико-лабораторных показателей и исследована электроэнцефалограмма (ЭЭГ). Заключение по ЭЭГ от 9 июля 2024 г.: легкие общемозговые изменения биоэлектрической активности головного мозга резидуального органического характера с признаками заинтересованности стволово-диэнцефальных образований. Легкая дезорганизация основного ритма, незначительное усиление индекса низкоамплитудной полиморфной тета-активности. На этом фоне в лобно-височной коре левого и височной коре правого полушария выявляются одиночные и групповые заостренные волны с ипсилатеральным распространением амплитудой до 55 мкВ. Типичной эпилептиформной активности не обнаруживается.

После обследования, не выявившего противопоказаний, был проведен курс ЭСТ, состоящий из 12 сеансов. Курс ЭСТ выполняли на отечественном аппарате «Эстер» короткими импульсами прямоугольной формы 1,5 мс и амплитудой не более 850 мА. Для наркоза использовали анестетик пропофол в дозе 1,5–2,5 мг/кг и миорелаксант суксометония йодид. Частота сеансов ЭСТ составляла 3 раза в неделю. Применяли билатеральное наложение электродов. Во время курса ЭСТ пациентка продолжала принимать проводимую ранее антипсихотическую терапию. В рамках программы исследования после получения информированного согласия до и после проведения ЭСТ был осуществлен забор крови с целью изучения динамики антител к GFAP и NSE. Для определения титра антител к GFAP и NSE проводили непрямой иммуноферментный анализ с использованием рекомбинантных белков в качестве антигенов [19, 20].

В ходе лечения наблюдалась положительная динамика. Больная перестала жаловаться на слабость, быструю утомляемость. Снизилась частота

Таблица. Результаты иммуноферментного анализа сыворотки крови на наличие антител к GFAP и NSE

Table. *Results of enzyme immunoassay of blood serum for the presence of antibodies to GFAP and NSE*

Образец сыворотки	Титр антител к GFAP	Титр антител к NSE
До ЭСТ	1 : 800	1 : 400
После ЭСТ	1 : 800	1 : 800

Примечание: референсные значения 1 : 50.

возникновения и интенсивность слуховых обманов восприятия. Эпизоды слуховых псевдогаллюцинаций стали кратковременными, не отвлекали больную от ее текущих бытовых дел, имели нейтральный характер и купировались самопроизвольно в течение 30 минут. Практически полностью исчезло ощущение, что «голоса знают и воруют» мысли, комментируют поступки. Оценка динамики психического состояния по шкале позитивных и негативных синдромов (The Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) [21, 22] показала снижение выраженности симптоматики более чем на 30 % (с 65 до 36 баллов), что позволяет относить пациентку к респондерам терапии. По мере улучшения психического состояния пациентка более активно начала строить реальные планы на будущее, интересоваться сроками выписки. В состоянии терапевтической ремиссии 14 августа 2024 г. была выписана домой на амбулаторную противорецидивную терапию клозапином 300 мг/сут.

На второй неделе лечения с использованием ЭСТ была снята повторная ЭЭГ. По сравнению с предыдущей записью отмечалось нарастание выраженности общемозговых изменений биоэлектрической активности, бóльшая дезорганизация основного ритма, более высокий индекс полиморфной, в том числе ритмичной тета-дельта-активности с региональным преобладанием по лобно-височным отведениям то правого, то левого полушария. Амплитуда дельта-волн повысилась до 90 мкВ (против 40 мкВ, отмеченных ранее). В структуре замедления стали выявляться включения заостренных волн амплитудой до 115 мкВ (против 55 мкВ, отмеченных ранее).

Динамика иммунологических показателей представлена в таблице.

Обсуждение

Данный клинический случай описывает влияние ЭСТ на динамику биомаркеров проницаемости гематоэнцефалического барьера — антител к GFAP и NSE — и характеристики ЭЭГ у больной шизофренией с синдромом вербального псевдогаллюциноза. Заболевание манифестировало в возрасте 27 лет и характеризовалось развитием острого психоза галлюцинаторно-параноидной структуры. За 2 года до начала болезни пациентка перенесла тяжелую черепно-мозговою травму с ушибом мозга. Данный фактор можно рассматривать как «органическую почву» в понимании С.Г. Жислина [23], которая формирует особый вариант мозговой реактивности и оказывает влияние на течение эндогенного заболевания и реакцию на проводимую терапию, что наглядно продемонстрировала данная пациентка. К этим проявлениям относятся преобладание на всем течении заболевания синдрома вербального псевдогаллюциноза, а также интолерантность и резистентность к антипсихотической терапии. Первый психотический эпизод был успешно купирован в ходе стационарного лечения. Однако в дальнейшем течение болезни приобрело рецидивирующий характер с повторными обострениями состояния и госпитализациями в психиатрические больницы.

В последние годы продуктивная психопатологическая симптоматика стала проявлять резистентность к проводимой антипсихотической терапии, а течение болезни приобрело непрерывный характер, что явилось основанием для назначения клозапина и проведения ЭСТ. Особенности течения заболевания и характер продуктивной психопатологической симптоматики позволяют диагностировать у данной пациентки параноидную форму шизофрении с непрерывным типом течения по критериям Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). При поступлении психический статус больной определялся развернутым синдром вербального псевдогаллюциноза и явлениями психических автоматизмов с симптомом открытости мыслей. В результате проведения 12 процедур ЭСТ удалось существенно улучшить состояние больной с редукцией продуктивной и негативной психопатологической симптоматики, ранее резистентной к терапии клозапином. В ходе проведенного лечения произошло снижение суммарной выраженности продуктивных и негативных психопатологических симптомов, оцениваемых по шкале PANSS, с 65 до 36 баллов, что говорит о положительном эффекте терапии.

Как видно из представленных в таблице данных, до начала курса ЭСТ у больной отмечалось значительное повышение титров антител к GFAP и NSE, что говорит об исходном нарушении проницаемости ГЭБ. Это согласуется с результатами других исследований, показавших, что проницаемость ГЭБ может меняться при шизофрении [13]. После окончания курса ЭСТ титры антител к GFAP не изменялись, а к NSE увеличились в 2 раза. Обычно NSE не обнаруживается во внеклеточной жидкости, а появляется там только при повреждении нейронов, являясь маркером нейродегенерации [17, 18, 24]. Увеличение титров антител к NSE сопровождалось отрицательной динамикой ЭЭГ с нарастанием выраженности общемозговых изменений биоэлектрической активности, дезорганизации основного ритма, более высоким индексом полиморфной (в том числе ритмичной) тета-дельта активности, увеличением амплитуды дельта волн. В структуре «замедления» стали выявляться включения заостренных волн амплитудой до 115 мкВ (против 55 мкВ, отмеченных ранее). Данные изменения говорят о дестабилизации нейрональной активности и могут быть связаны с воздействием электрического тока, проходящего через ткани мозга при проведении ЭСТ.

Отметим, что влиянию ЭСТ на показатели ЭЭГ посвящено множество публикаций. Наиболее распространенным наблюдением является то, что ЭСТ связана с «замедлением» ЭЭГ. В частности, у пациентов, получающих ЭСТ, наблюдается увеличение мощности «более медленных» или низкочастотных дельта- (1–3 Гц) и тета- (3–8 Гц) диапазонов [25–27]. Это «замедление» начинается сразу после первого сеанса ЭСТ и нарастает в ходе продолжения курса терапии, состоящего из нескольких сеансов [28]. Несмотря на это нейронный механизм, лежащий в основе замедления ЭЭГ, остается нераскрытым. Кроме того, по-прежнему неясно, как это увеличение спектральной мощности в низкочастотном диапазоне связано с результатами терапии. В одних исследованиях отмечается связь «замедления» ЭЭГ с клиническим улучшением при проведении ЭСТ, в других этой связи не обнаруживается [29].

Заключение

Данное клиническое наблюдение показало, что нарушение проницаемости ГЭБ может выявляться у больных шизофренией и предположительно играть важную роль в патогенезе этого заболевания и реакции на терапию. Проведение ЭСТ приводит к повреждению ГЭБ с увеличением титров антител к NSE. Эти изменения могут быть связаны с отрицательной динамикой ЭЭГ и эффективностью проводимой терапии. Нейрональные механизмы этих изменений остаются неясными. Можно предположить, что повреждающий эффект ЭСТ с усилением нейросенсибилизации вызывает активацию BDNF, оказывая таким образом опосредованный положительный терапевтический эффект. Полученные результаты нуждаются в дополнительном изучении на репрезентативной выборке больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кекелидзе З.И., Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Оленева Е.В. Применение электросудорожной терапии в психиатрической практике. – М.: Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского, 2019. – 32 с.
2. Мосолов С.Н., Егоров А.Ю., Скоромец Т.А. и др. Нелекарственные методы биологической терапии в психиатрии // Психиатрия: национальное руководство / под ред. Н.Г. Незнанова, Ю.А. Александровского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – С. 952–995.
3. Mosolov S., Born C., Grunze H. Electroconvulsive therapy (ECT) in bipolar disorder patients with ultra-rapid cycling and unstable mixed states // Medicina. – 2021. – Vol. 57 (624). – Pp. 1–17. – https://doi.org/10.3390/medicina57060624
4. Singh A., Kar S.K. How Electroconvulsive therapy works?: Understanding the neurobiological mechanisms // Clin Psychopharmacol Neurosci. – 2017. – Vol. 15 (3). – Pp. 210–221. – https://doi.org/10.9758/cpn.2017.15.3.210
5. Belge J.B., Constant E. Les effets neuroplastiques de la sismothérapie [The neuroplastic effects of electroconvulsive therapy] // Rev Med Liege. – 2022. – Vol. 77 (9). –Pp. 527–531.
6. Ousdal O.T., Brancati G.E., Kessler U. et al. The Neurobiological effects of electroconvulsive therapy studied through magnetic resonance: What have we learned, and where do we go? // Biological Psychiatry. – 2022. – Vol. 91 (6). – Pp. 540–549. – https://doi. org/10.1016/j.biopsych.2021.05.023
7. Ota M., Noda T., Sato N. et al. Effect of electroconvulsive therapy on gray matter volume in major depressive disorder // J Affect Disord. – 2015. – Vol. 1. – Pp. 186–191. – https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.06.051
8. Nordanskog P., Dahlstrand U., Larsson M.R. et al. Increase in hippocampal volume after electroconvulsive therapy in patients with depression: A volumetric magnetic resonance imaging study // J ECT. – 2010. – Vol. 26 (1). – Pp. 62–67. – https://doi.org/10.1097/YCT.0b013e3181a95da8
9. Tendolkar I., van Beek M., van Oostrom I. et al. Electroconvulsive therapy increases hippocampal and amygdala volume in therapy refractory depression: A longitudinal pilot study // Psychiatry Res. –2013. – Vol. 214 (3). – Pp. 197–203. – https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2013.09.004
10. Andrade C., Bolwig T.G. Electroconvulsive therapy, hypertensive surge, blood-brain barrier breach, and amnesia: Exploring the evidence for a connection // J ECT. – 2014. – Vol. 30 (2). – Pp. 160–164. – https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000133
11. Кекелидзе З.И., Чехонин В.П. Критические состояния в психиатрии (клинические и иммунологические аспекты). – М.: ГНЦССП им. В.П. Сербского, 1997. – 362 с.
12. Павлова О.В., Гурина О.И., Шпорт С.В., Павлов К.А. Нейротрофический фактор мозга как потенциальный диагностический биомаркер психических расстройств // Российский психиатрический журнал. – 2023. – № 2. – С. 76–85.
13. Pollak T.A., Drndarski S., Stone J.M. et al. The blood-brain barrier in psychosis // Lancet Psychiatry. – 2018. – Vol. 5 (1). – Pp. 79–92. – https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30293-6
14. Marchi N., Rasmussen P., Kapural M. et al. Peripheral markers of brain damage and blood-brain barrier dysfunction // Restor Neurol Neurosci. – 2003. – Vol. 21 (3-4). – Pp. 109–121.
15. Abdelhak A., Foschi M., Abu-Rumeileh S. et al. Blood GFAP as an emerging biomarker in brain and spinal cord disorders // Nat Rev Neurol. – 2022. – Vol. 18 (3). – Pp. 158–172. – https://doi.org/10.1038/s41582-021-00616-3
16. Graham E.M., Burd I., Everett A.D., Northington F.J. Blood biomarkers for evaluation of perinatal encephalopathy // Front Pharmacol. – 2016. – Vol. 7. – Art. 196. – https://doi.org/10.3389/fphar.2016.0019616

REFERENCES

1. Kekelidze Z.I., Mosolov S.N., Cukarzi Je.Je., Oleneva E.V. Primenenie jelektrosudorozhnoj terapii v psihiatricheskoj praktike. – M.: Nacional'nyj medicinskij issledovatel'skij centr psihiatrii i narkologii imeni V.P. Serbskogo, 2019. – 32 s.
2. Mosolov S.N., Egorov A.Ju., Skoromec T.A. i dr. Nelekarstvennye metody biologicheskoj terapii v psihiatrii // Psihiatrija: nacional'noe rukovodstvo / pod red. N.G. Neznanova, Ju.A. Aleksandrovskogo. – M.: GJeOTAR-Media, 2018. – S. 952–995.
3. Mosolov S., Born C., Grunze H. Electroconvulsive therapy (ECT) in bipolar disorder patients with ultra-rapid cycling and unstable mixed states // Medicina. – 2021. – Vol. 57 (624). Pp. 1–17. – https://doi.org/10.3390/medicina57060624
4. Singh A., Kar S.K. How Electroconvulsive therapy works?: Understanding the neurobiological mechanisms // Clin Psychopharmacol Neurosci. – 2017. – Vol. 15 (3). – Pp. 210–221. – https://doi.org/10.9758/cpn.2017.15.3.210
5. Belge J.B., Constant E. Les effets neuroplastiques de la sismothérapie [The neuroplastic effects of electroconvulsive therapy] // Rev Med Liege. – 2022. – Vol. 77 (9). –Pp. 527–531.
6. Ousdal O.T., Brancati G.E., Kessler U. et al. The Neurobiological effects of electroconvulsive therapy studied through magnetic resonance: What have we learned, and where do we go? // Biological Psychiatry. – 2022. – Vol. 91 (6). – Pp. 540–549. – https://doi. org/10.1016/j.biopsych.2021.05.023
7. Ota M., Noda T., Sato N. et al. Effect of electroconvulsive therapy on gray matter volume in major depressive disorder // J Affect Disord. – 2015. – Vol. 1. – Pp. 186–191. – https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.06.051
8. Nordanskog P., Dahlstrand U., Larsson M.R. et al. Increase in hippocampal volume after electroconvulsive therapy in patients with depression: A volumetric magnetic resonance imaging study // J ECT. – 2010. – Vol. 26 (1). – Pp. 62–67. – https://doi.org/10.1097/YCT.0b013e3181a95da8
9. Tendolkar I., van Beek M., van Oostrom I. et al. Electroconvulsive therapy increases hippocampal and amygdala volume in therapy refractory depression: A longitudinal pilot study // Psychiatry Res. –2013. – Vol. 214 (3). – Pp. 197–203. – https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2013.09.004
10. Andrade C., Bolwig T.G. Electroconvulsive therapy, hypertensive surge, blood-brain barrier breach, and amnesia: Exploring the evidence for a connection // J ECT. – 2014. – Vol. 30 (2). – Pp. 160–164. – https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000133
11. Kekelidze Z.I., Chehonin V.P. Kriticheskie sostojanija v psihiatrii (klinicheskie i immunologicheskie aspekty). – M.: GNCSSP im. V.P. Serbskogo, 1997. – 362 s.
12. Pavlova O.V., Gurina O.I., Shport S.V., Pavlov K.A. Nejrotroficheskij faktor mozga kak potencial'nyj diagnosticheskij biomarker psihicheskih rasstrojstv // Rossijskij psihiatricheskij zhurnal. – 2023. – № 2. – S. 76–85.
13. Pollak T.A., Drndarski S., Stone J.M. et al. The blood-brain barrier in psychosis // Lancet Psychiatry. – 2018. – Vol. 5 (1). – Pp. 79–92. – https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30293-6
14. Marchi N., Rasmussen P., Kapural M. et al. Peripheral markers of brain damage and blood-brain barrier dysfunction // Restor Neurol Neurosci. – 2003. – Vol. 21 (3-4). – Pp. 109–121.
15. Abdelhak A., Foschi M., Abu-Rumeileh S. et al. Blood GFAP as an emerging biomarker in brain and spinal cord disorders // Nat Rev Neurol. – 2022. – Vol. 18 (3). – Pp. 158–172. – https://doi.org/10.1038/s41582-021-00616-3
16. Graham E.M., Burd I., Everett A.D., Northington F.J. Blood biomarkers for evaluation of perinatal encephalopathy // Front Pharmacol. – 2016. – Vol. 7. – Art. 196. – https://doi.org/10.3389/fphar.2016.0019616

17. Chen W., Wang G., Yao C. et al. The ratio of serum neuron–specific enolase level to admission Glasgow coma scale score is associated with diffuse axonal injury in patients with moderate to severe traumatic brain injury // Front Neurol. – 2022. – Vol. 13. – Art. 887818. – https://doi.org/10.3389/fneur.2022.887818
18. Gardner R.C., Puccio A.M., Korley F.K. et al. Effects of age and time since injury on traumatic brain injury blood biomarkers: a TRACK-TBI study // Brain Commun. – 2023. – Vol. 5. – Art. 316. – https://doi.org/10.1093/braincomms/fcac316
19. Chekhonin V.P., Pavlov K.A., Shkoporov A.N. et al. Cloning and expression of rat GFAP cDNA in Escherichia coli // Bull Exp Biol Med. – 2007. – Vol. 143 (1). – Pp. 68–71. – https://doi.org/10.1093/s10517-007-0019-9
20. Pavlov K.A., Gurina O.I., Antonova O.M. et al. Cloning and expression of human neuron-specific enolase cDNA in Escherichia coli // Bull Exp Biol Med. – 2011. – Vol. 152 (2). – Pp. 206–209. – https://doi.org/10.1007/s10517-011-1489-3
21. Kay S.R, Fiszbein A., Opler L.A. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia // Schizophr Bull. – 1987. – Vol. 3 (2). – Pp. 261–276. – https://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261
22. Мосолов С.Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств. – М.: Новый цвет, 2001. – 238 с.
23. Жислин С.Г. Очерки клинической психиатрии. – М.: Медицина, 1965. – 320 с.
24. Левчук Л.А., Бохан Н.А., Иванова С.А. Нейроспецифические белки как трансдиагностические маркеры аффективных расстройств // Нейрохимия. – 2023. – Т. 40, № 1. – С. 30–34. – https://doi.org/10.31857/S1027813323010119
25. Fink M. Relation of electroencephalographic delta activity to behavioral response in electroshock: Quantitative serial studies // AMA Arch Neurol Psychiatry. – 1957. – Vol. 78. – Pp. 516. – https://doi.org/archneurpsyc.1957.02330410080012
26. Kriss A., Halliday A.M., Halliday E., Pratt R.T.C. EEG immediately after unilateral ECT // Acta Psychiatr Scand. – 1978. – Vol. 58. – Pp. 231–244. – https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1978.tb06935.x
27. Kolbeinsson H., Pétursson H. Electroencephalographic correlates of electroconvulsive therapy // Acta Psychiatr Scand. – 1988. – Vol. 78. – Pp. 162–168. – https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1988.tb06316.x
28. Rosen I., Silfverskiold P. The effects of electroconvulsive therapy on quantitative electroencephalograms: Relationship to clinical outcome // Eur Arch Psychiatry Neurol Sci. – 1987. – Vol. 236. – Pp. 209–213. – https://doi.org/10.1007/BF00383850
29. Smith S.E., Ma V., Gonzalez C. et al. Clinical EEG slowing induced by electroconvulsive therapy is better described by increased frontal aperiodic activity // Transl Psychiatry. – 2023. – Vol. 13 (1). – Art. 348. – https://doi.org/10.1038/s41398-023-02634-9

17. Chen W., Wang G., Yao C. et al. The ratio of serum neuron–specific enolase level to admission Glasgow coma scale score is associated with diffuse axonal injury in patients with moderate to severe traumatic brain injury // Front Neurol. – 2022. – Vol. 13. – Art. 887818. – https://doi.org/10.3389/fneur.2022.887818
18. Gardner R.C., Puccio A.M., Korley F.K. et al. Effects of age and time since injury on traumatic brain injury blood biomarkers: a TRACK-TBI study // Brain Commun. – 2023. – Vol. 5. – Art. 316. – https://doi.org/10.1093/braincomms/fcac316
19. Chekhonin V.P., Pavlov K.A., Shkoporov A.N. et al. Cloning and expression of rat GFAP cDNA in Escherichia coli // Bull Exp Biol Med. – 2007. – Vol. 143 (1). – Pp. 68–71. – https://doi.org/10.1093/s10517-007-0019-9
20. Pavlov K.A., Gurina O.I., Antonova O.M. et al. Cloning and expression of human neuron-specific enolase cDNA in Escherichia coli // Bull Exp Biol Med. – 2011. – Vol. 152 (2). – Pp. 206–209. – https://doi.org/10.1007/s10517-011-1489-3
21. Kay S.R, Fiszbein A., Opler L.A. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia // Schizophr Bull. – 1987. – Vol. 3 (2). – Pp. 261–276. – https://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261
22. Mosolov S.N. Shkaly psihometricheskoj ocenki simptomatiki shizofrenii i koncepcija pozitivnyh i negativnyh rasstrojstv. – M.: Novyj cvet, 2001. – 238 s.
23. Zhislin S.G. Ocherki klinicheskoj psihiatrii. – M.: Medicina, 1965. – 320 s.
24. Levchuk L.A., Bohan N.A., Ivanova S.A. Nejrospecificheskie belki kak transdiagnosticheskie markery affektivnyh rasstrojstv // Nejrohimija. – 2023. – T. 40, № 1. – S. 30–34. – https://doi.org/10.31857/S1027813323010119
25. Fink M. Relation of electroencephalographic delta activity to behavioral response in electroshock: Quantitative serial studies // AMA Arch Neurol Psychiatry. – 1957. – Vol. 78. – Pp. 516. – https://doi.org/archneurpsyc.1957.02330410080012
26. Kriss A., Halliday A.M., Halliday E., Pratt R.T.C. EEG immediately after unilateral ECT // Acta Psychiatr Scand. – 1978. – Vol. 58. – Pp. 231–244. – https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1978.tb06935.x
27. Kolbeinsson H., Pétursson H. Electroencephalographic correlates of electroconvulsive therapy // Acta Psychiatr Scand. – 1988. – Vol. 78. – Pp. 162–168. – https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1988.tb06316.x
28. Rosen I., Silfverskiold P. The effects of electroconvulsive therapy on quantitative electroencephalograms: Relationship to clinical outcome // Eur Arch Psychiatry Neurol Sci. – 1987. – Vol. 236. – Pp. 209–213. – https://doi.org/10.1007/BF00383850
29. Smith S.E., Ma V., Gonzalez C. et al. Clinical EEG slowing induced by electroconvulsive therapy is better described by increased frontal aperiodic activity // Transl Psychiatry. – 2023. – Vol. 13 (1). – Art. 348. – https://doi.org/10.1038/s41398-023-02634-9

Бланк бесплатной подписки на журнал

«Современная терапия психических расстройств»

Ф.И.О.					
Место работы					
Специальность					
Почтовый адрес					
индекс		республика, край, область			
город			улица		
дом №		корп.		кв. №	
Адрес электронной почты					

Согласен на персональную обработку данных в соответствии с законом РФ №152-ФЗ "О защите персональных данных" от 27 июля 2006 г.

Дата _____ Подпись _____

Подтверждаю, что я являюсь медицинским работником ☐ Да ☐ Нет

Заполненные бланки высылайте по адресу:
107076, Москва, ул. Потешная, д. 3, Московский НИИ психиатрии, проф. Мосолову С.Н.
или по *e-mail:* www.psypharma@yandex.ru

Современная терапия психических расстройств. — 2025. — № 1. — С. 67–74.
DOI: 10.48612/psyph/2n75-f9fa-ur2h

Описание случая: депрессивное расстройство и невыявленное своевременно коморбидное пограничное расстройство личности

Т.И. Прусова[1], А.В. Васильева[1, 2], Т.А. Караваева[1, 3, 4, 5]

[1] *ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия*

[2] *ФГБУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия*

[3] *ФГБУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия*

[4] *ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия*

[5] *ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия*

РЕЗЮМЕ

Проблема диагностики и лечения пациентов с коморбидными психическими расстройствами сохраняет свою актуальность на протяжении многих лет. В рутинной практике даже психотерапевт часто ограничивается симптоматической оценкой состояния пациента, что приводит к выявлению аффективных нарушений и недооценке сосуществующей патологии личности, о которых сам пациент активно не рассказывает, особенно если речь идет о таком довольно распространенном диагнозе, не имеющем конкретных аналогов в традициях отечественной психиатрии, как пограничное расстройство личности (ПРЛ). Литературные данные указывают на высокую коморбидность тревожных и депрессивных расстройств и ПРЛ. Действительно, депрессивный эпизод у этих пациентов может манифестировать вне типичных триггерных ситуаций, приводящих к декомпенсации расстройства личности. Построение правильной психотерапевтической тактики становится наиболее важным звеном в терапии пациентов с ПРЛ, поскольку этиологическое и патогенетическое медикаментозное лечение данного расстройства отсутствует. В данном клиническом случае пациентка 24 лет, ранее проходившая комбинированное психотерапевтическое и фармакологическое лечение депрессивного эпизода, спустя 2 месяца ремиссии вновь обратилась за помощью в ситуации эмоционального дистресса, с представленными в клинической картине симптомами ПРЛ, которые ранее не были обнаружены. Состояние пациентки было переоценено, она была госпитализирована в психиатрический стационар, где получала оланзапин в дозировке 10 мг/сут и посещала группу тренинга навыков диалектической бихевиоральной терапии (ДБТ), в которой участвовала и после выписки. Также после выписки была начата индивидуальная терапия с ДБТ-терапевтом. Спустя полгода наблюдения состояние пациентки значительно улучшилось. Этот клинический случай демонстрирует, насколько важным в психотерапевтическом лечении является определение мишеней и задач терапии, соответствующих психопатологии пациента.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: клинический случай, депрессивное расстройство, тревога, пограничное расстройство личности, коморбидность, психотерапия

КОНТАКТЫ: Прусова Татьяна Игоревна, ta_prusova@mail.ru, ORCID: 0000-0001-8844-0622
Васильева Анна Владимировна, annavdoc@yahoo.com, ORCID: 0000-0002-5116-836X
Караваева Татьяна Артуровна, tania_kar@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8798-3702

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Прусова Т.И., Васильева А.В., Караваева Т.А. Описание случая: депрессивное расстройство и невыявленное своевременно коморбидное пограничное расстройство личности // Современная терапия психических расстройств. — 2025. — № 1. — С. 67–74. — DOI: 10.48612/psyph/2n75-f9fa-ur2h

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ФИНАНСИРОВАНИЕ: исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России 2024–2026 гг. (XSOZ 2024 0014).

Clinical Case: Depressive Disorder and Undiagnosed Comorbid Borderline Personality Disorder

T.I. Prusova[1], A.V. Vasileva[1, 2], T.A. Karavaeva[1, 3, 4, 5]

[1] *V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology of the Ministry of Heath of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia*

[2] *Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia*

[3] *Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia*

[4] *National Medical Research Center of Oncology Named after N.N. Petrov, Saint Petersburg, Russia*

[5] *I.I. Mechnikov North-Western Medical State University, Saint Petersburg, Russia*

SUMMARY

The problem of diagnosis and treatment of patients with comorbid mental disorders has remained relevant for many years. Routine practice challenges medical professionals, even psychotherapists, who tend to limit their consultations to a symptomatic assessment of patients' condition. This approach may be appropriate for the identification of affective disorders, but leads to an underestimation of the coexisting personality pathology as symptoms of a personality disorder are rarely presented among patients' complaints. Moreover, borderline personality disorder (BPD) may be a common diagnosis worldwide, but lack of close alternatives from the traditional Russian psychiatric school contributes to the complexity of BPD recognition in our country. Data indicate a high comorbidity of anxiety and depressive disorders with BPD, and depressive episodes in this group of patients may occur without any typical trigger situations for personality disorder decompensation. The development of appropriate psychotherapeutic tactics becomes the crucial step in the BPD management because of the absence of etiological and pathogenetic pharmacological treatment for this disorder. In this clinical case, a 24-year-old female patient, who had previously undergone combined psychotherapeutic and pharmacological treatment for the depressive episode, sought help again in the situation of emotional distress after 2 months of remission. BPD symptoms were detected for the first time only during second admission and subsequently her condition was re-evaluated. She was then admitted to a psychiatric facility, where she received olanzapine at a dosage of 10 mg per day and started dialectical behavioral therapy (DBT) skills training. She continued to attend training after discharge, and individual DBT therapy was added to the treatment plan. After six months of follow-up, the patient's condition significantly improved. This clinical case demonstrates the importance of defining psychotherapeutic targets,particularly those appropriate to the patient's psychopathology.

KEYWORDS: clinical case, depressive episode, anxiety, borderline personality disorder, comorbidity, psychotherapy

CONTACTS: Prusova Tatyana Igorevna, ta_prusova@mail.ru,ORCID: 0000-0001-8844-0622
Vasileva Anna Vladimirovna, annavdoc@yahoo.com, ORCID: 0000-0002-5116-836X
Karavaeva Tatiana Arturovna, tania_kar@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8798-3702

CITATION: Prusova T.I., Vasileva A.V., Karavaeva T.A. Clinical Case: Depressive Disorder and Undiagnosed Comorbid Borderline Personality Disorder // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. — 2025.— No. 1.— Pp. 67–74.— DOI: 10.48612/psyph/2n75-f9fa-ur2h [in Russian].

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

FUNDING: the study was carried out within the framework of the state assignment of V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology of the Ministry of Health of the Russian Federation for 2024–2026 (XSOZ 2024 0014).

Введение

История поиска эффективных методов психотерапии для лечения непсихотических психических расстройств неразрывно связана с представлением клинических случаев, однако с приходом эры доказательной медицины на авансцену науки вышли рандомизированные клинические исследования и метаанализы. Отметим, что эти методы имеют свои ограничения, связанные с тем, что исследовательская выборка довольно сильно отличается от пациентов, которых специалисты видят в рутинной практике. Кроме того, в научных журналах публикуются в основном исследования с положительным результатом, что приводит к так называемому публикационному смещению и, конечно, нельзя исключить человеческий фактор и искажения, обусловленные установками авторов метаанализов [1, 2].

Появившиеся в XXI веке возможности обработки больших массивов данных, собранных из разных научных и практических центров, повлияли на возросший интерес к представлению клинических случаев. Анализ историй удачного лечения пациентов может способствовать развитию персонализированного подхода в медицине, позволить лучше понять, какой метод лечения и какая интервенция будут наиболее полезными для определенного типа пациентов в реальных условиях клинической практики, избежать диагностических ошибок в сложных ситуациях, особенно при наличии коморбидных психических расстройств [3–5].

Проведенное Российским обществом психиатров исследование выявило, что более половины коллег при постановке диагноза не используют Международную классификацию болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) [6]. Представление сложных клинических случаев может помочь специалистам улучшить свои практические навыки в отношении постановки диагноза, обучаясь на конкретных примерах. Существенной проблемой правильной диагностики и планирования лечения при пограничном расстройстве личности (ПРЛ), помимо полиморфизма симптоматики и наличия перекрестных с другими расстройствами симптомов, является то, что ПРЛ часто сочетается именно с теми «расстройствами, дифференциальная диагностика с которыми и представляет наибольшую трудность», как отмечают А.К. Хасанова, С.Н. Мосолов в своей работе, посвященной дифференциальной диагностике ПРЛ [7]. Также авторы [7] говорят об отсутствии конкретных аналогов для данного диагноза в отечественной систематике психопатий. Одновременно с этим крупное эпидемиологическое исследование, проведенное R.C. Kessleretal [8], выявило, что лишь у половины пациентов с ПРЛ диагностируется одно психическое расстройство, тогда как остальные имеют один или более коморбидных

диагнозов, в частности, высока коморбидность ПРЛ с аффективными нарушениями [9, 10]. У лиц с ПРЛ в 48,0–83,5 % случаев также есть и большое депрессивное расстройство [11, 12], причем случаи коморбидного течения ПРЛ и других расстройств более суицидоопасны [13, 14] и резистентны к терапии [15].

В рутинной практике не всегда достаточно подробно собирается анамнез, к тому же, в отличие от симптомов депрессии или тревоги, такие патогномоничные симптомы ПРЛ, как чувство внутренней пустоты, неустойчивость образа «Я», повторяющиеся паттерны разрывов межличностных отношений, редко предъявляются в качестве жалоб или проблем по причине их эгосинтонности [16]. Данный клинический случай интересен тем, как в процессе динамического наблюдения за пациентом и сбора новой информации об анамнезе его заболевания и жизни диагноз был в значительной степени изменен, что повлияло на тактику медикаментозного и психотерапевтического лечения. Данное описание случая было подготовлено в соответствии с рекомендациями CARE [3].

Информация о пациенте

Пациентка — женщина 24 лет, студентка медицинского университета. Обратилась амбулаторно к врачу-психотерапевту с жалобами на эмоциональную подавленность, ощущение бессмысленности жизни, диффузную тревогу, чувство внутреннего напряжения, периодическую взвинченность, «опустошенность», чувство вины после расставания с партнером, проблемы со сном (многократные пробуждения в течение ночи), ощущение напряжения в мышцах спины и шеи (неврологическая патология была исключена неврологом, медицинская документация на руках).

Пациентка отмечает, что для нее всегда были характерны «эмоциональность и некоторая неустойчивость настроения», в анамнезе присутствует несколько явных эпизодов эмоциональных и поведенческих нарушений. В возрасте 15–16 лет зафиксирован первый эпизод несуицидального самоповреждения (НССП): пациентка расцарапала поверхность предплечий ножницами после расставания с романтическим партнером. В возрасте 16–17 лет впервые появились антивитальные переживания, связанные с тем, что сама пациентка называет «кризисом идентичности»: «Я не понимала, зачем эту жизнь вообще проживать, поняла, что я — как все, скучная и серая». В возрасте 18–19 лет вовлекалась в потенциально опасные для себя формы поведения импульсивно без учета их возможных последствий. Все эпизоды связывает с межличностными конфликтами. К примеру, употребила 2–3 бутылки пива в течение 20 минут, чтобы «забыть о своих переживаниях и почувствовать хоть что-то», упоминает о мыслях по типу «либо я умру прямо здесь, либо мне станет хоть немного получше». При первом обращении о вышеперечисленных инцидентах не рассказывала: «Никто не спрашивал, а сама я не посчитала это чем-то особенным или важным».

Первое ухудшение состояния, которое пациентка считает патологическим и по поводу которого позже обратилась к психотерапевту, отмечалось в марте 2023 г., когда ей стало тяжелее радоваться «простым вещам вокруг», которые ранее доставляли ей удовольствие, появилось нежелание что-либо делать (было трудно заставить себя готовиться к экзаменам, убирать дома), возникло устойчивое снижение концентрации внимания; позже, в июне, усилилась тревога, нарушился сон («могла то вообще не спать 2 ночи подряд, то спала 1–2 недели по 15–17 часов в сутки»). Суточная динамика состояния отсутствовала. На фоне возникших нарушений часто ругала себя за «лень», называла «никчемной». Также пациентка отмечает, что из-за плохого самочувствия стала меньше общаться с друзьями. Затрудняется с чем-либо связать свое состояние. Ранее подобных периодов снижения настроения в течение жизни не возникало. Эпизоды выраженного, необычного для нее подъема настроения, раздражительности, которые сопровождались бы ускорением течения мыслей, повышенной общительностью, повышением либидо, аппетита, снижением потребности во сне, отрицает.

В мае 2023 г. пациентка впервые обратилась к психиатру-психотерапевту с вышеуказанными жалобами, ей был выставлен диагноз F32.10 «Депрессивный эпизод средней степени тяжести без соматических симптомов». Отмечает, что после постановки диагноза депрессии она «даже как-то успокоилась», поскольку «теперь можно было себя обозначать и идентифицировать еще и так, и в жизни появилась какая-то определенность». Было принято решение о комбинации фармакологического и психотерапевтического лечения. Пациентке был назначен сертралин в начальной дозе 25 мг/сут с постепенной титрацией до средней терапевтической — 100 мг/сут. Она принимала его 7,5 месяцев, а также прошла курс когнитивно-поведенческой терапии (КПТ), всего 26 психотерапевтических сессий с регулярностью 1 раз в неделю в течение 6 месяцев и еще 2 месяца —1 раз в 2 недели. Длительность депрессивного эпизода составила 5 месяцев (в августе 2023 г. состояние пациентки уже не соответствовало критериям депрессивного эпизода). Ни во время первого приема, ни в дальнейшем пациентка не сообщала об эпизодах НССП. На момент окончания лечения пациентка жалоб не предъявляла.

Следующее ухудшение состояния возникло в феврале 2024 года. Пациентка объясняет его расставанием с партнером, которое произошло по ее инициативе. После она стала чувствовать вину за расставание, актуализировался страх «навсегда остаться одной», усилилась тревога. На фоне переживаний настроение снизилось, тяжело переносила одиночество, по вечерам ее охватывало чувство покинутости, несмотря на то что она была инициатором расставания. У пациентки не получалось помочь себе с помощью техник и навыков, изученных в ходе психотерапевтической работы. Было предложено стационарное лечение с целью уточнения диагноза, динамического наблюдения, назначения медикаментозной терапии и психотерапевтического лечения (группа тренинга навыков диалектической бихевиоральной терапии — (ДБТ), госпитализация была проведена на добровольной основе.

Анамнез жизни

Родилась в 2001 г. в полной семье, единственный ребенок. Наследственность психопатологически не отягощена. Развивалась в соответствии с возрастными нормами. Отношения в семье описывает как «почти идеальные», при повторном обращении и более подробном расспросе были выявлены признаки непоследовательности в поведении родителей пациентки: они могли проводить с ней вместе несколько недель, а затем практически не принимать участия в ее жизни на протяжении нескольких месяцев. Характеризует себя в детстве как «более чувствительного ребенка, чем все остальные». Родители всегда критиковали эту черту ее характера, часто повторяли: «Сильный человек руководит своими эмоциями, а не наоборот» (сейчас, когда пациентке не удается сдержать эмоции, ей кажется, что с ней что-то не так).

Посещала детское дошкольное учреждение с 3 лет, школу — с 7, в коллективах адаптировалась удовлетворительно, с учебой справлялась на 3–4 из-за недостатка мотивации на выполнении монотонных рутинных заданий. В 18 лет поступила в медицинский университет на платное обучение. С учебой часто не справлялась, «на 1–2-м курсах из-за ненужных предметов было очень скучно», в настоящий момент находится в четвертом академическом отпуске.

Себя описывает как очень эмоциональную, общительную, энергичную, влюбчивую, уточняет: «Это то, как обычно меня описывают со стороны, наверное, это так и есть». Обычно уже через 2–3 недели после знакомства с молодыми людьми завязывает с ними отношения, строит планы на будущее, однако позже отношения либо довольно быстро заканчиваются, либо приобретают характер нестабильных, с многократными расставаниями и примирениями. В перерывах между отношениями сближается со своими подругами, поскольку «без поддержки становится довольно сложно и очень пусто».

Наркологический анамнез: однократное употребление неизвестного психоактивного вещества (ПАВ) в возрасте 18–19 лет с рекреационными целями (эффект — эйфоризирующий). Алкоголь употребляет эпизодически, по праздникам. Не курит.

Перенесенные заболевания: соматических заболеваний не имеет, на постоянной основе медикаментозную терапию не принимает.

Гинекологический анамнез: беременностей — 2, роды — 0, медикаментозных абортов — 2 (2021, 2022 гг.).

Клинические данные

Психический статус (февраль 2024 г.)

Сознание ясное. Продуктивному контакту доступна. Ориентирована всесторонне верно. Во время беседы выглядит взволнованно, тревожно, несколько печально, активно делится своими переживаниями. Настроение снижено, без суточного колебания аффекта, сохранена его ситуативная реактивность, когда остается одна — настроение ухудшается, усиливается тревога, при встрече с подругами становится чуть легче. В беседе фиксирована на расставании с молодым человеком, склонна к сокращению дистанции со специалистом, просит обнять, несколько раз спрашивает его, как бы он поступил в этой ситуации, считает ли он, что пациентка виновата в сложившейся ситуации. Импульсивна, для снятия внутреннего напряжения использует самоповреждающее поведение. Сон поверхностный с ночными пробуждениями, засыпание затруднено из-за мыслей о покинутости. Аппетит нестабильный, в компании получает удовольствие от еды. Сексуальных отношений нет, при уточненном расспросе либидо не снижено. Отмечает трудности сосредоточения из-за тревоги. Речь модулированная, в нормальном темпе. Мышление без нарушений по темпу и продуктивности. На момент осмотра обманы восприятия бредовые идеи отсутствуют. Есть отдельные мысли о самоубийстве, которые как жалобу не предъявляет, делится мыслями при более подробном расспросе. При осмотре

Таблица. Хронология событий (Chronology)
Table. *Chronology*

Временной период	Событие
2015–2016	Первый эпизод НССП
Март 2023	Первое ухудшение состояния, расцененное пациенткой как патологическое
Май 2023	Установление диагноза «Депрессивный эпизод средней степени тяжести без соматических симптомов», начало психотерапевтического лечения и прием сертралина
Ноябрь 2023	Окончание основного курса психотерапевтического лечения депрессии
Декабрь 2023	Прекращение приема сертралина
Февраль 2024	Повторное обращение к психотерапевту. Установление диагноза ПРЛ. Добровольная госпитализация в психиатрическое отделение. Начало приема оланзапина и посещения группы тренинга навыков ДБТ
Апрель 2024	Выписка из стационара в удовлетворительном состоянии, начало личной терапии в ДБТ-подходе
Июнь 2024	Отмена оланзапина в связи со стабилизацией состояния пациентки
Сентябрь 2024	Сохранение стабильного состояния, отсутствие НССП с февраля 2024 г., антивитальных переживаний – с мая 2024 г.

на предплечьях обнаруживаются множественные порезы, нанесенные пациенткой накануне вечером (вид порезов соответствует срокам нанесения, названным пациенткой). Мотивирована на проведение фармакологического и психотерапевтического лечения. Критика к своему состоянию частичная, считает ухудшение состояния рецидивом депрессии.

Диагностические вмешательства

Соматический статус (февраль 2024 г.): без особенностей, клинический и биохимический анализы крови в пределах нормы.

Неврологический статус (февраль 2024 г.): данных об актуальной неврологической патологии не выявлено.

ЭЭГ: признаков эпилептиформной активности не зарегистрировано.

Заключение клинического психолога по результатам патопсихологического экспериментально-психологического (психодиагностического) исследования

Выявлены признаки аффективного и аномально-личностного (эмоционально-неустойчивый тип) патопсихологических симптомокомплексов. При оценке эмоционально-личностной сферы на первый план выходят черты экстраверсии, повышенной чувствительности и эмоциональной неустойчивости, снижение способности к саморегуляции эмоций и поведения. Неадаптивной копинг-стратегией в эмоциональной сфере является обращение к НССП при возникновении интенсивных эмоциональных переживаний. Также у пациентки наблюдается дефицит навыков проблемно-решающего поведения, дефицит навыков межличностного общения и в частности, навыков поведения в ходе межличностных конфликтов. Среди механизмов психологических защит у пациентки преобладают незрелые защиты: проекция, расщепление, идеализация, обесценивание. Текущее состояние характеризуется депрессивными симптомами и высоким уровнем безнадежности, умеренным уровнем тревоги, при этом присутствует как повышенная ситуативная, так и личностная тревожность.

Обоснование диагноза и дифференциальная диагностика

На основании жалоб (на эмоциональную неустойчивость, подавленность, опустошенность, ощущение бессмысленности жизни, частые ночные пробуждения, чувство внутреннего напряжения, тревогу), данных анамнеза заболевания (эпизоды импульсивного рискованного поведения, где пациентка действовала без учета последствий своих действий, эпизоды НССП, дебют эмоциональных и поведенческих нарушений в подростковом возрасте, триггером которых часто являлись расставания и ссоры со значимыми другими, фиксируемая с подросткового возраста неустойчивость образа «Я»), жизни (описываемая пациенткой с детства повышенная эмоциональная чувствительность, непоследовательность в поведении родителей, паттерн неустойчивых отношений с обесцениванием и идеализацией с текущим и предыдущими романтическими партнерами, непереносимость одиночества в периоды между романтическими отношениями, трудности в поддержании деятельности, которая не предполагает немедленного вознаграждения), данных объективного обследования (реактивность настроения, антивитальные переживания, стремление к сокращению дистанции со специалистом, порезы на предплечьях), данных дополнительного обследования (отсутствие неврологической и соматической патологии, данные патопсихологического обследования, свидетельствующие о наличии у пациентки аффективного и аномально-личностного патопсихологических симптомокомплексов) был выставлен диагноз F60.31 «Эмоционально неустойчивое расстройство личности, пограничный тип, состояние декомпенсации. Тревожно-депрессивный синдром». Отметим, что состояние пациентки также соответствует триаде Ганнушкина — Кербикова: личностные черты пациентки нарушают социальную адаптацию, стабильны во времени и проявляются практически во всех сферах жизни, т. е. являются тотальными.

Дифференциальная диагностика была проведена со следующими состояниями:

Рекуррентное депрессивное расстройство (РДР): состояние пациентки отличается выраженной эмоциональной реактивностью; отсутствуют, помимо эмоциональной подавленности, иные основные симптомы депрессивного эпизода (ангедония, снижение энергетического потенциала), изменение аппетита и вкуса пищи, снижение либидо; присутствуют стабильные эмоциональные и поведенческие нарушения (в том числе НССП, импульсивность, сложности с поддержанием деятельности, не приносящей немедленного результата), неопределенность образа «Я», сложности с поддержанием стабильных длительных межличностных отношений, которые наблюдаются с подросткового возраста и не объясняются лишь течением РДР.

Биполярное аффективное расстройство (БАР): эмоциональные и поведенческие нарушения не имеют фазного течения, наблюдаются стабильно с подросткового возраста, присутствуют неопределенность образа «Я», сложности с поддержанием стабильных длительных романтических отношений с выраженным паттерном идеализации и обесценивания, которые не объясняются течением БАР. Наличие личностно-аномального патопсихологического симптомокомплекса по результатам экспериментально-психологического обследования, отсутствие в анамнезе эпизодов выраженного, необычного для пациентки подъема настроения, раздражительности, которые сопровождались бы ускорением течения мыслей, повышенной общительностью, повышением либидо, аппетита, снижением потребности во сне.

Посттравматическое и комплексное посттраавматическое стрессовое расстройство (ПТСР и кПТСР): в анамнезе пациентки отсутствуют ситуации исключительно угрожающего или катастрофического

характера, а в клинической картине отсутствуют флешбэки, сверхнастороженность и избегание ситуаций, связанных с каким-либо травматическим опытом. Дифференциальная диагностика с данными состояниями требуется из-за того, что эмоциональная дизрегуляция, негативное самовосприятие, трудности в формировании близких отношений с другими встречаются как при ПТСР и кПТСР, так и при ПРЛ [7].

Лечебные вмешательства

Пациентка была госпитализирована в психиатрический стационар (режим III) с целью подбора фармакологического лечения и начала проведения психотерапии. Пациентке назначен оланзапин с целью коррекции импульсивности и эмоциональной лабильности в начальной дозировке 2,5 мг/сут с дальнейшей титрацией до 10 мг/сут, с положительным эффектом. Через 7 дней после госпитализации пациентка начала посещать группу тренинга навыков ДБТ. В психотерапевтическом лечении пациентки были выделены следующие мишени (с планированием индивидуальной психотерапии амбулаторно после выписки):

I. *Симптоматические мишени психотерапии:* 1) эмоциональная нестабильность; 2) депрессивное настроение; 3) тревога; 4) суицидальные мысли; 5) самоповреждающее поведение; 6) диссомния; 7) напряжение в мышцах шеи психогенной природы; 8) чувство внутреннего напряжения.

II. *Мишени, связанные с межличностным функционированием пациента:* 1) чувство вины после расставания с партнером; 2) паттерн стремительных интенсивных отношений с идеализацией и обесцениванием; 3) дефицит навыков межличностного общения, и в частности — навыков поведения в конфликтах; 4) отсутствие реалистичных представлений об отношениях между людьми; 5) чрезмерные усилия избежать предполагаемой или реальной покинутости, в том числе — путем проявления инициативы в расставании.

III. *Мишени, связанные с личностными особенностями и психическим статусом пациента:* 1) неопределенность образа «Я»; 2) самообвинение, самокритика, негативная оценка себя; 3) эмоциональная уязвимость (как устойчивая личностная особенность); 4) импульсивность; 5) преимущественная ориентация на мнение окружающих при принятии решений и оценке собственных поступков; 6) повышенная личностная тревожность.

IV. Мишени, связанные с защитно-компенсаторными механизмами: 1) незрелые психологические защиты (проекция, расщепление, идеализация, обесценивание, отреагирование вовне); 2) неадаптивные копинг-стратегии и недостаток навыков проблемно-решающего поведения; 3) эгосинтонное отношение к симптомам расстройства.

Спустя месяц после госпитализации пациентка освоила навыки эмоциональной регуляции, стала лучше контролировать импульсы к НССП, также ей стало легче отслеживать свои эмоциональные состояния и мысли, ведущие к НССП и к суицидальным размышлениям, у пациентки нормализовался сон, снизилось чувство внутреннего напряжения, болевые ощущения в мышцах шеи. Она была выписана из стационара спустя 6 недель после госпитализации в стабильном состоянии с учетом продолжения психотерапевтического и медикаментозного лечения после выписки. Спустя 3 месяца и 2 недели приема оланзапина пациентка в плановом порядке обратилась на прием к психиатру для решения вопроса о продолжении его приема, сильно переживала из-за прибавки массы тела. В связи с отсутствием в течение 1,5 месяцев суицидальных мыслей, побуждений к НССП, стабилизацией эмоционального состояния и регулярным посещением пациенткой индивидуальной и групповой психотерапии было принято решение об отмене оланзапина. Отмену препарата перенесла удовлетворительно.

На момент сентября 2024 г. она продолжает посещать групповой тренинг навыков и индивидуальную психотерапию, по оценке личного и группового психотерапевтов пациентка проявляет меньшую импульсивность и раздражительность в ситуациях межличностного общения, более быстро и эффективно использует навыки эмоциональной регуляции в ситуациях эмоционального дистресса, стала легче переносить ситуации межличностных конфликтов и одиночество.

Обсуждение

Данный клинический случай демонстрирует, насколько важным для планирования лечебных интервенций является сбор полного анамнеза и выявление устойчивых неадаптаивных эмоциональных и поведенческих паттернов: лица с расстройствами личности могут не предъявлять жалобы «согласно» критериям МКБ-10. Более того, многие симптомы свойственны как для клинической картины ПРЛ, так и для аффективных расстройств [17], например, лабильность настроения, склонность к аффективным колебаниям, дисфория, раздражительность, тревога [13, 18]. T. Wu et al. предполагают, что диагноз ПРЛ целесообразно выставлять в отсутствии кризисной ситуации, после наблюдения за пациентом, поскольку не все люди, которые в условиях стресса озлоблены, раздражительны, тревожны и прибегают к дезадаптивным стратегиям совладания, вне периода стресса соответствуют критериям диагноза ПРЛ [19]. M. Zimmerman et al. обращают внимание на то, что клиницисты редко задают «скрининговые» вопросы для того, чтобы обнаружить ПРЛ подобно тому, как, например, вопросы про наличие или отсутствие чрезмерного беспокойства на протяжении шести и более месяцев задаются для скрининга генерализованного тревожного расстройства [20].

Мишени психотерапевтического и фармакологического лечения могут достаточно сильно различаться у лиц с ПРЛ и депрессией. При первом обращении пациентки за помощью не были выделены такие важные мишени психотерапии, как неопределенность, неустойчивость образа «Я», чувство внутренней пустоты, самоповреждающее поведение, повторяющиеся деструктивные паттерны межличностных отношений. В дальнейшем это привело к дестабилизации

состояния пациентки после триггерного стрессового воздействия. В случаях коморбидного течения ПРЛ и депрессивного расстройства приоритетной является психотерапия ПРЛ [21], и эффективность выбранного при первичном обращении метода психотерапии не является сопоставимой с такими общепринятыми методами психотерапевтического лечения ПРЛ, как ДБТ [22, 23], схема-терапия [24], терапия, основанная на ментализации [25] и терапия, сфокусированная на переносе [26].

Учитывая то, что в состоянии пациентки было достигнуто улучшение, ПРЛ и депрессивный эпизод имели коморбидное течение, а также то, что диагноз расстройства личности, как это было сказано ранее, часто требует более длительного наблюдения за пациентом, данный случай нельзя считать полностью неуспешным. Скорее это свидетельствует о необходимости пересмотра стратегии лечения пациента в ходе работы с ним, о чем, в частности, говорят специалисты в когнитивно-поведенческой терапии — концептуализация случая дополняется в ходе лечения и может меняться при получении новых данных [27].

Стоит также коснуться проблемы медикаментозного лечения. Этиологического и патогенетического лечения ПРЛ не существует, и терапия носит либо симптоматический характер, либо направлена на коморбидную патологию [28,29]. При первом обращении сертралин был вариантом выбора терапии первой линии [30] при умеренном депрессивном эпизоде у пациентки, ранее не получавшей медикаментозной терапии. При повторном обращении и госпитализации с целью коррекции эмоциональной лабильности и импульсивности назначен оланзапин в дозировке 10 мг/сут. На момент лечения пациентки и подготовки клинического случая к публикации на территории Российской Федерации действовала версия клинических рекомендаций (КР), где оланзапин был одним из препаратов, рекомендованных к применению для коррекции эмоциональной лабильности и импульсивности (актуальная версия клинический рекомендаций по специфическим расстройствам личности применяется с января 2025 г. [28]), в текущей версии КР есть указание на то, что антипсихотические средства могут быть использованы с целью коррекции эмоционально-поведенческих нарушений и контроля импульсивности, в частности, «для курсового лечения рекомендуется назначение атипичных антипсихотических средств на период не более 3 месяцев», однако оланзапин среди препаратов не указан (как и другие атипичные антипсихотики). Все препараты, упомянутые в КР, используются на территории РФ для лечения расстройств личности off-label, т. е. расстройства из данной группы отсутствуют в официальных инструкциях по медицинскому применению указанных в КР препаратов. Существуют смешанные данные об эффективности оланзапина при ПРЛ, и их стоит использовать с осторожностью, учитывая низкую достоверность результатов ряда рандомизированных клинических исследований оланзапина, на что указывают авторы систематического обзора и метаанализа G. Gartlehner et al. [29]. Однако препарат, наряду с ламотриджином, имеет более обширную доказательную базу по применению при ПРЛ, нежели другие препараты. Согласно обновленной версии клинических рекомендаций, а также с учетом профиля побочных эффектов, допустимой опцией терапии могли бы являться антидепрессанты из класса селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, однако дальнейшие исследования необходимы для того, чтобы разработать протоколы медикаментозного лечения ПРЛ с высоким уровнем доказательности.

В заключение необходимо отметить, что представленный случай демонстрирует, насколько врачам-психиатрам и психотерапевтам важно полно собирать анамнез, оценивать характер отношений со значимыми другими в период формирования личности пациента, выявлять устойчивые когнитивные, эмоциональные и поведенческие паттерны, в том числе и в сфере межличностных отношений, правильно определять мишени и методы психотерапевтических интервенций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Munder T., Brütsch O., Leonhart R. et al. Researcher allegiance in psychotherapy outcome research: An overview of reviews // Clinical Psychology Review. – 2013. – Vol. 33 (4). – Pp. 501–511. – https://doi.org/10.1016/j.cpr .2013.02.002
2. Wampold B.E., Flückiger C., Re A.C. et al. In pursuit of truth: A critical examination of meta-analyses of cognitive behavior therapy // Psychotherapy Research. – 2017. – Vol. 27 (1). – Pp. 14–32. – https://doi.org/10.1080/10503307.2016.1249433
3. Gagnier J.J., Kienle G., Altman D.G. et al. CARE Group. The CARE guidelines: consensus-based clinical case report guideline development // J Clin Epidemiol. – 2014. – Vol. 67 (1). – Pp. 46–51. – https://doi.org/0.1016/j.jclinepi.2013.08.003
4. Kazdin A.E. Single-case experimental design. Evaluating intervention in research and clinical practice // Behaviour Research and Therapy. – 2019. – Vol. 117. – Pp. 3–17. – https://doi.org/10.1016/j.brat.2018.11.015
5. Незнанов Н.Г., Васильева А.В., Салагай О.О. Роль психотерапии, как медицинской специальности, в общественном здоровье // Общественное здоровье. – 2022. – Т. 2 (2). – С. 40–57. – https://doi.org/10.21045/2782-1676-2022-2-2-40-57
6. Мартынихин И.А. Использование МКБ-10 для диагностики психических расстройств в России согласно Национальной статистике и обзору опыта психиатров // Consort Psychiatr. – 2021. – Т. 2 (2). – С. 35–44. – https://doi.org/10.17816/CP69
7. Хасанова А.К., Мосолов С.Н. Пограничное расстройство личности: клиника, классификация и дифференциальная диагностика // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2023. – № 5. – С. 4–17.

REFERENCES

1. Munder T., Brütsch O., Leonhart R. et al. Researcher allegiance in psychotherapy outcome research: An overview of reviews // Clinical Psychology Review. – 2013. – Vol. 33 (4). – Pp. 501–511. – https://doi.org/10.1016/j.cpr .2013.02.002
2. Wampold B.E., Flückiger C., Re A.C. et al. In pursuit of truth: A critical examination of meta-analyses of cognitive behavior therapy // Psychotherapy Research. – 2017. – Vol. 27 (1). – Pp. 14–32. – https://doi.org/10.1080/10503307.2016.1249433
3. Gagnier J.J., Kienle G., Altman D.G. et al. CARE Group. The CARE guidelines: consensus-based clinical case report guideline development // J Clin Epidemiol. – 2014. – Vol. 67 (1). – Pp. 46–51. – https://doi.org/0.1016/j.jclinepi.2013.08.003
4. Kazdin A.E. Single-case experimental design. Evaluating intervention in research and clinical practice // Behaviour Research and Therapy. – 2019. – Vol. 117. – Pp. 3–17. – https://doi.org/10.1016/j.brat.2018.11.015
5. Neznanov N.G., Vasil'eva A.V., Salagaj O.O. Rol' psihoterapii, kak medicinskoj special'nosti, v obshhestvennom zdorov'e // Obshhestvennoe zdorov'e. – 2022. – T. 2 (2). – S. 40–57. – https://doi.org/10.21045/2782-1676-2022-2-2-40-57
6. Martynihin I.A. Ispol'zovanie MKB-10 dlja diagnostiki psihicheskih rasstrojstv v Rossii soglasno Nacional'noj statistike i obzoru opyta psihiatrov // Consort Psychiatr. – 2021. – T. 2 (2). – S. 35–44. – https://doi.org/10.17816/CP69
7. Hasanova A.K., Mosolov S.N. Pogranichnoe rasstrojstvo lichnosti: klinika, klassifikacija i differencial'naja diagnostika // Psihiatrija i psihofarmakoterapija. – 2023. – № 5. – S. 4–17.

8. Kessler R.C., Berglund P., Demler O. et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication // Arch Gen Psychiatry. – 2005. – Vol. 62 (6). – Pp. 593–602. – https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.6.593. PMID: 15939837
9. Eskander N., Emamy M., Saad-Omer SM. et al. Impulsivity and emotional dysregulation on comorbid bipolar disorder and borderline personality disorder // Cureus. – 2020. – Vol. 12 (8). – e9581. – https://doi.org/10.7759/cureus.9581
10. Shah R., Zanarini M.C. Comorbidity of borderline personality disorder: Current status and future directions // Psychiatr Clin North Am. – 2018. – Vol. 41 (4). – Pp. 583–593. – https://doi.org/10.1016/j.psc.2018.07.009
11. Romanowicz M., Schak K.M., Vande Voort J.L. et al. Prescribing practices for patients with borderline personality disorder during psychiatric hospitalizations // Journal of Personality Disorders. – 2020. – Vol. 34. – Pp.736–749. – https://doi.org/10.1521/pedi_2019_33_405
12. Zanarini M.C., Athanasiadi A., Temes C.M. et al. Symptomatic disorders in adults and adolescents with borderline personality disorder // Journal of Personality Disorders. – 2021. – Vol. 35, suppl. B. – Pp. 48–55. – https://doi.org/10.1521/pedi_2021_35_502
13. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, Text Revision. – Washington, DC: American Psychiatric Association, 2022.
14. Söderholm J.J., Socada J.L., Rosenström T.H. Borderline personality disorder and depression severity predict suicidal outcomes: A six-month prospective cohort study of depression, bipolar depression, and borderline personality disorder // Acta Psychiatr Scand. – 2023. – Vol. 148 (3). – Pp. 222–232. – https://doi.org/10.1111/acps.13586
15. Choi K.W., Kim Y.K., Jeon H.J. Comorbid anxiety and depression: Clinical and conceptual consideration and transdiagnostic treatment // Adv Exp Med Biol. – 2020. – Vol. 1191. – Pp. 219–235. – https://doi.org/10.1007/978-981-32-9705-0_14
16. Paris J. Egosyntonic and egodystonic: accounting for continuities and discontinuities between personality traits and personality disorders // Ann Clin Psychiatry. – 2015. – Vol. 27 (1). – Pp. 44–48.
17. Chapman J., Jamil R.T., Fleisher C., Torrico T.J. Borderline personality disorder // StatPearls [Internet]. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024.
18. Международная классификация болезней, 10-й пересмотр. Психические расстройства и расстройства поведения. Класс V МКБ-10, адаптированный для использования в Российской Федерации. – М.: Российское общество психиатров, 1998.
19. Кулешов А.А., Крылова Е.С., Бебуришвили А.А. и др. Динамика аутоагрессивного поведения в юности в траектории пограничного расстройства личности // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2022. – Т. 56 (4). – С. 77–84. – https://doi.org/10.31363/2313-7053-2022-4-77-84
20. Zimmerman M., Multach M.D., Dalrymple K. et al. Clinically useful screen for borderline personality disorder in psychiatric out-patients // Br J Psychiatry. – 2017. – Vol. 210 (2). – Pp. 165–166. – https://doi.org/10.1192/bjp.bp.116.182121
21. Rao S., Broadbear J. Borderline personality disorder and depressive disorder // Australas Psychiatry. – 2019. – Vol. 27 (6). – Pp. 573–577. – https://doi.org/10.1177/1039856219878643
22. Chen S.Y., Cheng Y., Zhao W.W. et al. Effects of dialectical behaviour therapy on reducing self-harming behaviours and negative emotions in patients with borderline personality disorder: A meta-analysis // J Psychiatr Ment Health Nurs. – 2021. – Vol. 28 (6). – Pp. 1128–1139. – https://doi.org/10.1111/jpm.12797
23. Storebø O.J., Stoffers-Winterling J.M., Völlm B.A. et al. Psychological therapies for people with borderline personality disorder // Cochrane Database Syst Rev. – 2020. – Vol. 5. – CD012955. – https://doi.org/10.1002/14651858.CD012955.pub2
24. Психотерапия: национальное руководство / под ред. А.В. Васильевой, Т.А. Караваевой, Н.Г. Незнанова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. – 992 с.
25. Vogt K.S., Norman P. Is mentalization-based therapy effective in treating the symptoms of borderline personality disorder? A systematic review // Psychol Psychother. – 2019. – Vol. 92 (4). – Pp. 441–464. – https://doi.org/10.1111/papt.12194
26. Setkowski K., Palantza C., van Ballegooijen W. et al. Which psychotherapy is most effective and acceptable in the treatment of adults with a (sub)clinical borderline personality disorder? A systematic review and network meta-analysis // Psychol Med. – 2023. – Vol. 53 (8). – Pp. 3261–3280. – https://doi.org/10.1017/S0033291723000685
27. Бек Дж. Когнитивно-поведенческая терапия. От основ к направлениям. – СПб.: Питер, 2024. – 512 с. – Сер. «Когнитивно-поведенческая психотерапия».
28. Клинические рекомендации. Специфическое расстройство личности / Российское общество психиатров. – 2024. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/397_3 (дата обращения 14.01.2025).
29. Gartlehner G., Crotty K., Kennedy S. et al. Pharmacological treatments for borderline personality disorder: A systematic review and meta-analysis // CNS Drugs. – 2021. – Vol. 35 (10). – Pp. 1053–1067. – https://doi.org/10.1007/s40263-021-00855-4
30. Клинические рекомендации. Депрессивный эпизод. Рекуррентное депрессивное расстройство / Российское общество психиатров. – 2024. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/301_3 (дата обращения 14.01.2025).

8. Kessler R.C., Berglund P., Demler O. et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication // Arch Gen Psychiatry. – 2005. – Vol. 62 (6). – Pp. 593–602. – https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.6.593. PMID: 15939837
9. Eskander N., Emamy M., Saad-Omer SM. et al. Impulsivity and emotional dysregulation on comorbid bipolar disorder and borderline personality disorder // Cureus. – 2020. – Vol. 12 (8). – e9581. – https://doi.org/10.7759/cureus.9581
10. Shah R., Zanarini M.C. Comorbidity of borderline personality disorder: Current status and future directions // Psychiatr Clin North Am. – 2018. – Vol. 41 (4). – Pp. 583–593. – https://doi.org/10.1016/j.psc.2018.07.009
11. Romanowicz M., Schak K.M., Vande Voort J.L. et al. Prescribing practices for patients with borderline personality disorder during psychiatric hospitalizations // Journal of Personality Disorders. – 2020. – Vol. 34. – Pp.736–749. – https://doi.org/10.1521/pedi_2019_33_405
12. Zanarini M.C., Athanasiadi A., Temes C.M. et al. Symptomatic disorders in adults and adolescents with borderline personality disorder // Journal of Personality Disorders. – 2021. – Vol. 35, suppl. B. – Pp. 48–55. – https://doi.org/10.1521/pedi_2021_35_502
13. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, Text Revision. – Washington, DC: American Psychiatric Association, 2022.
14. Söderholm J.J., Socada J.L., Rosenström T.H. Borderline personality disorder and depression severity predict suicidal outcomes: A six-month prospective cohort study of depression, bipolar depression, and borderline personality disorder // Acta Psychiatr Scand. – 2023. – Vol. 148 (3). – Pp. 222–232. – https://doi.org/10.1111/acps.13586
15. Choi K.W., Kim Y.K., Jeon H.J. Comorbid anxiety and depression: Clinical and conceptual consideration and transdiagnostic treatment // Adv Exp Med Biol. – 2020. – Vol. 1191. – Pp. 219–235. – https://doi.org/10.1007/978-981-32-9705-0_14
16. Paris J. Egosyntonic and egodystonic: accounting for continuities and discontinuities between personality traits and personality disorders // Ann Clin Psychiatry. – 2015. – Vol. 27 (1). – Pp. 44–48.
17. Chapman J., Jamil R.T., Fleisher C., Torrico T.J. Borderline personality disorder // StatPearls [Internet]. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024.

18. Mezhdunarodnaja klassifikacija boleznej, 10-j peresmotr. Psihicheskie rasstrojstva i rasstrojstva povedenija. Klass V MKB-10, adaptirovannyj dlja ispol'zovanija v Rossijskoj Federacii. – M.: Rossijskoe obshhestvo psihiatrov, 1998.
19. Kuleshov A.A., Krylova E.S., Beburishvili A.A. i dr. Dinamika autoagressivnogo povedenija v junosti v traektorii pogranichnogo rasstrojstva lichnosti // Obozrenie psihiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M. Behtereva. – 2022. – T. 56 (4). – S. 77–84. – https://doi.org/10.31363/2313-7053-2022-4-77-84

20. Zimmerman M., Multach M.D., Dalrymple K. et al. Clinically useful screen for borderline personality disorder in psychiatric out-patients // Br J Psychiatry. – 2017. – Vol. 210 (2). – Pp. 165–166. – https://doi.org/10.1192/bjp.bp.116.182121
21. Rao S., Broadbear J. Borderline personality disorder and depressive disorder // Australas Psychiatry. – 2019. – Vol. 27 (6). – Pp. 573–577. – https://doi.org/10.1177/1039856219878643
22. Chen S.Y., Cheng Y., Zhao W.W. et al. Effects of dialectical behaviour therapy on reducing self-harming behaviours and negative emotions in patients with borderline personality disorder: A meta-analysis // J Psychiatr Ment Health Nurs. – 2021. – Vol. 28 (6). – Pp. 1128–1139. – https://doi.org/10.1111/jpm.12797
23. Storebø O.J., Stoffers-Winterling J.M., Völlm B.A. et al. Psychological therapies for people with borderline personality disorder // Cochrane Database Syst Rev. – 2020. – Vol. 5. – CD012955. – https://doi.org/10.1002/14651858.CD012955.pub2

24. Psihoterapija: nacional'noe rukovodstvo / pod red. A.V. Vasil'evoj, T.A. Karavaevoj, N.G. Neznanova. – M.: GJeOTAR-Media, 2023. – 992 s.

25. Vogt K.S., Norman P. Is mentalization-based therapy effective in treating the symptoms of borderline personality disorder? A systematic review // Psychol Psychother. – 2019. – Vol. 92 (4). – Pp. 441–464. – https://doi.org/10.1111/papt.12194
26. Setkowski K., Palantza C., van Ballegooijen W. et al. Which psychotherapy is most effective and acceptable in the treatment of adults with a (sub)clinical borderline personality disorder? A systematic review and network meta-analysis // Psychol Med. – 2023. – Vol. 53 (8). – Pp. 3261–3280. – https://doi.org/10.1017/S0033291723000685

27. Bek Dzh. Kognitivno-povedencheskaja terapija. Ot osnov k napravlenijam. – SPb.: Piter, 2024. – 512 s. – Ser. «Kognitivno-povedencheskaja psihoterapija».
28. Klinicheskie rekomendacii. Specificheskoe rasstrojstvo lichnosti / Rossijskoe obshhestvo psihiatrov. – 2024. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/397_3 (data obrashhenija 14.01.2025).

29. Gartlehner G., Crotty K., Kennedy S. et al. Pharmacological treatments for borderline personality disorder: A systematic review and meta-analysis // CNS Drugs. – 2021. – Vol. 35 (10). – Pp. 1053–1067. – https://doi.org/10.1007/s40263-021-00855-4

30. Klinicheskie rekomendacii. Depressivnyj jepizod. Rekurrentnoe depressivnoe rasstrojstvo / Rossijskoe obshhestvo psihiatrov. – 2024. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/301_3 (data obrashhenija 14.01.2025).

Ушел из жизни Недува Александр Александрович



С глубоким прискорбием сообщаем, что 4 января 2025 года на 95-м году жизни скончался профессор **Александр Александрович Недува.**

Александр Александрович родился в Узбекистане 14 августа 1930 года. После окончания Одесского медицинского института в 1954 году работал психиатром в Казахстане, а позже в Москве. С 1966 года начался его профессиональный путь в Московском научно-исследовательском институте психиатрии, сначала в должности старшего научного сотрудника отделения суицидологии, а позже — отдела терапии психических заболеваний. С 1986 г. А.А. Недува являлся руководителем отделения нелекарственных методов лечения отдела терапии психических заболеваний. В 1963 г. Александр Александрович защитил кандидатскую, а в 1973 году — докторскую диссертацию. В 1989 году ему присвоено звание профессора.

Научные интересы А.А. Недувы были достаточно разнообразны. Его докторская диссертация посвящена клиническому анализу острых психозов онейроидно-кататонической структуры, проводимому, в том числе, с позиций лекарственного патоморфоза и дифференциального диагноза между онейроидом и онирическими состояниями. В последующем он занимался изучением проблемы суицидов при шизофрении. По-настоящему талант Александра Александровича раскрылся после перехода в отдел терапии психических заболеваний, где он работал под руководством профессора Г.Я. Авруцкого, который стал для него старшим товарищем и другом. А.А. Недува являлся одним из ведущих в стране и признанным в профессиональном сообществе экспертом в области терапии психических расстройств. Александр Александрович был соавтором разработанного совместно с Григорием Яковлевичем Авруцким эпохального руководства для врачей «Лечение психически больных», вышедшего в 1988 году стотысячным тиражом.

Многочисленные научные исследования, проводимые в то время в клинике, и анализ их результатов позволили А.А. Недуве разработать оригинальную концепцию терапевтической резистентности при психических расстройствах. Под непосредственным руководством Александра Александровича разрабатывались и апробировались инновационные подходы к применению нелекарственных методов терапии в психиатрии, такие как модифицированные методики инсулинокоматозной терапии, плазмаферез и нормобарическая гипоксия. Благодаря его усилиям было создано отделение нелекарственных методов терапии, которое являлось уникальной

и востребованной в стране клиникой для лечения резистентных психозов и аффективных расстройств, а также тяжелых проявлений интолерантности к психофармакотерапии.

Александр Александрович являлся автором 153 печатных работ, в том числе 6 монографий. Под руководством А.А. Недувы были защищены 2 докторских и 9 кандидатских диссертаций. Ученики Александра Александровича являются успешными профессионалами, сохраняющими традиции школы отдела.

Наконец, необходимо отметить, что не менее важным, а также любимым аспектом работы для Александра Александровича была врачебная практика. Мы помним его обходы отделения, которые он проводил 3 раза в неделю, быстро и точно определяя тактику ведения пациентов. Внимательный к пациентам, он умел выстраивать с ними уважительное, партнерское взаимодействие и поддерживать эти отношения в течение длительного времени. Объектом его интереса было творчество пациентов с психическими расстройствами. Через объекты творчества он пытался анализировать состояние пациента, в частности, выявить связи между отдельными клиническими феноменами и авторскими живописными образами и стилями. Неслучайно его книга, выпущенная в последнее десятилетие жизни, была посвящена именно творчеству пациентов.

После переезда в другую страну в 1999 году Александр Александрович активно поддерживал связи с коллегами в России, продолжал научную деятельность, работал в качестве практикующего врача-психиатра. За этот период времени им было опубликовано две монографии: «Ностальгия (психология, психопатология, лечение)» в 2006 году и «Творчество душевнобольных» в 2015 году. Он являлся научным руководителем исследований по терапии резистентной шизофрении и по изучению биомаркеров развития злокачественного нейролептического синдрома, проводимых совместно Московским НИИ психиатрии и Институтом Вейцмана (Израиль). Свои регулярные приезды в Россию Александр Александрович специально планировал так, чтобы они совпадали по времени с научными мероприятиями и встречами с коллегами в Москве. Последняя наша встреча с ним состоялась совсем недавно, 25 сентября 2024 года, на юбилейной конференции, посвященной 100-летию со дня рождения профессора Г.Я. Авруцкого, на которой он выступил с большим докладом онлайн.

Коллеги, друзья и ученики запомнят Александра Александровича как чуткого, внимательного и отзывчивого человека, всегда готового прийти на помощь. Он был доброжелательным и деликатным, высоко эрудированным и образованным человеком. До последних дней мы были свидетелями его острого ума и тонкого чувства юмора.

*Уход из жизни **Александра Александровича Недувы** — тяжелая и невосполнимая утрата для отечественной психиатрии.*