

СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

Current Therapy of Mental Disorders

ISSN 2306-4137

Sovremennaya terapiya psicheskikh rasstroystv / Sovrem. ter. psih. rasstroystv

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 1/2026

Главный редактор **Мосолов С.Н.**,
заслуженный деятель науки РФ, профессор

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

EDITORIAL BOARD

Аведисова А.С. (Москва)	Avedisova A.S. (Moscow)
Александровский Ю.А. (Москва)	Alexandrovsky Yu.A. (Moscow)
Алтынбеков С.А. (Казахстан)	Altynbekov S.A. (Kazakhstan)
Ангст Ж. (Швейцария)	Angst J. (Switzerland)
Барденштейн Л.М. (Москва)	Bardenstein L.M. (Moscow)
Биттер И. (Венгрия)	Bitter I. (Hungary)
Гаранян Н.Г. (Москва)	Garanyan N.G. (Moscow)
Городец Л.Н. (Москва)	Gorobets L.N. (Moscow)
Грюнзе Х. (Германия)	Grunze H. (Germany)
Звартау Э.Э. (Санкт-Петербург)	Zvartau E.E. (St. Petersburg)
Иванов М.В. (Санкт-Петербург)	Ivanov M.V. (St. Petersburg)
Казаковцев Б.А. (Москва)	Kazakovtsev B.A. (Moscow)
Кибитов А.О. (Москва)	Kibitov A.O. (Moscow)
Кирилочев О.О. (Астрахань)	Kirilochev O.O. (Astrakhan)
Краснов В.Н. (Москва)	Krasnov V.N. (Moscow)
Крок М.-А. (Франция)	Crocq M.-A. (France)
Крупницкий Е.М. (Санкт-Петербург)	Krupitsky E.M. (St. Petersburg)
Мазо Г.Э. (Санкт-Петербург)	Mazo G.E. (St. Petersburg)
Малин Д.И. (Москва)	Malin D.I. (Moscow)
Незнанов Н.Г. (Санкт-Петербург)	Meznanov N.G. (St. Petersburg)
Петрова Н.Н. (Санкт-Петербург)	Petrova N.N. (St. Petersburg)
Полюровский М. (Израиль)	Polyurovsky M. (Israel)
Скрябин В.Ю. (Москва)	Skryabin V.Yu. (Moscow)
Солдаткин В.А. (Ростов-на-Дону)	Soldatkin V.A. (Rostov-Don)
Усов Г.М. (Омск)	Usov G.M. (Omsk)
Холмогорова А.Б. (Москва)	Kholmogorova A.B. (Moscow)
Цукарзи Э.Э. (Москва)	Tsukarzi E.E. (Moscow)
Шамрей В.К. (Санкт-Петербург)	Shamrey V.K. (St. Petersburg)

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.

Учредитель: Мосолов С.Н.

Адрес для корреспонденции:
107076, Москва, ул. Потешная, д. 3
Московский НИИ психиатрии
проф. Мосолову С.Н.
Сайт: <https://ctmd.psypharma.ru>

Журнал входит во 2-й квартал рекомендованного ВАК РФ
перечня изданий для публикации материалов диссертаций,
«Белый список» научных журналов, 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 Мосолова Екатерина Сергеевна
Давыдовская улица, 4, к. 2, Москва, 121352

Дизайн/верстка **Королева С.И.**

Корректор: **Серебрякова С.А.**

Тираж 5000 экз. Заказ № 229

Отпечатано в ООО «Типография А1»

117105 Москва, Варшавское шоссе 28А, 4 этаж, офис № 414

СОДЕРЖАНИЕ/CONTENTS

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ORIGINAL RESEARCH

Влияние продолжительности
заболевания и профиля
антипсихотической терапии
на зрительное восприятие
у пациентов с шизофренией

Галкин С.А., Петкун Д.А., Агарков А.А.,
Федоренко О.Ю., Корнетова Е.Г. 2

Взаимосвязь когнитивных
и психоэмоциональных нарушений
у пациентов с хронической
сердечной недостаточностью

Аксенова Ю.О., Морозова М.А.,
Жилов И.В., Осмоловская Ю.Ф.,
Бениашвили А.Г., Рупчев Г.Е.,
Галич А.А., Терещенко С.Н. 10

Кардиоваскулярная
безопасность рисперидона:
зонтичный обзор систематических
обзоров и метаанализов

Скрябин В.Ю., Соколова С.И.,
Сычев Д.А. 17

The Influence of Disease Duration
and Type of Antipsychotic Therapy
on Visual Perception in Patients
with Schizophrenia

Galkin S.A., Petkun D.A., Agarkov A.A.,
Fedorenko O.Yu., Kornetova E.G. 2

The Relationship between Cognitive
and Psychoemotional Disorders
in Patients with Chronic Heart
Failure

Aksenova Yu.O., Morozova M.A.,
Zhirov I.V., Osmolovskaya Yu.F.,
Beniashvili A.G., Rupchev G.E.,
Galich A.A., Tereshchenko S.N. 10

Cardiovascular Safety
of Risperidone: An Umbrella Review
of Systematic Reviews
and Meta-Analyses

Skryabin V.Yu., Sokolova S.I.,
Sychev D.A. 17

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

LITERATURE REVIEWS

Роль кишечного микробиома
в формировании терапевтически
резистентной депрессии
(нарративный обзор)

Попов М.Ю. 26

Стратегии профилактики
и лечения психических расстройств
у больных нейрофиброматозом
1-го типа

Мустафин Р.Н., Галиева Э.А. 36

Гематологические побочные
эффекты антипсихотических
препаратов

Лисина Е.Г., Голеньков А.В. 44

Фармакогенетические аспекты
применения комбинации
карипразина и клоzapина
у пациентов с терапевтически
резистентной шизофренией

Кидяева А.В., Шумилова А.С.,
Насырова Р.Ф. 57

The Role of the Gut Microbiome
in the Development of Treatment-
Resistant Depression (A Narrative
Review)

Popov M.Yu. 26

Strategies for the Prevention
and Treatment of Mental Disorders
in Patients with Neurofibromatosis
Type 1

Mustafin R.N., Galieva E.A. 36

Hematological Adverse Effects
of Antipsychotic Therapy

Lisina E.G., Golenkov A.V. 44

Pharmacogenetic Aspects
of the Use of a Combination
of Cariprazine and Clozapine
in Patients with Treatment-
Resistant Schizophrenia

Kidyeva A.V., Shumilova A.S.,
Nasyrova R.F. 57

Влияние продолжительности заболевания и профиля антипсихотической терапии на зрительное восприятие у пациентов с шизофренией

С.А. Галкин, Д.А. Петкун, А.А. Агарков, О.Ю. Федоренко, Е.Г. Корнетова

Научно-исследовательский институт психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук, Томск, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Понимание того, как антипсихотики и длительность заболевания влияют на зрительные функции при шизофрении, имеет как фундаментальное, так и практическое значение, что может быть полезно в качестве вспомогательного диагностического инструмента при оценке эффективности и безопасности терапии.

Цель исследования — изучить особенности функционирования зрительной системы у пациентов с шизофренией в зависимости от длительности заболевания и профиля антипсихотической терапии.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 30 здоровых лиц и 56 пациентов с шизофренией. Для оценки зрительного восприятия применялась компьютерная визоконтрастометрия методом адаптивной лестничной процедуры. Контрастная чувствительность измерялась для пространственных частот 0,4, 1, 3, 6 и 10 цикл/град.

Результаты. При длительности заболевания менее 5 лет дефицит контрастной чувствительности отмечался у пациентов независимо от профиля принимаемой фармакотерапии в диапазоне низких ($p = 0,044$ и $p = 0,049$) и средних ($p = 0,028$ и $p = 0,031$) пространственных частот. В случае длительности заболевания 5–9 лет на фоне комбинированной терапии выявлен дефицит контрастной чувствительности только в диапазоне средних ($p = 0,014$) пространственных частот. В группе пациентов, принимавших атипичные антипсихотики, — в диапазоне низких ($p = 0,031$) и средних ($p = 0,034$) пространственных частот. При длительности заболевания более 10 лет на фоне комбинированной терапии обнаружен дефицит контрастной чувствительности в диапазоне средних ($p = 0,012$) и высоких ($p = 0,034$) пространственных частот, тогда как в группе пациентов, принимавших только атипичные антипсихотики, дефицит контрастной чувствительности сохранялся в диапазоне низких ($p = 0,029$) и средних ($p = 0,019$) пространственных частот и в целом оставался стабильным.

Заключение. Предполагается, что с увеличением длительности заболевания прием атипичных антипсихотиков не оказывает существенного влияния на показатели контрастной чувствительности, особенно в диапазоне высоких пространственных частот. Назначение же комбинированной терапии на ранних этапах заболевания может способствовать улучшению функционирования магноцеллюлярной системы, однако при длительности заболевания более 10 лет в качестве побочных эффектов данной терапии возможно нарушение функционирования парвоцеллюлярной системы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: шизофрения, контрастная чувствительность, магноцеллюлярная система, парвоцеллюлярная система, продолжительность заболевания, антипсихотики

КОНТАКТЫ: Галкин Станислав Алексеевич, s01091994@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-7709-3917
Петкун Дмитрий Александрович, substantia_p@mail.ru, ORCID: 0009-0008-1878-5084
Агарков Алексей Александрович, alagarkov@gmail.com, ORCID: 0000-0001-7350-3360
Федоренко Ольга Юрьевна, f_o_y@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9565-6314
Корнетова Елена Георгиевна, ekornetova@outlook.com, ORCID: 0000-0002-5179-9727

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Галкин С.А., Петкун Д.А., Агарков А.А., Федоренко О.Ю., Корнетова Е.Г. Влияние продолжительности заболевания и профиля антипсихотической терапии на зрительное восприятие у пациентов с шизофренией // Современная терапия психических расстройств. — 2026. — № 1. — С. 2–9. — DOI: 10.48612/psyph/9h5b-9zpk-ha1x

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ФИНАНСИРОВАНИЕ: Исследование проведено в рамках выполнения гранта Российского научного фонда № 25-75-00032 «Роль парвоцеллюлярной и магноцеллюлярной нейронных систем в клиническом полиморфизме шизофрении, формировании нейрокогнитивного дефицита и ответе на антипсихотическую терапию».

The Influence of Disease Duration and Type of Antipsychotic Therapy on Visual Perception in Patients with Schizophrenia

S.A. Galkin, D.A. Petkun, A.A. Agarkov, O.Yu. Fedorenko, E.G. Kornetova

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

SUMMARY

Relevance. Understanding how antipsychotics and illness duration affect visual function in schizophrenia is of both fundamental and practical importance, and may be useful as an auxiliary diagnostic tool in assessing the efficacy and safety of therapy.

Aim — to examine the functional characteristics of the visual system in patients with schizophrenia depending on illness duration and type of antipsychotic therapy.

Materials and methods. The study involved 30 healthy individuals and 56 patients with schizophrenia. Computerized visuocontrast measurements using the adaptive staircase procedure were used to assess visual perception. Contrast sensitivity was measured for spatial frequencies of 0.4, 1, 3, 6, and 10 cycles per degree.

Results. With a disease duration of less than 5 years, contrast sensitivity deficiency was observed in patients regardless of the type of drug therapy received in the range of low ($p = 0.044$ and $p = 0.049$) and medium ($p = 0.028$ and $p = 0.031$) spatial frequencies. In the case of a disease duration of 5–9 years, against the background of combination therapy, contrast sensitivity deficiency was revealed only in the range of medium ($p = 0.014$) spatial frequencies. In the group of patients taking atypical antipsychotics — in the range of low ($p = 0.031$) and medium ($p = 0.034$) spatial frequencies. With a disease duration of more than 10 years, against the background of combination therapy, contrast sensitivity deficiency was found in the range of medium ($p = 0.012$) and high ($p = 0.034$) spatial frequencies. In the group of patients receiving only atypical antipsychotics, contrast sensitivity deficits persisted in the low ($p = 0.029$) and mid ($p = 0.019$) spatial frequency ranges and remained generally stable.

Conclusion. It is suggested that with increasing disease duration, the use of atypical antipsychotics does not significantly affect contrast sensitivity parameters, particularly in the high spatial frequency range. Combination therapy early in the disease may improve magnocellular system function. However, with disease duration exceeding 10 years, parvocellular system dysfunction may be a side effect of this therapy.

KEYWORDS: schizophrenia, contrast sensitivity, magnocellular system, parvocellular system, disease duration, antipsychotics

CONTACTS: Galkin Stanislav Alekseevich, s01091994@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-7709-3917

Petkun Dmitry Alexandrovich, substantia_p@mail.ru, ORCID: 0009-0008-1878-5084

Agarkov Alexey Alexandrovich, alagarkov@gmail.com, ORCID: 0000-0001-7350-3360

Fedorenko Olga Yurevna, f_o_y@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9565-6314

Kornetova Elena Georgievna, ekornetova@outlook.com, ORCID: 0000-0002-5179-9727

CITATION: Galkin S.A., Petkun D.A., Agarkov A.A., Fedorenko O.Yu., Kornetova E.G. The influence of disease duration and type of antipsychotic therapy on visual perception in patients with schizophrenia // *Sovrem. ter. psih. rasstrojstv* [Current Therapy of Mental Disorders]. — 2026. — No. 1. — Pp. 2–9. — DOI: 10.48612/psyph/9h5b-9zpk-ha1x [in Russian].

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

FUNDING: The study was conducted within the framework of the Russian Science Foundation grant No. 25-75-00032 "The role of the parvocellular and magnocellular neural systems in the clinical polymorphism of schizophrenia, the formation of neurocognitive deficit and the response to antipsychotic therapy".

Введение

Шизофрения представляет собой социально значимое расстройство, характеризующееся грубыми нарушениями в области когнитивных процессов [1, 2], восприятия и интерпретации окружающей среды [3, 4]. Особое внимание в исследованиях уделяют особенностям обработки визуальной информации, которая играет ключевую роль в процессе познания мира [5]. Объективная оценка функционирования зрительной системы стала возможна благодаря разработке неинвазивных методов исследования. Однако, несмотря на имеющиеся научные работы, влияние продолжительности заболевания и антипсихотической терапии на зрительные функции при шизофрении до сих пор вызывает дискуссии, оставаясь актуальным направлением исследований в психиатрии.

Одним из ключевых факторов зрительного восприятия служит контраст. Минимальный уровень контраста, необходимый для различения объекта, называется порогом контраста, а обратная ему величина — контрастной чувствительностью, которая тем выше, чем ниже порог. Способность различать контрасты в разных диапазонах пространственных и временных частот напрямую зависит от работы двух параллельных путей обработки информации в зрительной системе: парвоцеллюлярного (Р-система) и магноцеллюлярного (М-система). М-система

в основном отвечает за обработку сигналов с низкой пространственной частотой, в то время как Р-система специализируется на обработке сигналов с более высокой пространственной частотой. Эти функциональные различия обеспечивают эффективное восприятие и распознавание различных элементов визуальной среды [6, 7].

Результаты исследований, посвященных изучению влияния антипсихотиков на зрительные функции у пациентов с шизофренией, часто демонстрируют противоречивость и неоднозначность выводов. Именно это обстоятельство послужило стимулом к проведению более глубоких и всесторонних исследований, которые получили развитие в последние годы [6–9]. Так, в одном из исследований было выявлено, что пациенты, принимавшие типичные антипсихотики, демонстрировали более выраженное снижение контрастной чувствительности в широком диапазоне частот (0,2–20 цикл/град) по сравнению с пациентами, принимавшими атипичные антипсихотики [6]. При этом различий в когнитивных показателях между группами практически не наблюдалось. Тем не менее авторы не учитывали продолжительность заболевания в исследуемой выборке, что могло повлиять на полученные результаты.

Также стоит обратить внимание на ряд исследований И.И. Шошиной и соавторов, в которых были оценены зрительные функции у пациентов

с шизофренией при терапии атипичными и типичными антипсихотиками [7], а также с учетом длительности заболевания [8]. В данных работах предъявлялись стимулы в виде решеток Габора с пространственными частотами 0,4, 3,6 и 17,9 цикл/град. Соответственно, было обнаружено, что только пациенты с длительностью заболевания более 10 лет отличались снижением контрастной чувствительности во всем исследуемом диапазоне пространственных частот относительно здоровой группы контроля. При этом тип принимаемого антипсихотика оказывал влияние на различия показателей контрастной чувствительности лишь в случае продолжительности заболевания менее 10 лет: у пациентов, принимавших атипичные антипсихотики, отмечалось значимое снижение контрастной чувствительности при обработке стимулов только со средней пространственной частотой (3,6 цикл/град); тогда как в группе пациентов на типичных антипсихотиках — во всем диапазоне.

В схожем по дизайну исследовании [9] авторы отмечают, что только у пациентов с длительностью заболевания более 5 лет наблюдается значимое снижение контрастной чувствительности по сравнению с нормой. При учете совокупного эффекта длительности заболевания и типа принимаемого антипсихотика наиболее выраженный дефицит контрастной чувствительности отмечался у пациентов, принимавших типичные антипсихотики, с продолжительностью заболевания более 10 лет.

Понимание того, как антипсихотики и длительность заболевания влияют на зрительные функции при шизофрении, имеет как фундаментальное, так и практическое значение, что может быть полезно в качестве вспомогательного диагностического инструмента при оценке эффективности и безопасности терапии. Основа терапии шизофрении — применение антипсихотиков, обладающих доказанной эффективностью, действие которых связано с общепринятым патофизиологическим механизмом. Тем не менее данная группа психотропных препаратов сопровождается широким спектром нежелательных явлений, таких как поздняя дискинезия [10], паркинсонизм и акатизия [11], метаболические нарушения [12, 13] и иные соматические осложнения [14, 15]. Несмотря на появление на фармацевтическом рынке препаратов нового поколения из группы атипичных антипсихотиков, обладающих существенно более благоприятным профилем безопасности [16], остается актуальным использование препаратов предыдущих поколений. В связи с этим в клинической практике нередко применяют комбинированный подход, используя одновременно типичные и атипичные антипсихотики, что позволяет улучшить качество лечения, сократить его продолжительность и снизить затраты на терапию [17, 18]. Однако в доступной литературе нам не удалось найти информацию о влиянии комбинированной терапии на зрительные функции у больных шизофренией.

Цель исследования заключалась в изучении особенностей функционирования зрительной системы у пациентов с шизофренией в зависимости от длительности заболевания и профиля антипсихотической терапии.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 30 здоровых лиц (возраст 34 [26; 44] года) и 56 пациентов с шизофренией — F20 по критериям МКБ-10 (возраст 35 [27; 41] лет). Набор пациентов осуществлялся на базе клиники Научно-исследовательского института психического здоровья г. Томска. Критериями исключения для пациентов с шизофренией были: возраст менее 18 лет или более 55 лет; коморбидные психические расстройства; отягощенный неврологический анамнез; умственная отсталость; деменция; соматические расстройства в стадии обострения; злоупотребление алкоголем или психоактивными веществами (за исключением табакокурения, часто встречающегося среди пациентов с шизофренией в российской популяции); наличие офтальмологических заболеваний.

Все пациенты, включенные в исследование, получали базисную психофармакотерапию и были разделены на две группы в зависимости от профиля получаемого лечения. Так, в первую группу вошли 34 пациента, получавших терапию препаратами из группы атипичных антипсихотиков (арипипразол ($n = 10$), брекспипразол ($n = 8$), кветиапин ($n = 5$), рисперидон ($n = 5$), клозапин ($n = 4$), оланзапин ($n = 2$)), общая антипсихотическая нагрузка в перерасчете на хлорпромазиновый эквивалент (CPZeq) составила 366 [200; 500] мг/сут. Во вторую группу вошли 22 пациента, получавшие комбинированную терапию (типичный + атипичный антипсихотик: рисперидон ($n = 7$), клозапин ($n = 5$), арипипразол ($n = 4$), кветиапин ($n = 3$), брекспипразол ($n = 3$)), CPZeq — 450 [317; 638] мг/сут. Объективная оценка тяжести клинико-психопатологической симптоматики пациентов выполнена с использованием шкалы позитивных и негативных синдромов (*англ.* Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) [19].

В качестве контрольной группы были отобраны здоровые участники. Согласно структурированному клиническому интервью, у них отсутствовали какие-либо психические расстройства. Критерии исключения для группы контроля были следующие: возраст менее 18 лет или более 55 лет; наличие в анамнезе неврологических расстройств, тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний; черепно-мозговые травмы; офтальмологические заболевания; злоупотребление алкоголем или психоактивными веществами; прием лекарственных препаратов, которые могут влиять на зрительные и когнитивные функции (например, бензодиазепины).

Для оценки зрительного восприятия применяли компьютерную визоконтрастометрию [20]. Во время исследования все участники находились в затемненной комнате, положение головы фиксировалось с помощью офтальмологического лобно-подбородочного упора, что гарантировало неизменное положение относительно экрана монитора. Измерения регистрировали с помощью бинокулярного зрения на расстоянии 150 см от монитора компьютера (дисплей «23.6», 1024 600 пикселей, 60 Гц). Контрастную чувствительность измеряли для пространственных частот 0,4, 1, 3, 6 и 10 цикл/град. Перед началом исследования участникам были предоставлены подробные инструкции. В ходе эксперимента в качестве

визуальных стимулов применяли элементы Габора — специализированные решетки, состоящие из чередующихся черных и белых полос, наложенных на фон с аддитивным белым шумом. Интенсивность контраста стимулов постепенно снижали (адаптивная лестница), чтобы оценить порог зрительного восприятия испытуемых. Использовали метод принудительного выбора из двух альтернатив. Задача участников заключалась в том, чтобы определить, отображается ли решетка слева или справа от центра экрана: нажатие левой кнопки означало обнаружение решетки слева, а правой кнопки — справа.

Результаты подвергали статистическому анализу с применением программы Statistica 12. Категориальные (качественные) переменные представлены в виде абсолютных значений и долей — n (%). Для описания переменных с непрерывным распределением использовали медиану, нижний и верхний квартили — $Me [Q_1; Q_3]$. С целью проверки соответствия распределения нормальному закону был применен критерий Шапиро — Уилка. Поскольку гипотеза о нормальности распределения была отвергнута, для последующего анализа применяли непараметрические методы. Для оценки значимости различий использовали критерий χ^2 , критерий Манна — Уитни и критерий Краскела — Уоллиса. Для проверки наличия взаимосвязи между исследуемыми переменными применяли корреляционный анализ Спирмена. Уровень статистической значимости в исследовании был установлен на уровне $p < 0,05$.

Настоящее исследование проводилось в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации и было одобрено локальным этическим комитетом при НИИ психического здоровья (протокол № 187 от 10.10.2025). От всех участников было получено письменное информированное согласие.

Результаты

Характеристика выборки представлена в табл. 1. Пациенты и здоровая группа контроля статистически значимо не различались по возрасту ($p = 0,887$), а также соотношению мужчин и женщин ($p = 0,882$). Продолжительность заболевания у пациентов с шизофренией составила 10 [4; 16] лет.

При сопоставлении показателей контрастной чувствительности в общей группе пациентов с шизофренией и контроля были обнаружены статистически значимые ($p < 0,05$) различия для всех пространственных частот (рис. 1).

С учетом продолжительности заболевания пациентов с шизофренией были обнаружены статистически значимые различия контрастной чувствительности на частоте 3 цикл/град ($p = 0,030$), 6 цикл/град ($p = 0,041$) и 10 цикл/град ($p = 0,031$). Характер полученных кривых отличался рядом особенностей (рис. 2).

При апостериорном сравнении групп наиболее выраженное снижение контрастной чувствительности в диапазоне низких (0,4–1,0 цикл/град) пространственных частот было обнаружено у пациентов с длительностью заболевания менее 5 лет ($p = 0,042$), тогда как наиболее выраженный дефицит контрастной чувствительности в диапазоне высоких (10 цикл/град)

Таблица 1. Характеристика участников

Table 1. Characteristics of participants

Переменная	Контроль ($n = 30$)	Пациенты ($n = 56$)
Пол, n (%)		
мужской	19 (63,3)	36 (64,3)
женский	11 (36,7)	20 (35,7)
Возраст, $Me [Q_1; Q_3]$	34 [26; 44]	35 [27; 41]
Возраст манифестации шизофрении, $Me [Q_1; Q_3]$	—	21 [17; 27]
Продолжительность заболевания, n (%)		
< 5 лет	—	15 (26,8)
6–9 лет	—	12 (21,4)
> 10 лет	—	29 (51,8)
PANSS, $Me [Q_1; Q_3]$:		
позитивные симптомы	—	17 [14; 21]
негативные симптомы	—	23 [21; 26]
общие симптомы	—	47 [43; 53]
общий балл	—	89 [81; 98]
Общая антипсихотическая нагрузка (мг/сут), $Me [Q_1; Q_3]$	—	400 [200; 582]

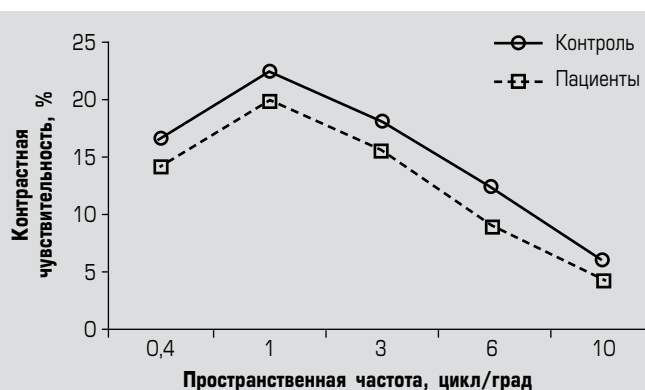


Рисунок 1. Кривые контрастной чувствительности в группе контроля и пациентов с шизофренией

Figure 1. Contrast sensitivity curves in the control group and patients with schizophrenia

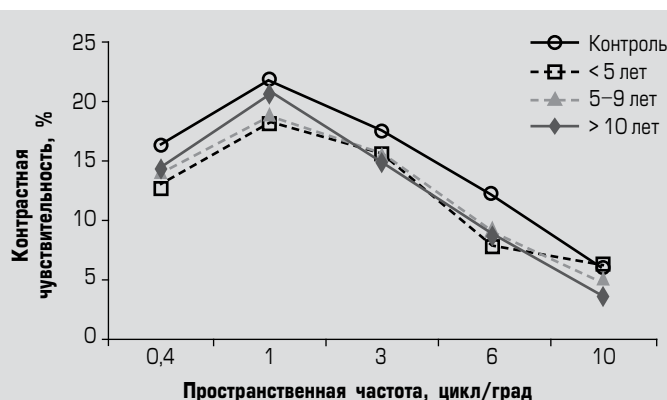


Рисунок 2. Кривые контрастной чувствительности в группе контроля и пациентов с шизофренией, классифицированных по длительности заболевания

Figure 2. Contrast sensitivity curves in the control group and patients with schizophrenia, classified by disease duration

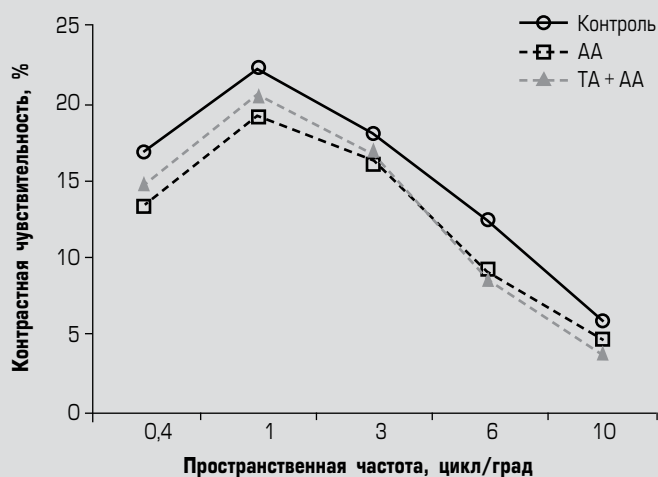


Рисунок 3. Кривые контрастной чувствительности в группе контроля и пациентов с шизофренией, классифицированных по профилю принимаемой фармакотерапии

Примечание. AA — атипичный антипсихотик, TA — типичный антипсихотик

Figure 3. Contrast sensitivity curves in the control group and patients with schizophrenia classified by the type of drug therapy received

Note. AA — atypical antipsychotic, TA — typical antipsychotic

пространственных частот был характерен для пациентов с длительностью заболевания более 10 лет ($p = 0,003$). Пациенты с длительностью заболевания 5–9 лет занимали промежуточное положение.

Кривые контрастной чувствительности с учетом профиля принимаемой терапии представлены на рис. 3.

Статистически значимые различия контрастной чувствительности были получены на частоте 1 цикл/град ($p = 0,004$), 3 цикл/град ($p = 0,003$), 6 цикл/град ($p = 0,021$) и 10 цикл/град ($p = 0,046$). Согласно результатам апостериорного сравнения, пациенты, получающие терапию препаратами только из группы атипичных антипсихотиков, демонстрировали наиболее выраженное снижение контрастной чувствительности в диапазоне низких пространственных частот ($p = 0,029$). В случае комбинированной терапии (типичный + атипичный антипсихотик) отмечались самые низкие показатели в диапазоне высоких пространственных частот ($p = 0,041$).

Кривые контрастной чувствительности у пациентов с шизофренией, разделенных на кластеры по длительности заболевания и профилю принимаемой фармакотерапии, представлены на рис. 4.

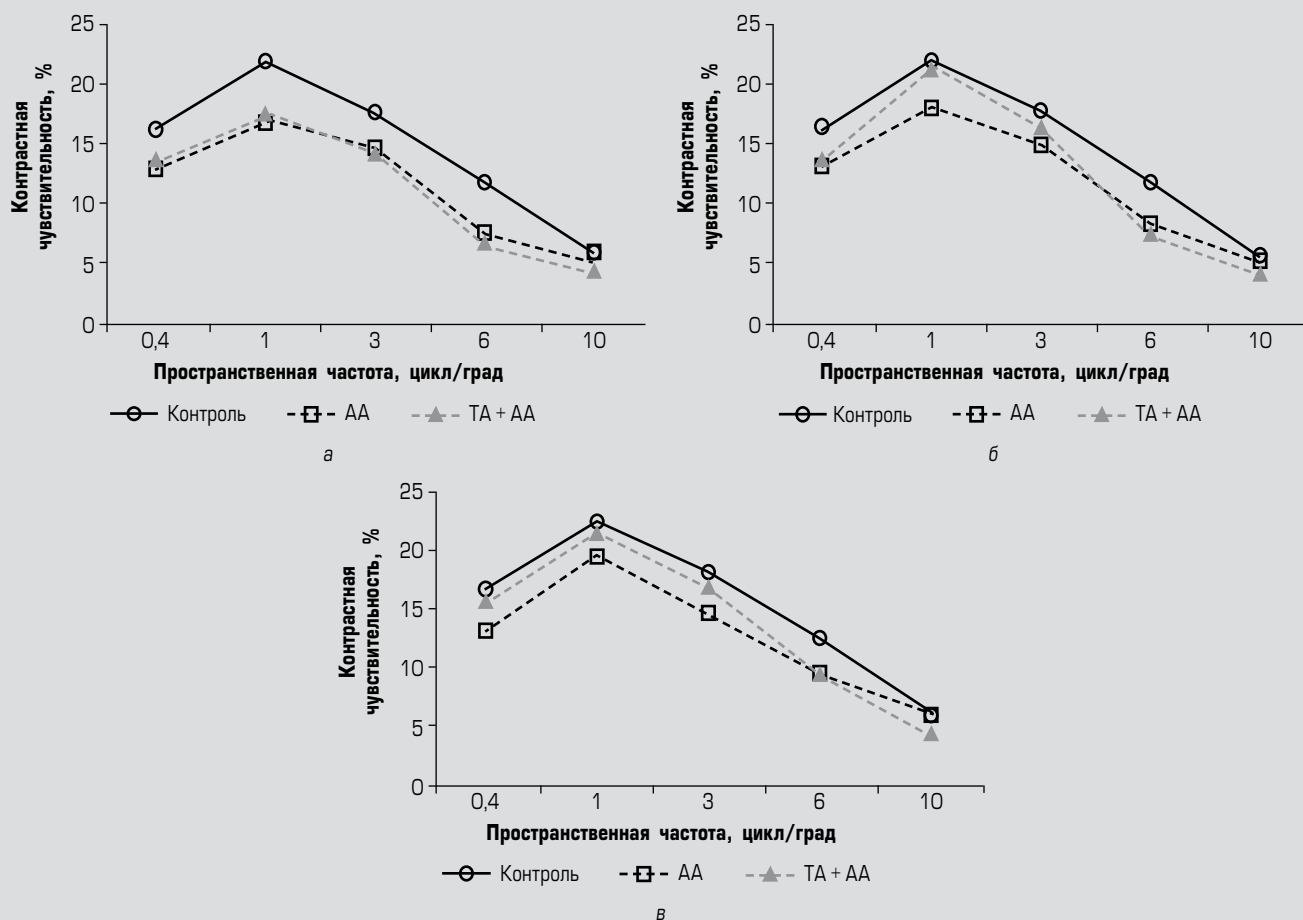


Рисунок 4. Кривые контрастной чувствительности в группе контроля и пациентов с шизофренией, классифицированных по профилю принимаемой фармакотерапии с длительностью заболевания: а — менее 5 лет; б — 5–9 лет; в — более 10 лет

Figure 4. Contrast sensitivity curves in the control group and patients with schizophrenia, classified by the type of pharmacotherapy received with disease duration: а — less than 5 years; б — 5–9 years; в — more than 10 years

Сравнительный анализ данных показал, что при длительности заболевания менее 5 лет дефицит контрастной чувствительности отмечался у пациентов независимо от профиля принимаемой фармакотерапии в диапазоне низких ($p = 0,044$ и $p = 0,049$) и средних ($p = 0,028$ и $p = 0,031$) пространственных частот.

В случае длительности заболевания 5–9 лет на фоне комбинированной терапии выявлен дефицит контрастной чувствительности только в диапазоне средних ($p = 0,014$) пространственных частот. В группе пациентов, принимавших только атипичные антипсихотики, — в диапазоне низких ($p = 0,031$) и средних ($p = 0,034$) пространственных частот.

При длительности заболевания более 10 лет на фоне комбинированной терапии обнаружен дефицит контрастной чувствительности в диапазоне средних ($p = 0,012$) и высоких ($p = 0,034$) пространственных частот, тогда как в группе пациентов, принимавших только атипичные антипсихотики, дефицит контрастной чувствительности сохранялся в диапазоне низких ($p = 0,029$) и средних ($p = 0,019$) пространственных частот, и в целом оставался стабильным.

Для оценки взаимосвязей между социально-демографическими характеристиками и показателями контрастной чувствительности был проведен корреляционный анализ. В контрольной группе здоровых лиц не было обнаружено значимых взаимосвязей ни с одной переменной ($p > 0,05$). В группе пациентов с шизофренией также не было обнаружено значимых корреляций показателей визоконтрастометрии с полом ($p > 0,05$) или возрастом ($p > 0,05$).

Обсуждение

В настоящем исследовании исследовано влияние длительности заболевания и профиля принимаемой фармакотерапии на контрастную чувствительность у пациентов с шизофренией. Полученные результаты подтвердили имеющиеся в научной литературе данные, свидетельствующие о нарушениях зрительного восприятия при шизофрении [6–9, 21, 22]. Установлено, что у пациентов с шизофренией показатели контрастной чувствительности значительно ниже по сравнению со здоровыми участниками контрольной группы, причем снижение наблюдалось во всем диапазоне пространственных частот. Новым аспектом представленного исследования стало изучение показателей контрастной чувствительности у пациентов на фоне комбинированной терапии (типичный + атипичный антипсихотик) и терапии только атипичными антипсихотиками. Другим важным аспектом исследования стало применение подхода, позволившего выявить совместное влияние профиля вышеуказанной фармакотерапии и длительности течения заболевания на показатели зрительного восприятия, что привело к получению новых данных.

Поиск взаимосвязей между шизофренией и особенностями зрительного восприятия не исключает важности понимания роли типа принимаемого антипсихотика и длительности заболевания. Изменения функционирования зрительных путей, обусловленные длительным приемом антипсихотиков, могут приво-

дить к нарушениям обработки зрительной информации в коре головного мозга, тем самым ухудшая контрастную чувствительность. Полученные нами результаты показывают разный характер изменений функционирования М- и Р-систем в зависимости от длительности заболевания и приема фармакотерапии. Так, в период до 5 лет заболевания, который условно считается острым периодом, наблюдалось прежде всего снижение контрастной чувствительности в диапазоне низких пространственных частот, к восприятию которых специфична М-система. Однако после 10 лет заболевания показатели контрастной чувствительности становились значимо хуже в диапазоне высоких пространственных частот, к восприятию которых специфична Р-система, а функционирование М-системы «улучшалось». Напротив, пациенты на фоне комбинированной терапии отличались более выраженным нарушением функционирования Р-системы, тогда как пациенты, получающие терапию только атипичными антипсихотиками, — М-системы.

Отметим, что на сегодняшний день точный механизм побочных эффектов антипсихотиков и их связь с длительностью заболевания до конца не изучены. Например, применение разнообразных лекарственных препаратов сильно влияло на результаты и служило искажающим фактором в ряде ранее проведенных исследований [23–26]. Такие случаи нередко приводили к затруднениям в интерпретации полученных данных и могли снижать точность выводов, что подчеркивает важность детального учета этого аспекта в научных работах. Большинство используемых пациентами атипичных антипсихотиков относились к группе дибензодиазепина, для которых характерен схожий механизм действия. Однако отсутствие контрольной группы пациентов, не принимавших антипсихотики, накладывает определенные ограничения на интерпретацию полученных данных. Следовательно, полученные результаты следует оценивать с учетом этой важной методологической особенности.

В данном исследовании также изучено совместное влияние профиля принимаемой фармакотерапии и длительности заболевания на зрительное восприятие у пациентов с шизофренией. Полученные нами результаты показали, что независимо от профиля принимаемых антипсихотиков дефицит контрастной чувствительности в диапазоне низких и средних пространственных частот наблюдается уже в ранний период заболевания (до 5 лет). Однако уже после 5 лет заболевания в группе пациентов на фоне комбинированной терапии дефицит контрастной чувствительности сохранялся только в диапазоне средних частот, но намечалась тенденция к «ухудшению» контрастной чувствительности в диапазоне высоких пространственных частот, что достигло статистической значимости после 10 лет заболевания. Последнее согласуется с результатами проведенных ранее исследований [6–9]. В группе пациентов, принимавших только атипичные антипсихотики, подобных изменений обнаружено не было: независимо от длительности заболевания сохранялся дефицит контрастной чувствительности в диапазоне низких и средних пространственных частот.

При оценке полученных данных следует принять во внимание определенные ограничения. Ключевым ограничением исследования служит отсутствие лекарственно-наивной группы пациентов в первый эпизод заболевания. Включение такой группы позволило бы однозначно разделить вклад патологического процесса (самой шизофрении) и побочных эффектов лечения в выявленный дефицит контрастной чувствительности. Примененный в работе подход позволил выявить различия между группами пациентов с разной длительностью заболевания («срез»). Однако поперечный (кросс-секционный) дизайн исследования не дает возможности проследить истинную динамику изменений контрастной чувствительности у одних и тех же пациентов по мере увеличения длительности болезни. Только лонгитюдное исследование могло бы подтвердить, является ли это индивидуальной траекторией развития нарушений или следствием межгрупповых различий. Наконец, одним из ограничений исследования служит отсутствие контроля за рядом метаболических и поведенческих факторов, которые могут оказывать независимое влияние на зрительную систему [18]. В частности, в работе не учитывались такие переменные, как статус табакокурения, индекс массы тела (ИМТ), а также уровни глюкозы и липидов в крови. Хорошо известно, что пациенты с шизофренией имеют более высокие показатели распространенности курения и метабо-

лических нарушений, которые могут быть связаны как с образом жизни, так и с побочными эффектами антипсихотической терапии [4, 13, 27]. Эти факторы способны влиять на микроциркуляцию и нейрональные процессы в сетчатке и зрительной коре, потенциально модулируя показатели контрастной чувствительности.

Заключение

Таким образом, мы предполагаем, что с увеличением длительности заболевания прием атипичных антипсихотиков не оказывает существенного влияния на показатели контрастной чувствительности, особенно в диапазоне высоких пространственных частот. Назначение же комбинированной терапии на ранних этапах заболевания может способствовать улучшению функционирования М-системы, однако при длительности заболевания более 10 лет в качестве побочных эффектов данной терапии возможно нарушение функционирования Р-системы. Результаты кросс-секционного исследования не позволяют с уверенностью подтвердить данную гипотезу, в связи с чем необходимы дальнейшие исследования, построенные по лонгитюдному принципу и включающие контрольную группу пациентов при отсутствии антипсихотической терапии, а также детальный учет дозировок препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- McCutcheon R.A., Keefe R., McGuire P.K. Cognitive impairment in schizophrenia: Aetiology, pathophysiology, and treatment // *Mol Psychiatry*. – 2023. – Vol. 28. – Pp. 1902–1918. – <https://doi.org/10.1038/s41380-023-01949-9>
- Takeda T., Umehara H., Matsumoto Y. et al. Schizophrenia and cognitive dysfunction // *J Med Invest*. – 2024. – Vol. 71. – Pp. 205–209. – <https://doi.org/10.2152/jmi.71.205>
- Шизофрения. Взрослые. Клинические рекомендации. / Д.И. Малин, Н.В. Масленников, С.Н. Мосолов и др. – М.: Минздрав РФ, 2024. – 217 с.
- Корнетова Е.Г., Галкин С.А., Корнетов А.Н. и др. Фенотипы шизофрении // *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. – 2025. – № 2. – С. 15–35. – [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-2\(127\)-15-32](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-2(127)-15-32)
- Linares D., Joostens A., de la Malla C. A Systematic review and meta-analysis on contrast sensitivity in schizophrenia // *Schizophr Bull*. – 2025. – Vol. 51. – Pp. 1231–1241. – <https://doi.org/10.1093/schbul/sbae194>
- Fernandes T.P., Shaqiri A., Brand A. et al. Schizophrenia patients using atypical medication perform better in visual tasks than patients using typical medication // *Psychiatry Res*. – 2019. – Vol. 275. – Pp. 31–38. – <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.03.008>
- Шошина И.И., Шелепин Ю.Е., Семенова Н.Б., Пронин С.В. Особенности зрительного восприятия у больных шизофренией при терапии атипичными и типичными нейролептиками // *Сенсорные системы*. – 2013. – № 2. – С. 144–152.
- Шошина И.И., Шелепин Ю.Е. Контрастная чувствительность у больных шизофренией с разной длительностью заболевания // *Российский физиологический журнал имени И.М. Сеченова*. – 2013. – № 8. – С. 928–936
- Almeida N.L., Fernandes T.P., Lima E.H. et al. Combined influence of illness duration and medication type on visual sensitivity in schizophrenia // *Braz J Psychiatry*. – 2020. – Vol. 42. – Pp. 27–32. – <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2018-0331>
- Вайман Е.Э., Шнайдер Н.А., Незнанов Н.Г., Насырова Р.Ф. Антипсихотик-индуцированная тардивная дискинезия как серьезная нежелательная реакция при психофармакотерапии шизофрении // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2019. – № 4. – С. 4–13. – <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-4-4-13>
- Гончарова А.А., Корнетова Е.Г., Дубровская В.В. и др. Клинико-динамические и клинико-социальные факторы при акатизии у больных шизофренией, получающих антипсихотическую терапию // *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. – 2018. – № 3. – С. 46–51. – [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-3\(100\)-46-51](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-3(100)-46-51)
- Алфимов П.В., Рыбкин П.В., Ладыженский М.Я., Мосолов С.Н. Метаболический синдром у больных шизофренией (обзор литературы) // *Современная терапия психических расстройств*. – 2014. – № 3. – С. 8–14.
- McCutcheon R.A., Keefe R., McGuire P.K. Cognitive impairment in schizophrenia: Aetiology, pathophysiology, and treatment // *Mol Psychiatry*. – 2023. – Vol. 28. – Pp. 1902–1918. – <https://doi.org/10.1038/s41380-023-01949-9>
- Takeda T., Umehara H., Matsumoto Y. et al. Schizophrenia and cognitive dysfunction // *J Med Invest*. – 2024. – Vol. 71. – Pp. 205–209. – <https://doi.org/10.2152/jmi.71.205>
- Шизофрения. Взрослые. Клинические рекомендации. / Д.И. Малин, Н.В. Масленников, С.Н. Мосолов и др. – М.: Минздрав РФ, 2024. – 217 с.
- Kornetova E.G., Galkin S.A., Kornetov A.N. i dr. Fenotipy shizofrenii // *Sibirskij vestnik psichiatrii i narkologii*. – 2025. – № 2. – С. 15–35. – [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-2\(127\)-15-32](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-2(127)-15-32)
- Linares D., Joostens A., de la Malla C. A Systematic review and meta-analysis on contrast sensitivity in schizophrenia // *Schizophr Bull*. – 2025. – Vol. 51. – Pp. 1231–1241. – <https://doi.org/10.1093/schbul/sbae194>
- Fernandes T.P., Shaqiri A., Brand A. et al. Schizophrenia patients using atypical medication perform better in visual tasks than patients using typical medication // *Psychiatry Res*. – 2019. – Vol. 275. – Pp. 31–38. – <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.03.008>
- Shoshina I.I., Shelepin Ju.E., Semenova N.B., Pronin S.V. Osobennosti zritel'nogo vospriyatija u bol'nyh shizofrenij pri terapii atipichnymi i tipichnymi nejroleptikami // *Sensornye sistemy*. – 2013. – № 2. – С. 144–152.
- Shoshina I.I., Shelepin Ju.E. Kontrastnaja chuvstvitel'nost' u bol'nyh shizofrenij s raznoj dlitel'nost'ju zabojevanija // *Rossijskij fiziologicheskij zhurnal imeni I.M. Sechenova*. – 2013. – № 8. – С. 928–936.
- Almeida N.L., Fernandes T.P., Lima E.H. et al. Combined influence of illness duration and medication type on visual sensitivity in schizophrenia // *Braz J Psychiatry*. – 2020. – Vol. 42. – Pp. 27–32. – <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2018-0331>
- Vajman E.Je., Shnajder N.A., Neznano N.G., Nasyrova R.F. Antipsihotik-inducirovannaja tardivnaja diskinezija kak ser'eznaja nezhelatel'naja reakcija pri psihofarmakoterapii shizofrenii // *Nevrologija, nejropsihiatrija, psihosomatika*. – 2019. – № 4. – С. 4–13. – <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-4-4-13>
- Goncharova A.A., Kornetova E.G., Dubrovskaja V.V. i dr. Kliniko-dinamicheskie i kliniko-social'nye faktory pri akatizii u bol'nyh shizofrenij, poluchajushih antipsihoticheskuju terapiju // *Sibirskij vestnik psichiatrii i narkologii*. – 2018. – № 3. – С. 46–51. – [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-3\(100\)-46-51](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-3(100)-46-51)
- Alfimov P.V., Rybkin P.V., Ladyzhenskij M.Ja., Mosolov S.N. Metabolicheskij sindrom u bol'nyh shizofrenij (obzor literatury) // *Sovremennaja Terapija Psihicheskix Rasstrojstv*. – 2014. – № 3. – С. 8–14.

13. Корнетова Е.Г., Герасимова В.И., Гончарова А.А. и др. Метаболический синдром в госпитальной популяции больных шизофренией в регионе Западной Сибири // Психиатрия. – 2021. – № 4. – С. 52–60. – <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-52-60>
14. Галкин С.А., Корнетова Е.Г., Меднова И.А. и др. Распространенность и факторы риска синдрома удлинения интервала QT у пациентов с шизофренией на фоне приема антипсихотиков // Современная терапия психических расстройств. – 2024. – № 2. – С. 32–39. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.31.31.004>
15. Stroup T.S., Gray N. Management of common adverse effects of antipsychotic medications // World Psychiatry. – 2018. – Vol. 17. – Pp. 341–356. – <https://doi.org/10.1002/wps.20567>
16. Мосолов С.Н., Ялтонская П.А. Алгоритм терапии первичной негативной симптоматики при шизофрении // Современная терапия психических расстройств. – 2020. – № 2. – С. 2–10. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2020.26.17.001>
17. Гречко Т.Ю. Комбинированное использование типичных и атипичных нейролептиков для терапии психотических расстройств в условиях современного психиатрического стационара // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2007. – № 1. – С. 84–87.
18. Ortiz-Orendain J., Castiello-de Obeso S., Colunga-Lozano L.E. et al. Antipsychotic combinations for schizophrenia // Cochrane Database Syst Rev. – 2017. – Vol. 6. – CD009005. – <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009005.pub2>
19. Мосолов С.Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств. М.: Харткинг, 2001. – 238 с.
20. Шелепин Ю.Е., Колесникова Л.И., Левкович Л.Н. Визоконтрастометрия. – Л.: Наука, 1985. – 103 с.
21. Adámek P., Langová V., Horáček J. Early-stage visual perception impairment in schizophrenia, bottom-up and back again // Schizophrenia (Heidelb). – 2022. – Vol. 8. – Art. 27. – <https://doi.org/10.1038/s41537-022-00237-9>
22. Zemon V., Herrera S., Gordon J. et al. Contrast sensitivity deficits in schizophrenia: A psychophysical investigation // Eur J Neurosci. – 2021. – Vol. 53. – Pp. 1155–1170. – <https://doi.org/10.1111/ejn.15026>
23. Fernandes T., de Andrade M., Santana J.B. et al. Tobacco use decreases visual sensitivity in schizophrenia // Front Psychol. – 2018. – Vol. 9. – Art. 288. – <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.00288>
24. Linares D, Joostens A, de la Malla C. A Systematic review and meta-analysis on contrast sensitivity in schizophrenia // Schizophr Bull. – 2025. – Vol. 51. – Pp. 1231–1241. – <https://doi.org/10.1093/schbul/sbae194>
25. Fernandes T., Andrade S.M., de Andrade M. et al. Colour discrimination thresholds in type 1 bipolar disorder: A pilot study // Sci Rep. – 2017. – Vol. 7. – Art. 16405. – <https://doi.org/10.1038/s41598-017-16752-0>
26. Шошина И.И., Косикова А.В., Федорова А.С. и др. Контрастная чувствительность при шизофрении и шизотипическом расстройстве // Физиология человека. – 2025. – № 1. – С. 3–12. <https://doi.org/10.31857/S0131164625010011>
27. Озорнин А.С., Говорин Н.В., Сахаров А.В. Содержание незэстерифицированных жирных кислот и некоторых адипокинов в сыворотке крови у пациентов с первым эпизодом шизофрении и характер их изменений при антипсихотической терапии // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2024. – № 1. – С. 51–61. – [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-1\(122\)-51-61](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-1(122)-51-61)
13. Kornetova E.G., Gerasimova V.I., Goncharova A.A. i dr. Metabolicheskiy sindrom v hospital'noy populacii bol'nyh shizofreniej v regione Zapadnoj Sibiri // Psihiatrija. – 2021. – № 4. – S. 52–60. – <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-52-60>
14. Galkin S.A., Kornetova E.G., Mednova I.A. i dr. Rasprostranennost' i faktory riska sindroma udlinenija intervala QT u pacientov s shizofreniej na fone priema antipsihotikov // Sovremennaa Terapija Psihiceskih Rasstrojstv. – 2024. – № 2. – S. 32–39. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.31.31.004>
15. Stroup T.S., Gray N. Management of common adverse effects of antipsychotic medications // World Psychiatry. – 2018. – Vol. 17. – Pp. 341–356. – <https://doi.org/10.1002/wps.20567>
16. Mosolov S.N., Jaltonskaja P.A. Algoritm terapii pervichnoj negativnoj simptomatiki pri shizofrenii // Sovremennaa Terapija Psihiceskih Rasstrojstv. – 2020. – № 2. – S. 2–10. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2020.26.17.001>
17. Grechko T.Ju. Kombinirovannoe ispol'zovanie tipichnyh i atipichnyh nejroleptikov dlja terapii psihoticheskikh rasstrojstv v uslovijah sovremennogo psihiatricheskogo stacionara // Prikladnye informacionnye aspekty mediciny. – 2007. – № 1. – S. 84–87.
18. Ortiz-Orendain J., Castiello-de Obeso S., Colunga-Lozano L.E. et al. Antipsychotic combinations for schizophrenia // Cochrane Database Syst Rev. – 2017. – Vol. 6. – CD009005. – <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009005.pub2>
19. Mosolov S.N. Shkaly psichometricheskoy ocenki simptomatiki shizofrenii i koncepcija pozitivnyh i negativnyh rasstrojstv. M.: Hartking, 2001. – 238 s.
20. Shelepin Ju.E., Kolesnikova L.I., Levkovich L.N. Vizokonstrastometrija. – L.: Nauka, 1985. – 103 s.
21. Adámek P., Langová V., Horáček J. Early-stage visual perception impairment in schizophrenia, bottom-up and back again // Schizophrenia (Heidelb). – 2022. – Vol. 8. – Art. 27. – <https://doi.org/10.1038/s41537-022-00237-9>
22. Zemon V., Herrera S., Gordon J. et al. Contrast sensitivity deficits in schizophrenia: A psychophysical investigation // Eur J Neurosci. – 2021. – Vol. 53. – Pp. 1155–1170. – <https://doi.org/10.1111/ejn.15026>
23. Fernandes T., de Andrade M., Santana J.B. et al. Tobacco use decreases visual sensitivity in schizophrenia // Front Psychol. – 2018. – Vol. 9. – Art. 288. – <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.00288>
24. Linares D, Joostens A, de la Malla C. A Systematic review and meta-analysis on contrast sensitivity in schizophrenia // Schizophr Bull. – 2025. – Vol. 51. – Pp. 1231–1241. – <https://doi.org/10.1093/schbul/sbae194>
25. Fernandes T., Andrade S.M., de Andrade M. et al. Colour discrimination thresholds in type 1 bipolar disorder: A pilot study // Sci Rep. – 2017. – Vol. 7. – Art. 16405. – <https://doi.org/10.1038/s41598-017-16752-0>
26. Shoshina I.I., Kosikova A.V., Fedorova A.S. i dr. Kontrastnaja chuvstvitel'nost' pri shizofrenii i shizotipicheskom rasstrojstve // Fiziologija cheloveka. – 2025. – № 1. – S. 3–12. <https://doi.org/10.31857/S0131164625010011>
27. Ozornin A.S., Govorin N.V., Saharov A.V. Soderzhanie nejesterificirovannyh zhirnyh kislot i nekotoryh adipokinov v syvorotke krovi u pacientov s pervym jepizodom shizofrenii i harakter ih izmenenij pri antipsihoticheskoy terapii // Sibirskij vestnik psihiatrii i narkologii. – 2024. – № 1. – S. 51–61. – [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-1\(122\)-51-61](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-1(122)-51-61)

Взаимосвязь когнитивных и психоэмоциональных нарушений у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Современная терапия психических расстройств. — 2026. — № 1. — С. 10–16.
DOI: 10.48612/psyph/gh2n-b4xk-4dgv

Ю.О. Аксенова¹, М.А. Морозова², И.В. Жиров¹, З. Ю.Ф. Осмоловская¹, А.Г. Бениашвили², Г.Е. Рупчев^{4, 5}, А.А. Галич⁵, С.Н. Терещенко¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия

² ГБУЗ «Центр патологии речи и нейрореабилитации Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

³ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

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

⁵ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Когнитивные нарушения (КН) встречаются у 20–80 % пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), значительно ухудшая прогноз, качество жизни и повышая медико-социальную нагрузку. Несмотря на это, в рутинной практике скрининг КН часто не выполняют, что ведет к их низкой выявляемости, хотя недиагностированные КН связаны с повышенным риском госпитализаций и смертности. Психоэмоциональные расстройства (депрессия, тревога), часто сопутствующие ХСН, взаимноотягощают течение обеих патологий.

Цель — оценить взаимосвязь когнитивных и психоэмоциональных нарушений у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Материалы и методы. В исследование было включено 120 пациентов старше 18 лет с ХСН независимо от фракции выброса левого желудочка в стадии компенсации. Всем участникам проводилось комплексное обследование, включавшее оценку толерантности к нагрузке с помощью теста 6-минутной ходьбы с определением функционального класса ХСН, нейропсихологический скрининг когнитивных функций с помощью Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA), Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS); оценку качества жизни выполняли с использованием Канзасского опросника для больных кардиомиопатией (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, KCCQ).

Результаты. Когнитивные нарушения выявлены у 87,5 % пациентов. Пациенты с КН были старше, имели более низкий уровень образования и более тяжелый функциональный класс (ФК) ХСН. У них также были выше показатели тревоги и депрессии и ниже качество жизни. Корреляционный анализ показал связь низких когнитивных показателей с пожилым возрастом, низким уровнем образования, выраженностью тревоги и депрессии, сниженной толерантностью к нагрузке и низким качеством жизни. Независимыми предикторами КН явились: пожилой возраст, низкий уровень образования, наличие депрессии и тяжелый ФК ХСН.

Выводы. Когнитивные нарушения — широко распространенное и клинически значимое состояние при ХСН, тесно ассоциированное с возрастом, низким уровнем образования, тяжестью ХСН и депрессией. Результаты исследования подчеркивают необходимость рутинного скрининга когнитивных функций и депрессии у данной категории пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хроническая сердечная недостаточность, тревога, депрессия, когнитивные нарушения

КОНТАКТЫ: Аксенова Юлия Олеговна, bonisana@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6546-2535
Морозова Маргарита Алексеевна, margmorozova@gmail.com, ORCID: 0000-0002-7847-2716
Жиров Игорь Витальевич, izhirov@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4066-2661
Осмоловская Юлия Фаильевна, yuliaosm@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7827-2618
Бениашвили Аллан Герович, beniaashvilia@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-5149-3760
Рупчев Георгий Евгеньевич, rupchevgeorg@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1948-6090
Галич Алина Александровна, galich_alina02@mail.ru, ORCID: 0009-0003-7397-4666
Терещенко Сергей Николаевич, stereschenko@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-9234-6129

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Аксенова Ю.О., Морозова М.А., Жиров И.В., Осмоловская Ю.Ф., Бениашвили А.Г., Рупчев Г.Е., Галич А.А., Терещенко С.Н. Взаимосвязь когнитивных и психоэмоциональных нарушений у пациентов с хронической сердечной недостаточностью // Современная терапия психических расстройств. — 2026. — № 1. — С. 10–16. — DOI: 10.48612/psyph/gh2n-b4xk-4dgv

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The Relationship between Cognitive and Psychoemotional Disorders in Patients with Chronic Heart Failure

Yu.O. Aksenova¹, M.A. Morozova², I.V. Zhirov^{1,3}, Yu.F. Osmolovskaya¹, A.G. Beniashvili², G.E. Rupchev^{4,5}, A.A. Galich⁵, S.N. Tereshchenko¹

¹ Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

² Center for Speech Pathology and Neurorehabilitation, Moscow, Russia

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

⁴ Mental Health Research Center, Moscow, Russia

⁵ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

SUMMARY

Relevance. Cognitive impairment (CI) occurs in 20–80 % of patients with chronic heart failure (CHF), significantly worsening the prognosis, quality of life and increasing the medical and social burden. Despite this, screening for CI is often not routinely performed, leading to low detection rates, although undiagnosed CI is associated with an increased risk of hospitalization and mortality. Psycho-emotional disorders (depression, anxiety), often accompanying CHF, mutually aggravate the course of both pathologies.

Aim — to assess the relationship between cognitive and psychoemotional disorders in patients with chronic heart failure.

Materials and methods. The study included 120 patients with CHF, regardless of left ventricular ejection fraction, over 18 years of age in the compensated stage. All participants underwent a comprehensive examination, which included assessment of exercise tolerance using a 6-minute walk test to determine the functional class of CHF, neuropsychological screening of cognitive functions using the Montreal Cognitive Assessment (MoCA), assessment of anxiety and depression using the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), and assessment of quality of life using the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ).

Results. Cognitive impairment was detected in 87.5 % of patients. Patients with CI were older, had a lower level of education and more severe functional class (FC) of CHF. They also had higher rates of anxiety and depression and lower quality of life. Correlation analysis showed a connection between low cognitive indicators and older age, low education, severity of anxiety and depression, reduced exercise tolerance and low quality of life. Independent predictors of CHF were: older age, lower level of education, depression and severe FC of CHF.

Conclusion. Cognitive impairment is a highly common and clinically significant condition in patients with CHF, closely associated with age, lower education, severity of CHF, and depression. The results highlight the need for routine screening of cognitive function and depression in this population.

KEYWORDS: chronic heart failure, anxiety, depression, cognitive impairment

CONTACTS: Aksenova Yuliia Olegovna, bonisana@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6546-2535
Morozova Margarita Alekseevna, margmorozova@gmail.com, ORCID: 0000-0002-7847-2716
Zhirov Igor Vitalevich, izhirov@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4066-2661
Osmolovskaia Yuliia Fasilievna, yuliaosm@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7827-2618
Beniashvili Allan Gerovich, beniashvilia@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-5149-3760
Rupchev Georgii Evgenevich, rupchevgeorg@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1948-6090
Galich Alina Aleksandrovna, galich_alina02@mail.ru, ORCID: 0009-0003-7397-4666
Tereshchenko Sergey Nikolaevich, stereshchenko@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-9234-6129

CITATION: Aksenova Yu.O., Morozova M.A., Zhirov I.V., Osmolovskaya Yu.F., Beniashvili A.G., Rupchev G.E., Galich A.A., Tereshchenko S.N. The relationship between cognitive and psychoemotional disorders in patients with chronic heart failure // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current therapy of Mental disorders]. — 2026. — No. 1. — Pp. 10–16. — DOI: 10.48612/psyph/gh2n-b4xk-4dgv [in Russian].

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

Введение

Когнитивные нарушения (КН) представляют собой клинически значимую и широко распространенную патологию у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), встречающуюся, по данным различных научных публикаций, в 20–80 % случаев [1]. Данные расстройства признаны одним из ключевых факторов, ведущих к стойкой утрате трудоспособности, что формирует существенную медико-социальную нагрузку как на самих пациентов, так и на систему здравоохранения [2].

Под когнитивными функциями подразумевается совокупность высших психических процессов, лежащих в основе познавательной деятельности: памяти, восприятия (гнозиса), речи, целенаправленных действий (праксиса) и внимания. Особое место в спектре этих нарушений занимают умеренные когнитивные расстройства (УКР) — гетерогенный синдром, диагностируемый при объективно подтвержденном

снижении когнитивных показателей, не приводящем, однако, к выраженным ограничениям в повседневной жизни. Отличительной чертой УКР является наличие жалоб пациента на снижение когнитивных способностей относительно прежнего уровня при отсутствии объективных подтверждений по данным стандартных нейропсихологических тестов, т. е. показатели остаются в границах возрастной нормы [3].

Наличие КН у пациентов с ХСН служит значимым предиктором неблагоприятных клинических исходов и стойкого снижения качества жизни [4, 5]. Несмотря на это, в рутинной практике скрининг на КН, как правило, не выполняют, что напрямую ведет к их низкой выявляемости [6]. Между тем недиагностированные КН ассоциированы с повышенным риском повторных госпитализаций и смертности [7, 8]. Важно отметить, что когнитивный дефицит сам по себе повышает вероятность развития ХСН независимо от состояния сердечной функции и других традиционных факторов риска [9]. Эта двусторонняя взаимосвязь

объясняется общностью патогенетических механизмов, наличием общих факторов риска, а также формированием порочного круга, усугубляемого сопутствующим неблагоприятным поведением пациентов [10].

Психоэмоциональные расстройства у пациентов с ХСН вызывают синергетический негативный эффект, взаимно отягощая течение обеих патологий и ухудшая долгосрочный прогноз [11, 12]. Согласно исследованиям, клинически значимая депрессия диагностируется примерно у 21,5 % таких пациентов, при этом ее распространенность существенно варьируется в зависимости от метода оценки и тяжести ХСН [13]. Симптомы тревоги испытывают до 72 % лиц с ХСН; метаанализы указывают на распространенность тревожной симптоматики в 56 %, клинически значимой тревоги — в 29 %, а тревожных расстройств — в 13,1 % случаев [14]. У 32 % пациентов с ХСН наблюдаются одновременно тревога и депрессия [15].

Материалы и методы

Работа выполнена в отделе заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России. Исследование одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 294 от 30.10.2023).

В исследование было включено 120 больных старше 18 лет с ХСН независимо от фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), находившихся на стационарном лечении в состоянии компенсации. Всем участникам проводили комплексное нейропсихологическое тестирование с участием клинического психолога для оценки когнитивного и психоэмоционального статуса.

Критерии включения были следующие: добровольное информированное согласие пациента на участие в исследовании; ХСН в состоянии компенсации; возраст от 18 лет; понимание инструкций и процедур исследования, способность заполнять опросники и шкалы.

Критерии исключения: наличие выраженных когнитивных, моторных и/или речевых нарушений, препятствующих пониманию инструкции и прохождению процедур исследования; наличие выраженных аффективных расстройств, требующих назначения специфической психофармакотерапии; наличие нейродегенеративных заболеваний, нейроинфекции, опухоли головного мозга, демиелинизирующих заболеваний, установленного диагноза эпилепсии или история судорожных припадков в анамнезе; наличие тяжелых заболеваний почек и печени, выраженное снижение зрения и слуха, препятствующее проведению исследования; острый коронарный синдром, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в раннем восстановительном периоде (менее трех месяцев), нестабильная клиническая симптоматика ХСН.

У всех пациентов оценивали толерантность к физической нагрузке с помощью теста 6-минутной ходьбы (Т6МХ) с последующим определением функционального класса (ФК) ХСН. Когнитивный статус и психоэмоциональную сферу оценивал клинический психолог в ходе комплексного нейропсихологического обследования, которое включало испытания

по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) для скрининга КН и по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) для оценки выраженности тревожной и депрессивной симптоматики. Качество жизни оценивали с помощью специфического опросника для пациентов с ХСН — Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ).

Первичную обработку и статистический анализ данных проводили с использованием программного обеспечения Statistica 11.0 для Windows и программы Microsoft Excel. Характер распределения количественных переменных проверяли с помощью критерия Колмогорова — Смирнова. Выбор параметрических или непараметрических методов анализа осуществляли на основании результатов проверки нормальности распределения. Для анализа значимых различий между количественными переменными двух независимых выборок, распределение которых соответствовало нормальному закону, применяли *t*-критерий Стьюдента. Для сравнения количественных и качественных переменных между независимыми выборками использовали *U*-критерий Манна — Уитни и точный критерий Фишера. Для предварительного анализа силы и направления взаимосвязей между признаками рассчитывали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (*r*). Во всех видах анализа статистически значимыми считали различия при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

В исследование были включены 120 пациентов в возрасте от 20 до 79 лет с установленным диагнозом ХСН независимо от ФВ ЛЖ. Средний возраст всей выборки составил $60,9 \pm 13,0$ лет.

Средний групповой балл по шкале MoCA в общей выборке составил $22,3 \pm 3,1$, что статистически значимо ниже клинического порога и подтверждает высокую распространенность когнитивной дисфункции на популяционном уровне среди пациентов с ХСН. На основании результатов скрининга по MoCA пациенты были стратифицированы на две группы. Критерием разделения служил порог в 26 баллов, соответствующий диагностике легких когнитивных расстройств (код МКБ-10 — F06.7). Группа 1 ($n = 105$): пациенты с выявленными когнитивными нарушениями (показатель MoCA < 26 баллов). Группа 2 ($n = 15$): пациенты без признаков значимого когнитивного дефицита (показатель MoCA ≥ 26 баллов). Пациенты с когнитивными нарушениями были достоверно старше: средний возраст в группе 1 составил $63,0 \pm 12,1$ года против $56,5 \pm 13,2$ лет в группе 2 ($p = 0,049$). В выборке преобладали мужчины (75,8 %, $n = 91$). Распределение по полу между группами не различалось: доля мужчин составила 79,0 % в группе 1 и 80,0 % в группе 2 ($p > 0,05$). Уровень образования, оцененный в баллах, был значимо ниже среди пациентов с когнитивным снижением: $3,4 \pm 0,9$ балла в группе 1 против $3,9 \pm 0,8$ балла в группе 2.

Сравнительный анализ продемонстрировал статистически значимое различие между группой 1 и группой 2 по параметру ФК ХСН, определенному по Т6МХ ($p = 0,038$). В группе 1 с когнитивными

нарушениями достоверно преобладали пациенты с более тяжелым III ФК, тогда как в группе 2 (без нарушений) чаще наблюдался II ФК (табл. 1).

Согласно данным эхокардиографии, в общей выборке распределение пациентов по ФВ ЛЖ было следующим: сниженная ФВ ЛЖ ($< 40\%$) — $54,2\%$ ($n = 65$); умеренно сниженная ФВ ЛЖ ($40-49\%$) — $10,0\%$ ($n = 12$); сохраненная ФВ ЛЖ ($\geq 50\%$) — $35,8\%$ ($n = 43$). Статистически значимых различий по показателям ФВ ЛЖ между группой с когнитивными нарушениями и группой без таковых выявлено не было.

Наиболее частой сопутствующей патологией в группе в целом была хроническая болезнь почек (ХБП), зарегистрированная у $78,3\%$ ($n = 94$) пациентов. Другие коморбидные состояния встречались реже: сахарный диабет 2-го типа — $18,3\%$ ($n = 22$), фибрилляция предсердий (ФП) — $25,0\%$ ($n = 30$), перенесенное ОНМК в анамнезе — $9,2\%$ ($n = 11$). В отношении числа сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, перенесенный ОНМК, ХБП, фибрилляция предсердий) различий в обеих группах также обнаружено не было.

Большинство пациентов ($66,7\%$, $n = 80$) получали оптимальную квадротерапию ХСН в соответствии с современными рекомендациями. Тройную терапию получали $20,0\%$ ($n = 24$) участников. Статистически значимых различий в схемах медикаментозного лечения ХСН между сравниваемыми группами выявлено не было.

При оценке психоэмоционального статуса с помощью HADS в общей выборке были получены средние баллы, не превышающие клинически значимого порога (условная норма): $4,9 \pm 3,6$ балла по подшкале «Тревога» и $4,4 \pm 3,3$ балла по подшкале «Депрессия». Сравнительный анализ между группами выявил значимые различия. В группе пациентов с когнитивными нарушениями средние баллы были достоверно выше: $5,0 \pm 3,61$ по шкале тревоги и $4,69 \pm 3,85$ по шкале депрессии. В группе без когнитивных нарушений соответствующие показатели составили $3,7 \pm 2,52$ и $2,7 \pm 2,69$ балла. Различия оказались статистически значимыми как для тревоги ($p = 0,050$), так и для депрессии ($p = 0,042$).

Распределение пациентов по степени выраженности симптомов также различалось между группами. В группе с когнитивными нарушениями легкая степень тревоги была выявлена у 23% пациентов, депрессии — у 16% ; умеренная степень тревоги и депрессии — у $11,4$ и $9,5\%$ соответственно. В группе без когнитивных нарушений легкая степень тревоги отмечалась у 13% пациентов, депрессии — у $6,7\%$; случаев умеренной и выраженной симптоматики зарегистрировано не было.

Согласно результатам опросника KCCQ, средний показатель качества жизни в общей выборке составил $62,3 \pm 19,3$ балла. При этом выявлено статистически значимое различие между группами: в группе пациентов с когнитивными нарушениями общий балл KCCQ был достоверно ниже ($62,7 \pm 21,4$ балла), чем в группе без нарушений ($74,3 \pm 18,9$ балла; $p = 0,041$).

Таким образом, пациенты двух групп не имели значимых различий по основным кардиологическим параметрам, кроме ФК ХСН. Ключевые различия были связаны с немедицинскими факторами: пациенты с когнитивным снижением были старше, демонстрировали

Таблица 1. Различия в исследуемых группах по ФК ХСН
Table 1. Differences in the study groups by FC of CHF

Функциональный класс	Группа 1 (MoCA < 26) ($n = 105$)	Группа 2 (MoCA ≥ 26) ($n = 15$)
I	8 (7,6 %)	3 (20,0 %)
II	44 (41,9 %)	8 (53,3 %)
III	48 (45,7 %)	4 (26,7 %)
IV	5 (4,8 %)	0 (0 %)

более выраженные симптомы депрессии по шкале HADS и имели значимо более низкое качество жизни.

Анализ корреляционных связей между показателем когнитивных функций (шкала MoCA) и клинико-демографическими параметрами во всей выборке выявил ряд статистически значимых ассоциаций. Наблюдалась умеренная корреляция балла MoCA с симптомами депрессии ($r = -0,24$; $p = 0,009$) и тревоги ($r = -0,19$; $p = 0,039$) по шкале HADS, а также с возрастом пациентов ($r = -0,21$; $p = 0,023$). Умеренная корреляция была установлена с уровнем образования ($r = 0,28$; $p = 0,002$), толерантностью к физической нагрузке по T6MX ($r = 0,25$; $p = 0,007$) и общим показателем качества жизни по опроснику KCCQ ($r = 0,22$; $p = 0,019$). Таким образом, более низкие когнитивные показатели ассоциированы с более выраженной депрессивной и тревожной симптоматикой, старшим возрастом, меньшей толерантностью к физической нагрузке и сниженным качеством жизни.

Анализ факторов, ассоциированных с развитием когнитивной дисфункции у пациентов с ХСН, выявил значимое влияние независимых предикторов. Возраст служит значимым фактором риска: увеличение возраста на каждые 10 лет повышает вероятность когнитивного снижения на 42% . Наличие высшего образования, напротив, выступает протективным фактором, снижая риск развития дисфункции на 39% . Клинически значимая депрессия ассоциирована с увеличением риска в $2,85$ раза. Тяжелый III–IV ФК ХСН повышает вероятность когнитивных нарушений в $1,9$ раза. Таким образом, независимыми предикторами когнитивной дисфункции при ХСН являются пожилой возраст, низкий уровень образования, наличие депрессии и тяжелое течение ХСН (табл. 2).

Таблица 2. Факторы риска, повышающие вероятность развития когнитивной дисфункции

Table 2. Risk factors that increase the likelihood of developing cognitive dysfunction

Факторы риска	Вероятность развития когнитивной дисфункции	p
Возраст (на 10 лет)	1,42 (1,02–1,97)	0,039
Образование (высшее)	0,61 (0,41–0,91)	0,015
HADS-депрессия (≥ 8 баллов)	2,85 (1,18–6,89)	0,020
III–IV ФК ХСН	1,92 (1,05–3,51)	0,034

Обсуждение

Настоящее исследование подтверждает высокую распространенность КН среди пациентов с ХСН в соответствии с данными зарубежной и отечественной научной литературы [6, 12].

Важным результатом является установленная связь между наличием КН и более тяжелым III ФК ХСН. Пациенты с КН достоверно чаще имели III ФК, что может объясняться общими патофизиологическими механизмами: хронической гипоперфузией головного мозга, эндотелиальной дисфункцией, системным воспалением, усугубляющимися при прогрессировании ХСН [16, 17].

Сравнительный и корреляционный анализ выделили факторы, наиболее тесно ассоциированные с КН. Наряду с ожидаемым фактором возраста значимое протективное влияние оказывал более высокий уровень образования, что соответствует концепции когнитивного резерва [18]. Наиболее клинически значимой находкой является сильная связь КН с психоэмоциональным статусом, особенно с симптомами депрессии [19]. Пациенты с КН имели достоверно более высокие баллы по шкалам HADS, а депрессия (порог ≥ 8 баллов) была независимым предиктором, увеличивающим риск КН в 2,85 раза. В научных источниках имеются указания на высокую степень распространенности сочетанных нарушений у пациентов с ХСН, когда одновременно наблюдаются как эмоциональные расстройства, так и КН [20]. Подобные сочетанные нарушения способны оказывать существенное негативное влияние на общие исходы и долгосрочный прогноз заболевания в связи со снижением способности пациентов своевременно распознавать ключевые признаки ухудшения своего состояния. Это подтверждает гипотезу о двунаправленной связи и общих нейробиологических основах депрессии и когнитивного снижения при ХСН [21].

Применение психофармакотерапии у данной категории больных сопряжено со значительными ограничениями ввиду широкого спектра потенциальных побочных эффектов, включая поведенческую токсичность, а также кардиоваскулярные и гастроинтестинальные нарушения. Особые сложности возникают у пациентов с ХСН, для которых характерны артериальная гипотензия и другие состояния, сужающие терапевтическое окно для назначения психотропных средств [22]. Таким образом, несмотря на кажущуюся простоту и доступность, фармакологический подход часто оказывается недостаточным для достижения всех целей комплексного лечения, что диктует необходимость поиска дополнительных (в том числе немедикаментозных) методов коррекции.

В Российской Федерации специалистами Научного центра психического здоровья разработана релаксационная программа в технологии виртуальной реальности (ВР). Данный комплекс рекомендован в клинике внутренних болезней для коррекции последствий дистресса [23]. Пилотное контролиру-

емое исследование применения релаксационного ВР-сценария у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка (ХСНнФВ) продемонстрировало перспективность данного подхода. Статистически значимое и нарастающее улучшение субъективных показателей самочувствия, настроения, напряжения и сна в основной группе свидетельствует о способности технологии ВР вызывать стойкий психофизиологический релаксационный отклик. Отсутствие динамики в контрольной группе, использовавшей нейтральные стимулы, подтверждает, что эффект обусловлен именно целенаправленным терапевтическим контентом. Эти данные служат основанием для дальнейших исследований, направленных на оценку влияния подобных немедикаментозных интервенций не только на субъективное состояние, но и на объективные нейрокогнитивные показатели и долгосрочные клинические исходы у пациентов с ХСН и сопутствующими КН [24].

Несмотря на полученные положительные результаты, настоящее исследование имеет ряд ограничений в отношении надежности и валидности этих результатов, которые важно учитывать при интерпретации выводов. В исследовании принимали участие пациенты, проходящие лечение в одном медицинском учреждении, что может ограничивать возможность переноса результатов данной выборки. Кроме того, в исследование не была включена контрольная группа пациентов.

Заключение

Таким образом, когнитивная дисфункция является широко распространенным и клинически значимым коморбидным состоянием при ХСН, тесно связанным с тяжестью сердечной недостаточности, возрастом, низким уровнем образования и особенно с депрессивной симптоматикой.

Полученные данные подчеркивают клиническую важность рутинного скрининга когнитивных функций и оценки психоэмоционального статуса у пациентов с ХСН. Такая практика может способствовать своевременному выявлению уязвимых пациентов и разработке комплексных вмешательств, направленных не только на коррекцию симптомов ХСН, но и на улучшение психического здоровья и качества жизни в целом.

Результаты настоящего исследования подтверждают тесную взаимосвязь между когнитивной дисфункцией и психоэмоциональными расстройствами, особенно депрессией, у пациентов с ХСН. Это обосновывает необходимость включения коррекции психического состояния в комплексную терапевтическую стратегию. Применение релаксационной программы с использованием технологии ВР продемонстрировало свою эффективность в качестве немедикаментозного метода коррекции психоэмоциональных нарушений и общего самочувствия у больных этой категории.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Goh F.Q., Kong W.K.F., Wong R.C.C. et al. Cognitive impairment in heart failure – A review // *Biology (Basel)*. – 2022. – Vol. 11, no. 2. – e179. – <https://doi.org/10.3390/biology11020179>
- McDonagh T.A., Metra M., Adamo M. et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // *European Heart Journal*. – 2021. – Vol. 42 (36). – Pp. 3599–3726. – <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
- Ткачева О.Н., Яхно Н.Н., Незнанов Н.Г. и др. Клинические рекомендации «Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста» // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. – 2025. – Т. 125, № 33. – С. 7–149. – <https://doi.org/10.17116/jnevro2025125337>
- García Bruñén J.M., Povar Echeverría M., Díez-Manglano J. et al. Cognitive impairment in patients hospitalized for congestive heart failure: data from the RICA Registry // *Internal and Emergency Medicine*. – 2021. – Vol. 16 (1). – Pp. 141–148. – <https://doi.org/10.1007/s11739-020-02400-5>
- Pastva A.M., Hugenschmidt C.E., Kitzman D.W. et al. Cognition, physical function, and quality of life in older patients with acute decompensated heart failure // *J Card Fail*. – 2021. – Vol. 27. – Pp. 286–294. – <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2020.09.007>
- Goyal P., Didomenico R.J., Pressler S.J. et al. HFSA scientific statement committee members. Cognitive impairment in heart failure: A heart failure society of America Scientific Statement // *J Card Fail*. – 2024. – Vol. 30 (3). – Pp. 488–504. – <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2024.01.003>
- Massucci M., Bellicini M.G., Adamo M. et al. Connecting the dots: A narrative review of the relationship between heart failure and cognitive impairment // *ESC Heart Fail*. – 2025. – Vol. 12 (2). – Pp. 1119–1131. – <https://doi.org/10.1002/ehf2.15144>
- Miao F., Wang B., Zhang L. et al. Distinct associations between postdischarge cognitive change patterns and 1-year outcomes in patients hospitalized for heart failure // *J Card Fail*. – 2023. – Vol. 29 (6). – Pp. 870–879. – <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2023.01.006>
- Park M.S., Kim E.J. A Correlative relationship between heart failure and cognitive impairment: A narrative review // *J Korean Med Sci*. – 2023. – Vol. 38 (39). – e334. – <https://doi.org/10.3346/jkms.2023.38.e334>
- Ni R.S.S., Mohamed Raffi H.Q., Dong Y. et al. The pathophysiology of cognitive impairment in individuals with heart failure: A systematic review // *Front Cardiovasc Med*. – 2023. – Vol. 10. – Art. 1181979. – <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1181979>
- Bueno H., Deaton C., Farrero M. et al. 2025 ESC clinical consensus statement on mental health and cardiovascular disease: Developed under the auspices of the ESC Clinical Practice Guidelines Committee // *Eur Heart J*. – 2025. – Vol. 46 (41). – Pp. 4156–4225. – <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf191>
- Белялов Ф.И., Вельтищев Д.Ю., Вольель Б.А. и др. Психические расстройства у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Консенсус рабочих групп Российского кардиологического общества и Российского общества психиатров // *Кардиология*. – 2025. – Т. 65, № 6. – С. 54–73. – <https://doi.org/10.18087/cardio.2025.6.n292>
- Rutledge T., Reis V.A., Linke S.E. et al. Depression in heart failure a meta-analytic review of prevalence, intervention effects, and associations with clinical outcomes // *J Am Coll Cardiol*. – 2006. – Vol. 48. – Pp. 1527–37. – <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.06.055>
- Easton K., Coventry P., Lovell K. et al. Prevalence and measurement of anxiety in samples of patients with heart failure: Meta-analysis // *J Cardiovasc Nurs*. – 2016. – Vol. 31 (4). – Pp. 367–79. – <https://doi.org/10.1097/JCN.0000000000000265>
- Dekker R.L., Lennie T.A., Doering L.V. et al. Coexisting anxiety and depressive symptoms in patients with heart failure // *Eur J Cardiovasc Nurs*. – 2014. – Vol. 13 (2). – Pp. 168–76. – <https://doi.org/10.1177/1474515113519520>
- Ovsenik A., Podbregar M., Fabjan A. Cerebral blood flow impairment and cognitive decline in heart failure // *Brain Behav*. – 2021. – Vol. 11 (6). – e02176. – <https://doi.org/10.1002/brb3.2176>
- Аксенова Ю.О., Петрухина А.А., Осмоловская Ю.Ф. и др. Когнитивные нарушения у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и их влияние на приверженность лечению // *Терапевтический архив*. – 2025. – Т. 97, № 7. – С. 562–570. – <https://doi.org/10.26442/00403660.2025.07.203351>
- Sargent L., Flattery M., Shah K. et al. Influence of physiological and psychological factors on cognitive dysfunction in heart failure patients // *Appl Nurs Res*. – 2020. – Vol. 56. – e151375. – <https://doi.org/10.1016/j.apnr.2020.151375>
- Сафарова Т.П., Колыхалов И.В. Когнитивная уязвимость у пожилых пациентов с депрессией: кто в группе риска? // *Современная терапия психических расстройств*. – 2025. – № 4. – С. 2–8. – <https://doi.org/10.48612/psph/txgg-u7bv-mb26>
- Goh F.Q., Kong W.K.F., Wong R.C.C. et al. Cognitive impairment in heart failure – A review // *Biology (Basel)*. – 2022. – Vol. 11, no. 2. – e179. – <https://doi.org/10.3390/biology11020179>
- McDonagh T.A., Metra M., Adamo M. et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // *European Heart Journal*. – 2021. – Vol. 42 (36). – Pp. 3599–3726. – <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
- Tkacheva O.N., Jahno N.N., Neznanov N.G. i dr. Klinicheskie rekomendacii «Kognitivnye rasstrojstva u lic pozhilogo i starcheskogo vozrasta» // *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. – 2025. – Т. 125, № 33. – С. 7–149. – <https://doi.org/10.17116/jnevro2025125337>
- García Bruñén J.M., Povar Echeverría M., Díez-Manglano J. et al. Cognitive impairment in patients hospitalized for congestive heart failure: data from the RICA Registry // *Internal and Emergency Medicine*. – 2021. – Vol. 16 (1). – Pp. 141–148. – <https://doi.org/10.1007/s11739-020-02400-5>
- Pastva A.M., Hugenschmidt C.E., Kitzman D.W. et al. Cognition, physical function, and quality of life in older patients with acute decompensated heart failure // *J Card Fail*. – 2021. – Vol. 27. – Pp. 286–294. – <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2020.09.007>
- Goyal P., Didomenico R.J., Pressler S.J. et al. HFSA scientific statement committee members. Cognitive impairment in heart failure: A heart failure society of America Scientific Statement // *J Card Fail*. – 2024. – Vol. 30 (3). – Pp. 488–504. – <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2024.01.003>
- Massucci M., Bellicini M.G., Adamo M. et al. Connecting the dots: A narrative review of the relationship between heart failure and cognitive impairment // *ESC Heart Fail*. – 2025. – Vol. 12 (2). – Pp. 1119–1131. – <https://doi.org/10.1002/ehf2.15144>
- Miao F., Wang B., Zhang L. et al. Distinct associations between postdischarge cognitive change patterns and 1-year outcomes in patients hospitalized for heart failure // *J Card Fail*. – 2023. – Vol. 29 (6). – Pp. 870–879. – <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2023.01.006>
- Park M.S., Kim E.J. A Correlative relationship between heart failure and cognitive impairment: A narrative review // *J Korean Med Sci*. – 2023. – Vol. 38 (39). – e334. – <https://doi.org/10.3346/jkms.2023.38.e334>
- Ni R.S.S., Mohamed Raffi H.Q., Dong Y. et al. The pathophysiology of cognitive impairment in individuals with heart failure: A systematic review // *Front Cardiovasc Med*. – 2023. – Vol. 10. – Art. 1181979. – <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1181979>
- Bueno H., Deaton C., Farrero M. et al. 2025 ESC clinical consensus statement on mental health and cardiovascular disease: Developed under the auspices of the ESC Clinical Practice Guidelines Committee // *Eur Heart J*. – 2025. – Vol. 46 (41). – Pp. 4156–4225. – <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf191>
- Beljalov F.I., Vel'tishhev D.Ju., Volel' B.A. i dr. Psichicheskie rasstrojstva u pacientov s serdechno-sosudistymi zabolevanijami. Konsensus rabocih grupp Rossijskogo kardiologicheskogo obshhestva i Rossijskogo obshhestva psichiatrov // *Kardiologija*. – 2025. – Т. 65, № 6. – С. 54–73. – <https://doi.org/10.18087/cardio.2025.6.n292>
- Rutledge T., Reis V.A., Linke S.E. et al. Depression in heart failure a meta-analytic review of prevalence, intervention effects, and associations with clinical outcomes // *J Am Coll Cardiol*. – 2006. – Vol. 48. – Pp. 1527–37. – <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.06.055>
- Easton K., Coventry P., Lovell K. et al. Prevalence and measurement of anxiety in samples of patients with heart failure: Meta-analysis // *J Cardiovasc Nurs*. – 2016. – Vol. 31 (4). – Pp. 367–79. – <https://doi.org/10.1097/JCN.0000000000000265>
- Dekker R.L., Lennie T.A., Doering L.V. et al. Coexisting anxiety and depressive symptoms in patients with heart failure // *Eur J Cardiovasc Nurs*. – 2014. – Vol. 13 (2). – Pp. 168–76. – <https://doi.org/10.1177/1474515113519520>
- Ovsenik A., Podbregar M., Fabjan A. Cerebral blood flow impairment and cognitive decline in heart failure // *Brain Behav*. – 2021. – Vol. 11 (6). – e02176. – <https://doi.org/10.1002/brb3.2176>
- Aksenova Ju.O., Petrukhina A.A., Osmolovskaja Ju.F. i dr. Kognitivnye narushenija u pacientov s hronicheskoj serdechnoj nedostatochnost'ju i ih vlijanie na priverzhennost' lecheniju // *Terapevticheskij arhiv*. – 2025. – Т. 97, № 7. – С. 562–570. – <https://doi.org/10.26442/00403660.2025.07.203351>
- Sargent L., Flattery M., Shah K. et al. Influence of physiological and psychological factors on cognitive dysfunction in heart failure patients // *Appl Nurs Res*. – 2020. – Vol. 56. – e151375. – <https://doi.org/10.1016/j.apnr.2020.151375>
- Safarova T.P., Kolyhalov I.V. Kognitivnaja uязvimost' u pozhilых pacientov c depressiej: kto v gruppe riska? // *Sovremennaja Terapija Psichiceskih Rasstrojstv*. – 2025. – № 4. – С. 2–8. – <https://doi.org/10.48612/psph/txgg-u7bv-mb26>

20. Huynh Q., Haji K., DePasquale C.G. et al. Association of cognitive impairment with evolution of heart failure // J Am Heart Assoc. – 2025. – Vol. 14 (15). – e039697. – <https://doi.org/10.1161/JAHA.124.039697>
21. Piolatto M., Bianchi F., Rota M. et al. The effect of social relationships on cognitive decline in older adults: An updated systematic review and meta-analysis of longitudinal cohort studies // BMC Public Health. – 2022. – Vol. 22 (1). – e278. – <https://doi.org/10.1186/s12889-022-12567-5>
22. Testa M., Cappuccio A., Latella M. et al. The emotional and social burden of heart failure: integrating physicians, patients, and caregivers perspectives through narrative medicine // BMC Cardiovasc Disord. – 2020. – Vol. 20 (1). – e522. – <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01809-2>
23. Лепилкина Т.А., Бениашвили А.Г., Черемин Р.А. и др. Эффективность применения релаксационного сценария в технологии виртуальной реальности в отношении коморбидных симптомов тревоги и астении в условиях соматического стационара: пилотное сравнительное рандомизированное открытое исследование // Consortium Psychiatricum. – 2023. – Т. 4, № 1. – С. 38–51. – <https://doi.org/10.17816/CP221>
24. Осмоловская Ю.Ф., Петрухина А.А., Аксенова Ю.О. и др. Эффективность применения релаксационного сценария в технологии виртуальной реальности для коррекции симптомов депрессии, тревоги, эмоциональных и когнитивных нарушений у пациентов с хронической сердечной недостаточностью // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2024. – Т. 23, № 7. – С. 31–40. – <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2024-3960>
20. Huynh Q., Haji K., DePasquale C.G. et al. Association of cognitive impairment with evolution of heart failure // J Am Heart Assoc. – 2025. – Vol. 14 (15). – e039697. – <https://doi.org/10.1161/JAHA.124.039697>
21. Piolatto M., Bianchi F., Rota M. et al. The effect of social relationships on cognitive decline in older adults: An updated systematic review and meta-analysis of longitudinal cohort studies // BMC Public Health. – 2022. – Vol. 22 (1). – e278. – <https://doi.org/10.1186/s12889-022-12567-5>
22. Testa M., Cappuccio A., Latella M. et al. The emotional and social burden of heart failure: integrating physicians, patients, and caregivers perspectives through narrative medicine // BMC Cardiovasc Disord. – 2020. – Vol. 20 (1). – e522. – <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01809-2>
23. Lepilkina T.A., Beniashvili A.G., Cheremin R.A. i dr. Jeffektivnost' primenenija relaksacionnogo scenarija v tehnologii virtual'noj real'nosti v otnoshenii komorbidnyh simptomov trevogi i astenii v uslovijah somaticheskogo stacionara: pilotnoe sravnitel'noe randomizirovannoe otkrytoe issledovanie // Consortium Psychiatricum. – 2023. – Т. 4, № 1. – С. 38–51. – <https://doi.org/10.17816/CP221>
24. Osmolovskaja Ju.F., Petruhina A.A., Aksenova Ju.O. i dr. Jeffektivnost' primenenija relaksacionnogo scenarija v tehnologii virtual'noj real'nosti dlja korrekcii simptomov depressii, trevogi, jemocional'nyh i kognitivnyh narushenij u pacientov s hronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'ju // Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika. – 2024. – Т. 23, № 7. – С. 31–40. – <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2024-3960>

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 _____ Подтвержаю, 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: psypharma@yandex.ru					

Кардиоваскулярная безопасность рисперидона: зонтичный обзор систематических обзоров и метаанализов

Современная терапия психических расстройств. —
2026. — № 1. — С. 17–25.
DOI: 10.48612/psyph/x77r-mr19-p381

В.Ю. Скрябин¹, С.И. Соколова², Д.А. Сычев¹

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

² ГБУЗ «Московский научно-практический центр наркологии Департамента здравоохранения Москвы», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Кардиоваскулярная безопасность рисперидона остается предметом дискуссий ввиду противоречивых данных отдельных систематических обзоров.

Цель данного исследования — провести комплексную оценку кардиоваскулярного риска рисперидона путем зонтичного обзора существующих систематических обзоров и метаанализов.

Материалы и методы. Проведен зонтичный обзор в соответствии с PRISMA 2020. Поиск осуществлялся в базах данных EMBASE, MEDLINE/PubMed, Scopus и Web of Science. Методологическое качество включенных обзоров оценивали с помощью инструмента AMSTAR-2, достоверность доказательств — по системе GRADE.

Результаты. В анализ включено 7 систематических обзоров. Их методологическое качество по шкале AMSTAR-2 оценивалось как низкое или очень низкое, а качество доказательств по ключевым исходам согласно системе GRADE — как низкое или очень низкое. Обзор не выявил убедительных данных о значимом влиянии рисперидона на артериальное давление; вместе с тем для тахикардии выявлен статистически значимый сигнал повышения риска по сравнению с плацебо при очень низкой достоверности доказательств (GRADE). Обнаружено статистически значимое, но небольшое удлинение интервала QTc, а также сигнал о возможном повышении риска цереброваскулярных событий у пожилых пациентов с деменцией.

Заключение. Совокупность имеющихся данных не подтверждает существенного универсального кардиоваскулярного риска рисперидона, но указывает на необходимость осторожности при его назначении пациентам с факторами риска удлинения интервала QTc и пожилым с деменцией.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рисперидон, кардиоваскулярная безопасность, зонтичный обзор, систематический обзор, мета-анализ, AMSTAR-2, GRADE, интервал QTc, цереброваскулярные события, деменция

КОНТАКТЫ: Скрябин Валентин Юрьевич, sardonios@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-4942-8556
Соколова Светлана Игоревна, sokolova.sveta5@mail.ru, ORCID: 0009-0005-7352-4686
Сычев Дмитрий Алексеевич, d.a.sychev.rmapo@rambler.ru, ORCID: 0000-0002-4496-3680

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Скрябин В.Ю., Соколова С.И., Сычев Д.А. Кардиоваскулярная безопасность рисперидона: зонтичный обзор систематических обзоров и метаанализов // Современная терапия психических расстройств. — 2026. — № 1. — С. 17–25. — DOI: 10.48612/psyph/x77r-mr19-p381

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Cardiovascular Safety of Risperidone: An Umbrella Review of Systematic Reviews and Meta-Analyses

V.Yu. Skryabin¹, S.I. Sokolova², D.A. Sychev¹

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

² Moscow Research and Practical Center on Addictions, Moscow, Russia

SUMMARY

Relevance. The cardiovascular safety of risperidone remains debated due to conflicting data from individual systematic reviews.

Aim — to conduct a comprehensive assessment of the cardiovascular risk of risperidone through an umbrella review of existing systematic reviews and meta-analyses.

Materials and Methods. An umbrella review was conducted in accordance with PRISMA 2020. The search was performed in the EMBASE, MEDLINE/PubMed, Scopus, and Web of Science databases. The methodological quality of the included reviews was assessed using AMSTAR-2, and the certainty of evidence was evaluated using the GRADE system.

Results. Seven systematic reviews were included in the analysis. Their methodological quality according to AMSTAR-2 was rated as low or critically low, and the certainty of evidence for key outcomes according to GRADE was low or very low. The review found no convincing data on a significant effect on blood pressure; however, a statistically significant signal for increased tachycardia risk versus placebo, with very low certainty of evidence (GRADE). A statistically significant but small increase in the QTc interval was found, as well as a signal of a possible increased risk of cerebrovascular events in elderly patients with dementia.

Conclusion. The body of available evidence does not confirm a significant universal cardiovascular risk of risperidone but indicates the need for caution when prescribing it to patients with risk factors for QTc prolongation and the elderly with dementia.

KEYWORDS: risperidone, cardiovascular safety, umbrella review, systematic review, meta-analysis, AMSTAR-2, GRADE, QTc interval, cerebrovascular events, dementia

CONTACTS: Skryabin Valentin Yurievich, sardonios@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-4942-8556

Sokolova Svetlana Igorevna, sokolova.sveta5@mail.ru, ORCID: 0009-0005-7352-4686

Sychev Dmitry Alexeevich, d.a.sychev.rmapo@rambler.ru, ORCID: 0000-0002-4496-3680

CITATION: Skryabin V.Yu., Sokolova S.I., Sychev D.A. Cardiovascular Safety of Risperidone: An Umbrella Review of Systematic Reviews and Meta-Analyses // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current therapy of Mental disorders]. — 2026. — No. 1. — Pp. 17–25. — DOI: 10.48612/psyph/x77r-mr19-p381 [in Russian].

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

Введение

Сфера применения рисперидона включает лечение шизофрении и расстройств шизофренического спектра [1, 2], биполярного аффективного расстройства [3, 4], а также (что особенно важно с точки зрения безопасности) купирование психотических и поведенческих нарушений у уязвимых групп пациентов, например, при деменции [5, 6]. Столь широкое применение закономерно вызывает вопросы, касающиеся его безопасности в отношении сердечно-сосудистой системы, особенно с учетом того, что препарат нередко назначается пациентам пожилого возраста с сопутствующей соматической патологией и в условиях полипрагмазии.

Фармакологический профиль рисперидона объясняет его потенциальное влияние на сердечно-сосудистую систему. Помимо антагонизма в отношении D₂-дофаминовых и 5-HT_{2A}-серотониновых рецепторов, препарат взаимодействует с α-адренорецепторами и H₁-гистаминовыми рецепторами [7, 8]. Теоретически это может отражаться на гемодинамике, частоте сердечных сокращений и электрофизиологических параметрах, включая длительность интервала QTc. Эти потенциальные эффекты становятся предметом особой клинической озабоченности у пациентов с исходно высоким сердечно-сосудистым риском, электролитными нарушениями, структурной патологией сердца или при одновременном приеме других лекарств, влияющих на реполяризацию миокарда [9].

За последнее десятилетие был опубликован целый ряд систематических обзоров и метаанализов, посвященных безопасности рисперидона. Первоначально внимание исследователей было сосредоточено на сравнении антипсихотиков у пациентов с шизофренией. Авторы крупных синтезов, основанных на данных рандомизированных клинических исследований (РКИ), оценивали частоту нарушений ритма и другие кардиоваскулярные исходы [10, 11]. В этих работах рисперидон, как правило, не демонстрировал выраженного увеличения риска клинически значимых аритмий, однако авторы почти единодушно указывали на ограниченность доказательной базы, обусловленную редкостью подобных событий.

Параллельно были проанализированы гемодинамические показатели, включая изменения артериального давления, в том числе в условиях реальной клинической практики и при применении пролонгированных инъекционных форм [12, 13]. Эти обзоры в целом не выявляли устойчивых неблагоприятных эффектов, однако их выводы, как правило, сложно экстраполировать на отдельные клинические сценарии в силу значительной неоднородности исследуемых популяций и дизайнов первичных исследований.

Отдельную и клинически крайне важную проблему представляет оценка цереброваскулярной безопасности антипсихотиков у пожилых пациентов с деменцией. В синтезах, посвященных рассмотрению этой популяции, был проанализирован риск инсульта и других цереброваскулярных нежелательных

явлений на фоне приема рисперидона [14, 15]. Полученные данные остаются противоречивыми: в части работ указывается на возможное повышение риска по сравнению с плацебо, тогда как авторы других ограничиваются описательными выводами из-за малого числа первичных исследований или недостаточной полноты данных. Поэтому клиническая значимость даже слабых сигналов о риске здесь крайне высока: даже умеренное относительное увеличение риска в этой уязвимой популяции может приводить к значительному абсолютному числу нежелательных исходов.

В свою очередь, в более поздних метааналитических работах детально рассмотрению подверглись электрофизиологические эффекты рисперидона, включая количественную оценку изменений интервала QTc [16]. Несмотря на то что выявленные сдвиги исчисляются единицами миллисекунд, их статистическая значимость приводит к возобновлению дискуссии о том, являются ли такие изменения сугубо лабораторным феноменом или же несут клинические риски для отдельных групп пациентов [17].

Таким образом, несмотря на кажущееся обилие данных, совокупная картина остается мозаичной, а практическая интерпретация этих данных затруднительна. Выводы авторов разных работ нередко расходятся, а доверие к этим выводам в решающей степени определяется методологическим качеством самих обзоров, прозрачностью их протоколов и подходами к оценке риска смещений. Для ключевых аспектов безопасности, таких как удлинение интервала QTc и цереброваскулярные события, принципиальное значение приобретает различие между «отсутствием убедительных доказательств риска» и «доказанным отсутствием риска».

Для преодоления указанных противоречий и структурирования накопленных данных представляется целесообразным провести зонтичный обзор систематических обзоров и метаанализов, посвященных сердечно-сосудистой безопасности рисперидона. Целью настоящей работы является критическая оценка доступных данных, касающихся ключевых сердечно-сосудистых и цереброваскулярных исходов, с одновременным анализом методологического качества включенных обзоров (по шкале AMSTAR-2) и оценкой достоверности доказательств (по системе GRADE). Такой подход позволит не только суммировать имеющиеся результаты, но и определить степень уверенности в них, а также четко обозначить те клинические ситуации и популяции пациентов, для которых интерпретация существующих данных требует максимальной осторожности.

Материалы и методы

Исследование проводилось в соответствии с методологией PRISMA 2020 и Кохрейновским руководством по систематическим обзорам вмешательств (Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions). Дизайн исследования — зонтичный систематический обзор литературы (umbrella review).

В обзор включались только систематические обзоры и/или метаанализы, обобщающие данные первичных исследований (РКИ и/или нерандомизированных исследований).

Стратегия поиска

Для поиска релевантных публикаций использовались базы данных EMBASE, MEDLINE/PubMed, Scopus и Web of Science. Поиск ограничивали англоязычными статьями. Поисковый запрос выглядел следующим образом: (“Risperidone” OR “R64,766” OR “R64 766”) AND (“Cardiovascular Risk” OR “Cardiovascular Adverse Effects” OR “Risk Factor” OR “QTc” OR “ECG” OR “Arrhythmia” OR “Tachycardia” OR “Bradycardia” OR “Cerebrovascular Event” OR “Torsade de pointes”) AND (“Systematic Review” OR “Umbrella Review” OR “Meta-Analysis”).

Два исследователя (В.Ю.С. и С.И.С.) независимо друг от друга провели скрининг названий и аннотаций всех выявленных публикаций. На основе их оценки была сформирована выборка для полнотекстового анализа. Все возникающие разногласия разрешал третий эксперт (Д.А.С.).

Критерии включения

Исследования охватывали период от момента создания каждой базы данных до 1 сентября 2025 г. Критерии включения были определены следующим образом.

1. Популяция исследования: пациенты, получающие фармакотерапию с применением рисперидона.
2. Вмешательство: применение рисперидона (любая доза/форма/длительность) в сравнении с плацебо, стандартной терапией или другими антипсихотиками.
3. Группы сравнения: плацебо, стандартная терапия без рисперидона и/или альтернативные антипсихотики, применяемые в качестве препаратов сравнения (включая прямые сравнения).
4. Исходы: показатели сердечно-сосудистого риска, включая систолическое/диастолическое артериальное давление (САД/ДАД), длительность интервала QTc, цереброваскулярные события.
5. Тип исследования: систематические обзоры и/или метаанализы. К систематическим обзорам относили исследования с прозрачной и воспроизводимой методологией, комплексной стратегией поиска и корректными подходами к оценке валидности включенных исследований.

Оценка качества

Два исследователя (В.Ю.С. и С.И.С.) независимо оценивали включенные систематические обзоры по трем взаимодополняющим направлениям. Методологическое качество систематических обзоров оценивали с использованием шкалы AMSTAR-2. Достоверность (качество) доказательств по каждому исходу определяли по системе GRADE. Разногласия устранялись путем консультации с третьим исследователем (Д.А.С.).

Статистический анализ

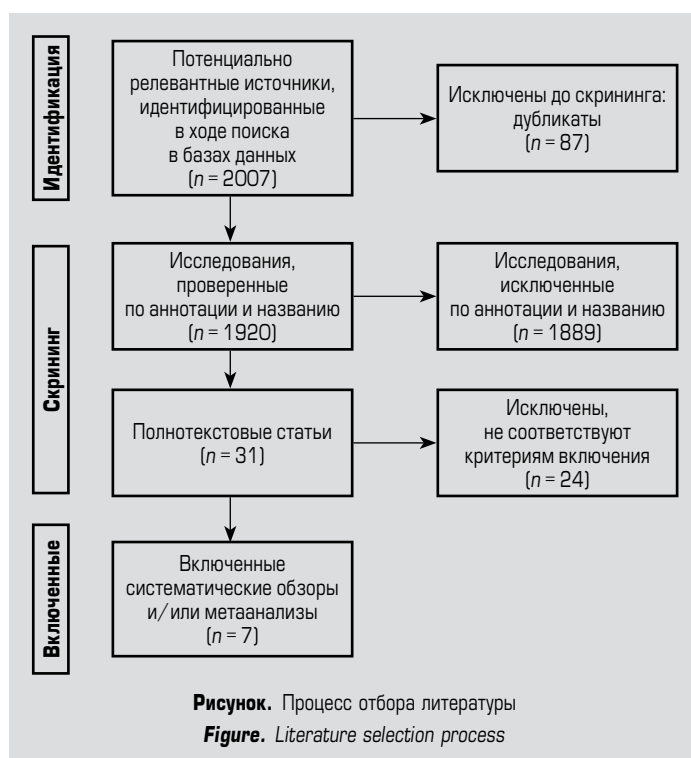
Извлеченные данные систематизировались в программе Microsoft Excel 2020. Показатели эффектов (отношение шансов (odds ratio, OR), относительный риск (risk ratio, RR), взвешенная разность средних (weighted mean difference, WMD), стандартизованная разность средних (standardized mean difference, SMD)) и соответствующие 95%-ные доверительные интервалы (95%-ные ДИ) извлекались из включенных систематических обзоров/метаанализов и обобщались описательно. Статистическую значимость эффектов интерпретировали по доверительным интервалам: эффект считался статистически значимым при отсутствии пересечения 95%-х ДИ с нулем для показателей разности (WMD/SMD) и с единицей для относительных показателей (OR/RR). При необходимости выполняли расчеты и проверку согласованности извлеченных данных в среде R (версия 4.4.1).

Результаты

Поиск, отбор и включение публикаций

В ходе первичного поиска по базам данных было выявлено 2007 публикаций. После удаления дубликатов ($n = 87$) первичному скринингу были подвергнуты 1920 записей. По результатам скрининга были исключены 1889 работ, которые не являлись систематическими обзорами/метаанализами либо не соответствовали теме обзора. После изучения полных текстов статей 24 источника были исключены, 7 публикаций были включены в исследование для анализа и оценки качества.

Полный ход отбора визуализирован в соответствии с блок-схемой PRISMA (рисунок).



Характеристики включенных исследований

В итоговый анализ были включены семь систематических обзоров/метаанализов. Включенные работы были опубликованы в 2021–2024 гг. и выполнялись группами исследователей из Германии [10], Германии/Китая/США [16], Швейцарии/США [11], Италии [12], США [14], Ирландии/Вьетнама [13] и Китая [15]. Пять источников представляли собой систематический обзор литературы с метаанализом (в отдельных работах — с сетевым метаанализом) [10–12, 15, 16], один — систематический обзор [13] и один — систематический обзор с качественным синтезом без представления сводных количественных оценок по ключевым цереброваскулярным исходам [14].

Популяции и дизайн первичных исследований заметно различались. В части обзоров ученые опирались на рандомизированные исследования у взрослых пациентов с шизофренией и расстройствами шизофренического спектра и рассматривали сердечно-сосудистые и электрофизиологические показатели, включая длительность интервала QTc и нарушения ритма [10, 11]. В ряде обзоров рисперидон оценивали в сравнении с другими антипсихотиками, а результаты, касающиеся его безопасности и переносимости (в том числе для разных лекарственных форм), сопоставляли между препаратами [16].

Авторы отдельных источников были сосредоточены на гемодинамических показателях и сопутствующих метаболических параметрах [12] либо на частоте возникновения метаболических нарушений на фоне применения пролонгированного инъекционного рисперидона в условиях реальной клинической практики [13]. Наконец, две работы включали описание пожилых пациентов с деменцией и ажитацией либо психотическими симптомами и оценку цереброваскулярных нежелательных явлений [14, 15].

Информация о числе включенных первичных РКИ, размере выборок, исследуемых популяциях, дозировках рисперидона, длительности его применения, а также нежелательных явлениях со стороны сердечно-сосудистой системы, приведена в табл. 1.

Качество обзоров

В соответствии с инструментом AMSTAR-2, четыре систематических обзора (57 %) были отнесены к категории низкого методологического качества [10, 12, 14, 15], еще три (43 %) — к категории очень низкого методологического качества [11, 13, 16]. Основными факторами, определившими низкие и очень низкие оценки, были недостаточная отчетность по критически важным позициям шкалы AMSTAR-2, прежде всего по пунктам 2 и 7, а также по пунктам 12–15 в обзорах с количественным синтезом. Подробная информация приведена в табл. 2.

Достоверность доказательств (GRADE)

Сводная оценка по системе GRADE включала: эпизоды брадикардии и тахикардии, удлинение интервала QTc, показатели САД/ДАД и цереброваскулярные нежелательные явления. Риск систематической ошибки являлся ключевым ограничением во всех

Таблица 1. Основные характеристики включенных систематических обзоров и метаанализов, оценивающих кардиоваскулярную безопасность рисперидона**Table 1.** Key characteristics of the included systematic reviews and meta-analyses evaluating the cardiovascular safety of risperidone

Исследование	Число РКИ (размер выборки)	Популяция	Дозировки и длительность применения рисперидона	Кардиоваскулярные нежелательные явления / исходы (включая QTc, ЧСС, АД, цереброваскулярные события)
Huhn et al., 2022 [10]	17 (1606 пациентов)	Шизофрения; Шизоаффективное расстройство	2–15 мг; 8–30 недель	Тахикардия
Lü et al., 2024 [15]	5 (2752 пациента)	Деменция / болезнь Альцгеймера (ажитация, психотические симптомы)	0,5–4 мг; 8–36 недель	Цереброваскулярные нежелательные явления
Neumeier et al., 2021 [11]	4 (510 пациентов)	Шизофрения	2–8 мг; 4–6 недель	Вариабельность QTc
Nguyen et al., 2022 [13]	6 (895 пациентов)	Биполярное аффективное расстройство; Шизофрения; Шизоаффективное расстройство	2–50 мг; 13 недель – 2 года	Значимых эффектов по кардиоваскулярным исходам не выявлено
Rognoni et al., 2021 [12]	16 (1853 пациента)	Шизофрения	2–8 мг; 3 недели – 15 месяцев	Значимых эффектов по кардиоваскулярным исходам не выявлено
Wang et al., 2024 [16]	43 (N по рисперидону отдельно не приведен)	Шизофрения	0,25–15 мг; 3–53 недели	Удлинение QTc
Yunusa et al., 2021 [14]	15 (7011 пациентов)	Деменция / болезнь Альцгеймера (психотические симптомы)	0,25–3 мг; 4–36 недель	Цереброваскулярные нежелательные явления

Примечание. ЧСС — частота сердечных сокращений; АД — артериальное давление.

Note. ЧСС — heart rate; АД — blood pressure.

Таблица 2. Методологическое качество включенных систематических обзоров по шкале AMSTAR-2 (оценка по 16 пунктам) и итоговый уровень уверенности**Table 2.** Methodological quality of included systematic reviews assessed with AMSTAR 2 (16-item appraisal) and overall confidence rating

Исследования	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	Оценка качества
Huhn et al., 2022 [10]	Д	Д	Д	ЧД	Д	Д	Д	ЧД	ЧД	Д	Д	Н	Н	Н	Н	Д	Низкое
Lü et al., 2024 [15]	Д	Д	Д	ЧД	Д	Д	Н	ЧД	ЧД	Н	Д	ЧД	ЧД	Д	Д	Д	Низкое
Neumeier et al., 2021 [11]	Д	Н	Д	ЧД	Д	Д	Д	Н	Н	Д	Д	Н	Н	Н	Н	Д	Очень низкое
Nguyen et al., 2022 [13]	Н	Н	Н	ЧД	Н	Д	Д	ЧД	Н	Д	НМ	НМ	Н	Н	НМ	Д	Очень низкое
Rognoni et al., 2021 [12]	Д	Н	Д	ЧД	Д	Д	Д	ЧД	ЧД	Д	Д	Н	Н	Н	Н	Д	Низкое
Wang et al., 2024 [16]	Д	Н	Д	ЧД	Д	Д	Н	ЧД	ЧД	Н	Д	ЧД	ЧД	Д	Д	Д	Очень низкое
Yunusa et al., 2021 [14]	Д	ЧД	Д	ЧД	Д	Д	Д	ЧД	ЧД	Д	НМ	НМ	Д	Н	НМ	Д	Низкое

Примечание. Д — да; ЧД — частично да; Н — нет; НМ — метаанализ не выполнялся.

Note. Д — yes; ЧД — partially yes; Н — no; НМ — meta-analysis not performed.

обзорах; в большинстве оценок он расценивался как очень серьезный.

Непоследовательность была минимальной в трех обзорах (43 %): Huhn et al. (2022) для тахикардии [10], Neumeier et al. (2021) для QTc [11], Rognoni et al. (2021) для САД [12].

Непрямота выступала значимым ограничением в пяти обзорах (71 %): Huhn et al. (2022) для тахикар-

дии и брадикардии [10], Neumeier et al. (2021) для QTc [11], Nguyen et al. (2022) для САД/ДАД [13], Yunusa et al. (2021) [14] и Lü et al. (2024) [15] для цереброваскулярных событий. Неточность была минимальной в четырех обзорах (57 %): Huhn et al. (2022) для тахикардии [10], Neumeier et al. (2021) для QTc [11], Rognoni et al. (2021) для САД/ДАД [12] и Wang et al. (2024) для QTc [16].

Статистически значимых различий не было выявлено в трех обзорах (43 %): Neumeier et al. (2021) для QTc [11], Nguyen et al. (2022) для САД/ДАД [13] и Rognoni et al. (2021) для САД [12]. В обзоре Huhn et al. (2022) для тахикардии отмечен статистически значимый сигнал повышения риска по сравнению с плацебо, однако до-

стоверность доказательств оставалась очень низкой [10]. В работе Yunusa et al. (2021) [14] статистическую значимость определить было невозможно, поскольку релевантные исходы представлены только одним первичным исследованием.

Более подробная информация приведена в табл. 3.

Таблица 3. Качество доказательств по ключевым кардиоваскулярным исходам (оценка GRADE) во включенных систематических обзорах

Table 3. Certainty of evidence for key cardiovascular outcomes (GRADE assessment) in the included systematic reviews

Исследование	Исход	Риск систематической ошибки	Несоответствие	Непрямота	Неточность	Мера эффекта (95%-ный ДИ)	p-value	Качество доказательств
Huhn et al., 2022 [10]	Эпизоды брадикардии	Очень серьезный	*	Очень серьезный	*	*	*	Очень низкое
Huhn et al., 2022 [10]	Эпизоды тахикардии	Очень серьезный	Несерьезный	Очень серьезный	Несерьезный	RR 3,27 (95%-ный ДИ 1,11–10,32)	0,03	Очень низкое
Lü et al., 2024 [15]	Цереброваскулярные нежелательные явления	Очень серьезный	*	Очень серьезный	Серьезный	OR 4,01 (1,48; 10,90)	< 0,05	Очень низкое
Neumeier et al., 2021 [11]	Вариабельность QTc	Серьезный	Несерьезный	Серьезный	Несерьезный	VR 1,02 (95% ДИ 0,94–1,10)	> 0,05	Низкое
Nguyen et al., 2022 [13]	САД	Очень серьезный	**	Очень серьезный	**	**	**	Очень низкое
Nguyen et al., 2022 [13]	ДАД	Очень серьезный	**	Очень серьезный	**	**	**	Очень низкое
Rognoni et al., 2021 [12]	САД	Очень серьезный	Несерьезный	Очень серьезный	Несерьезный	MD = 1,07 (–1,12; 3,26)	> 0,05	Очень низкое
Rognoni et al., 2021 [12]	ДАД	Очень серьезный	Серьезный	Очень серьезный	Несерьезный	MD = 1,35 (–1,48; 4,18)	> 0,05	Очень низкое
Wang et al., 2024 [16]	Удлинение QTc (мс)	Серьезный	*	Серьезный	Несерьезный	MD = 3,54 (1,49; 5,59) для перорального рисперидона и MD = 3,53 (0,41; 6,64) для пролонгированной инъекционной формы по сравнению с плацебо	< 0,05	Низкое
Yunusa et al., 2021 [14]	Цереброваскулярные нежелательные явления	Очень серьезный	*	Очень серьезный	*	*	*	Очень низкое

Примечание. * — метаанализ по данному исходу не выполнялся либо параметры, необходимые для формального заполнения доменов/эффекта, в обзоре не представлены (например, исход оценен одним первичным исследованием или приведен только в описательном виде).

** — данных недостаточно для расчета/синтеза (исходные данные/параметры не предоставлены).

Note. * — Meta-analysis for this outcome was not performed, or the parameters required for formal assessment of domains/effect were not reported in the review (e.g., the outcome was assessed in a single primary study or presented only in a descriptive manner).

** — Insufficient data for calculation/synthesis (raw data/parameters not provided).

Сердечно-сосудистые исходы

В одном систематическом обзоре [10] оценивались эпизоды брадикардии и тахикардии у пациентов, получавших рисперидон. По результатам системы GRADE качество доказательств для этих исходов было оценено как очень низкое. Для тахикардии показан статистически значимый сигнал повышения риска по сравнению с плацебо ($RR = 3,27$; 95%-ный ДИ 1,11–10,32; $p = 0,03$) [10]. Вместе с тем доверительный интервал был широким, что указывает на низкую точность оценки и ограничивает клиническую интерпретацию результата. Для брадикардии релевантные данные были недостаточны для надежной количественной оценки эффекта [10].

Электрофизиологические эффекты, связанные с QTc, рассматривались в двух систематических обзорах [11, 16]. В работе Neumeier et al. (2021) оценивали вариабельность QTc (коэффициент вариации (variability ratio, VR) = 1,02; 95%-ный ДИ 0,94–1,10; $p > 0,05$), при этом качество доказательств было оценено как низкое [11]. В более позднем обзоре Wang et al. (2024) применение рисперидона (как пероральной, так и пролонгированной инъекционной формы) было ассоциировано с небольшим, но статистически значимым увеличением QTc по сравнению с плацебо ($MD = 3,54$ мс [1,49; 5,59] и $MD = 3,53$ мс [0,41; 6,64], соответственно) [16].

В рамках двух систематических обзоров [12, 13] анализировались показатели САД и ДАД. По результатам системы GRADE качество доказательств было оценено как очень низкое, при этом статистически значимого влияния терапии рисперидоном на САД/ДАД выявлено не было ($p > 0,05$), при этом о клинически значимых изменениях в первичных исследованиях сообщалось редко.

Цереброваскулярные нежелательные явления оценивали у пожилых пациентов с деменцией и ажитацией либо психотическими симптомами в двух обзорах [14, 15]. В работе Yunusa et al. (2021) статистическую значимость определить было невозможно, поскольку релевантные исходы представлены только одним первичным исследованием [14]. В сетевом метаанализе Lü et al. (2024) цереброваскулярные события были представлены в пяти РКИ, и применение рисперидона сопровождалось статистически значимым увеличением риска по сравнению с плацебо ($OR = 4,01$; 95%-ный ДИ 1,48–10,90) [15].

Обсуждение

Результаты данного зонтичного обзора не подтверждают существенного повышения кардиоваскулярного риска на фоне терапии рисперидоном. Для показателей АД выраженного неблагоприятного эффекта не прослеживается; вместе с тем для тахикардии выявлен статистически значимый сигнал повышения риска по сравнению с плацебо, однако достоверность доказательств оценена как очень низкая. В то же время для показателей длительности интервала QTc и возникновения цереброваскулярных событий сохраняются основания для осторожной интерпретации. В отдельных синтезах показано ста-

тистически значимое, хотя и небольшое удлинение QTc, а для цереброваскулярных нежелательных явлений у пожилых пациентов с деменцией описаны сигналы возможного повышения риска. Обзор выявил системные ограничения доказательной базы: методологическое качество включенных обзоров по шкале AMSTAR-2 чаще оценивалось как низкое или очень низкое, а качество доказательств по системе GRADE по большинству исходов оставалось низким или очень низким. Таким образом, общий вывод о сердечно-сосудистой безопасности рисперидона на основании доступных данных выглядит скорее обнадеживающим, но не снимает необходимости отдельно оценивать те исходы и популяции, где даже умеренные эффекты могут иметь клиническое значение.

Интерес к кардиоваскулярным эффектам рисперидона закономерен с точки зрения его фармакологических свойств. Препарат обладает выраженным антагонизмом к 5-HT_{2A}-серотониновым и D₂-дофаминовым рецепторам, а также взаимодействует с α-адренорецепторами и H1-гистаминовыми рецепторами, что теоретически может отражаться на гемодинамике, частоте сердечных сокращений и переносимости со стороны сердечно-сосудистой системы, особенно у уязвимых групп. Рисперидон широко применяется при шизофрении и расстройствах шизофренического спектра, при биполярном аффективном расстройстве, а также по ряду показаний в детской психиатрии и при поведенческих нарушениях, связанных с расстройствами развития. На этом фоне вопрос кардиоваскулярной безопасности имеет практическое значение и для стационара, и для амбулаторной терапии, где рисперидон нередко назначается пациентам с сопутствующими соматическими заболеваниями и на фоне полипрагмазии.

Анализируемые обзоры охватывали широкий диапазон доз (от 0,25–0,50 мг до десятков миллиграммов) и длительности терапии (от нескольких недель до двух лет). Популяции также были неоднородны: от взрослых пациентов с расстройствами шизофренического спектра до пожилых пациентов с деменцией. Отдельного внимания заслуживает то, что часть выводов о гемодинамической безопасности рисперидона опиралась на данные, полученные для пролонгированных инъекционных форм: при внутримышечном введении рисперидона пролонгированного действия в дозировках до 50 мг клинически значимых изменений САД и ДАД в анализируемых источниках выявлено не было. Однако эти данные, касающиеся конкретной лекарственной формы, не могут быть автоматически перенесены на пероральные формы, имеющие другие терапевтические дозы и режимы титрации. Следовательно, эти данные стоит интерпретировать скорее как отсутствие тревожных сигналов в рамках изученных режимов дозирования, а не как доказательство абсолютной безопасности препарата во всех возможных клинических сценариях.

Наибольшие вопросы для клинической практики по-прежнему связаны с двумя исходами: удлинением интервала QTc и цереброваскулярными событиями. В отдельных метааналитических синтезах отмечено небольшое, но статистически значимое удлинение

QTc. В клинической и регуляторной практике «маркером выраженного риска» обычно считают либо достижение QTc > 500 мс, либо прирост QTc > 60 мс от исходного уровня; изменения меньшей величины (например, >30 мс) рассматривают как потенциально клинически значимые и требующие более внимательного мониторинга, особенно при наличии факторов риска. На этом фоне выявленное среднее удлинение QTc примерно на 3,5 мс (при низкой достоверности доказательств) следует трактовать как малое смещение центральной тенденции, которое само по себе редко означает рост частоты тахикардии типа *torsades de pointes* (TdP), но может иметь значение у пациентов с пограничным QTc или прикумуляции факторов риска/взаимодействий [18].

Таким образом, ключевая практическая рекомендация — не отказываться от рисперидона, а выделять группы риска, контролировать электрокардиограмму при клинических показаниях и избегать сочетаний/состояний, повышающих вероятность перехода в «пороговые» значения QTc (в первую очередь QTc > 500 мс или прирост > 60 мс).

Помимо удлинения QTc, отдельного внимания требуют цереброваскулярные события у пожилых пациентов с деменцией. В этой популяции совокупные данные указывают на возможный рост риска, при том что сами события клинически тяжелы, а исходный сосудистый риск у пациентов нередко высок. Кроме того, в части обзоров статистическая оценка ограничивалась малым числом первичных исследований или неполнотой исходных данных, что снижает точность и устойчивость выводов. В свете этих данных применение рисперидона у пожилых пациентов с деменцией должно сопровождаться повышенной осторожностью: тщательной оценкой показаний, назначением минимально эффективных доз и регулярным пересмотром необходимости продолжения терапии.

Выводы настоящего зонтичного обзора необходимо интерпретировать с учетом его ограничений, прежде всего связанных с методологическим качеством включенных первичных источников. Низкие/очень низкие оценки по шкале AMSTAR-2 в значительной степени определялись недостаточной отчетностью по критически важным доменам (в частности, отсутствие/непрозрачность предварительного протокола и его отклонений, неполная информация о списке исключенных исследований и причинах исключения, а также недостаточная проработка/учет риска систематической ошибки первичных исследований и потенциальной публикационной предвзятости). Эти недостатки не являются «формальными»: они повышают вероятность как пропуска релевантных данных, так и включения исследований с высоким риском смещения без корректного взвешивания их вклада, что может приводить к нестабильным

оценкам эффектов и неоднозначной интерпретации редких исходов. Поэтому формулировки о «скорее обнадеживающей» общей картине безопасности следует трактовать как отсутствие убедительных доказательств выраженного универсального риска в рамках имеющейся базы, а не как доказанное отсутствие риска. Такой акцент согласуется с тем, что по большинству ключевых исходов достоверность доказательств по системе GRADE оставалась низкой или очень низкой.

Таким образом, совокупность рассмотренных данных не подтверждает существования выраженного универсального кардиоваскулярного риска при использовании рисперидона, однако подчеркивает необходимость фокусироваться на конкретных исходах и группах риска. На практике это означает оценку сердечно-сосудистого анамнеза и сопутствующей терапии перед назначением, мониторинг QTc и факторов, влияющих на его длительность, а также взвешенное применение рисперидона у пожилых пациентов с деменцией в связи с возможным повышением риска цереброваскулярных событий. Такой сбалансированный подход минимизирует потенциальные риски, не лишая пациентов эффективной терапии, особенно в клинических ситуациях, где цена ошибки наиболее высока.

Заключение

На основании синтеза доступных систематических обзоров можно заключить, что рисперидон не оказывает значимого негативного влияния на такие ключевые кардиоваскулярные параметры, как артериальное давление. При этом для тахикардии получен статистически значимый сигнал повышения риска по сравнению с плацебо при очень низкой достоверности доказательств.

Вместе с тем анализ выявил области потенциального риска, требующие повышенного клинического внимания: в части синтезов описано небольшое удлинение интервала QTc и отмечены сигналы по цереброваскулярным нежелательным явлениям у пожилых пациентов с деменцией. Поэтому в клинической практике целесообразно проводить индивидуальную стратификацию рисков, уделяя особое внимание пациентам с факторами, предрасполагающими к удлинению интервала QTc, а также с осторожностью назначать рисперидон пожилым пациентам с деменцией в связи с сигналом о возможном повышении риска цереброваскулярных событий. Дальнейшие исследования и более качественные синтезы должны быть направлены на уточнение величины эффекта по QTc и цереброваскулярным исходам, а также на повышение сопоставимости популяций, лекарственных форм и исходов, используемых в первичных исследованиях и обзорах.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Huhn M., Nikolakopoulou A., Schneider-Thoma J. et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: A systematic review and network meta-analysis // *Lancet*. – 2019. – Vol. 394 (10202). – Pp. 939–951. – [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31135-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31135-3)
- Шизофрения. Клинические рекомендации. Взрослые. Электронное издание. Минздрав РФ. – М., 2024. – 134 с. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/451_3 (дата обращения 12.02.2026).
- Yatham L.N., Chakrabarty T., Bond D.J. et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) recommendations for the management of patients with bipolar disorder with mixed presentations // *Bipolar Disord.* – 2021. – Vol. 23 (8). – Pp. 767–788. – <https://doi.org/10.1111/bdi.13135>
- Биполярное аффективное расстройство. Клинические рекомендации. Взрослые. Электронное издание / Минздрав РФ. – М., 2025. – 245 с. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/675_2 (дата обращения 12.02.2026).
- Jin B., Liu H. Comparative efficacy and safety of therapy for the behavioral and psychological symptoms of dementia: A systemic review and Bayesian network meta-analysis // *J Neurol.* – 2019. – Vol. 266 (10). – Pp. 2363–2375. – <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09200-8>
- Yunusa I., El Helou M.L. The use of risperidone in behavioral and psychological symptoms of dementia: a review of pharmacology, clinical evidence, regulatory approvals, and off-label use // *Front Pharmacol.* – 2020. – Vol. 11. – Art. 596. – <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00596>
- Corena-McLeod M. Comparative pharmacology of risperidone and paliperidone // *Drugs R.D.* – 2015. – Vol. 15 (2). – Pp. 163–174. – <https://doi.org/10.1007/s40268-015-0092-x>
- Stojkovic M., Radmanovic B., Jovanovic M. et al. Risperidone induced hyperprolactinemia: From basic to clinical studies // *Front Psychiatry.* – 2022. – Vol. 13. – Art. 874705. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.874705>
- Галкин С.А., Корнетова Е.Г., Петкун Д.А., Корнетов А.Н. Показатели индекса реполяризации желудочков у пациентов с шизофренией на фоне антипсихотической терапии // Современная терапия психических расстройств. – 2025. – № 2. – С. 20–25. – <https://doi.org/10.48612/psych/d8ar-keh1-4ava>
- Huhn M., Arndt T., Schneider-Thoma J., Leucht S. Effects of antipsychotics on heart rate in treatment of schizophrenia: A systematic review and meta-analysis // *Ther Adv Psychopharmacol.* – 2022. – Vol. 12. – Art. 20451253221097261. – <https://doi.org/10.1177/20451253221097261>
- Neumeier M.S., Homan S., Vetter S. et al. Examining side effect variability of antipsychotic treatment in schizophrenia spectrum disorders: A meta-analysis of variance // *Schizophr Bull.* – 2021. – Vol. 47 (6). – Pp. 1601–1610. – <https://doi.org/10.1093/schbul/sbab078>
- Rognoni C., Bertolani A., Jommi C. Second-generation antipsychotic drugs for patients with schizophrenia: Systematic literature review and meta-analysis of metabolic and cardiovascular side effects // *Clin Drug Investig.* – 2021. – Vol. 41 (4). – Pp. 303–319. – <https://doi.org/10.1007/s40261-021-01000-1>
- Nguyen T., McDonald C., Hallahan B. The association of metabolic syndrome and long acting injectable antipsychotics: A systematic review // *The European Journal of Psychiatry.* – 2022. – Vol. 36(3). – Pp. 163–175. – <https://doi.org/10.1016/j.ejpsy.2022.01.002>
- Yunusa I., Rashid N., Abler V., Rajagopalan K. Comparative efficacy, safety, tolerability, and effectiveness of antipsychotics in the treatment of Dementia-Related Psychosis (DRP): A systematic literature review // *J Prev Alzheimers Dis.* – 2021. – Vol. 8(4). – Pp. 520–533. – <https://doi.org/10.14283/jpad.2021.48>
- Lü W., Liu F., Zhang Y. et al. Efficacy, acceptability and tolerability of second-generation antipsychotics for behavioural and psychological symptoms of dementia: A systematic review and network meta-analysis // *BMJ Ment Health.* – 2024. – Vol. 27 (1). – e301019. – <https://doi.org/10.1136/bmjment-2024-301019>
- Wang D., Schneider-Thoma J., Sifis S. et al. Efficacy, acceptability and side-effects of oral versus long-acting injectables antipsychotics: Systematic review and network meta-analysis // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2024. – Vol. 83. – Pp. 11–18. – <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2024.03.003>
- Галкин С.А., Корнетова Е.Г., Меднова И.И., Тигунцев В.В., Корнетов А.Н. Распространенность и факторы риска синдрома удлинения интервала QT у пациентов с шизофренией на фоне приема антипсихотиков // Современная терапия психических расстройств. – 2024. – № 2. – С. 32–39. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.31.31.004>
- Khatib R., Sabir F.R.N., Omari C. et al. Managing drug-induced QT prolongation in clinical practice // *Postgrad Med J.* – 2021. – Vol. 97 (1149). – Pp. 452–458. – <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-138661>
- Huhn M., Nikolakopoulou A., Schneider-Thoma J. et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: A systematic review and network meta-analysis // *Lancet*. – 2019. – Vol. 394 (10202). – Pp. 939–951. – [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31135-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31135-3)
- Шизофрения. Клинические рекомендации. Взрослые. Электронное издание. Минздрав РФ. – М., 2024. – 134 с. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/451_3 (дата обращения 12.02.2026).
- Yatham L.N., Chakrabarty T., Bond D.J. et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) recommendations for the management of patients with bipolar disorder with mixed presentations // *Bipolar Disord.* – 2021. – Vol. 23 (8). – Pp. 767–788. – <https://doi.org/10.1111/bdi.13135>
- Bipoljarnoe affektivnoe rasstrojstvo. Klinicheskie rekomendacii. Vzsroslye. Jelektronnoe izdanie / Minzdrav RF. – М., 2025. – 245 с. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/675_2 (дата обращения 12.02.2026).
- Jin B., Liu H. Comparative efficacy and safety of therapy for the behavioral and psychological symptoms of dementia: A systemic review and Bayesian network meta-analysis // *J Neurol.* – 2019. – Vol. 266 (10). – Pp. 2363–2375. – <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09200-8>
- Yunusa I., El Helou M.L. The use of risperidone in behavioral and psychological symptoms of dementia: a review of pharmacology, clinical evidence, regulatory approvals, and off-label use // *Front Pharmacol.* – 2020. – Vol. 11. – Art. 596. – <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00596>
- Corena-McLeod M. Comparative pharmacology of risperidone and paliperidone // *Drugs R.D.* – 2015. – Vol. 15 (2). – Pp. 163–174. – <https://doi.org/10.1007/s40268-015-0092-x>
- Stojkovic M., Radmanovic B., Jovanovic M. et al. Risperidone induced hyperprolactinemia: From basic to clinical studies // *Front Psychiatry.* – 2022. – Vol. 13. – Art. 874705. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.874705>
- Galkin S.A., Kornetova E.G., Petkun D.A., Kornetov A.N. Pokazateli indeksa repoljizacii zhe-ludochkov u pacientov s shizofreniej na fone antipsihoticheskoj terapii // Sovremennaa terapija Psihiceskih Rasstrojstv. – 2025. – № 2. – С. 20–25. – <https://doi.org/10.48612/psych/d8ar-keh1-4ava>
- Huhn M., Arndt T., Schneider-Thoma J., Leucht S. Effects of antipsychotics on heart rate in treatment of schizophrenia: A systematic review and meta-analysis // *Ther Adv Psychopharmacol.* – 2022. – Vol. 12. – Art. 20451253221097261. – <https://doi.org/10.1177/20451253221097261>
- Neumeier M.S., Homan S., Vetter S. et al. Examining side effect variability of antipsychotic treatment in schizophrenia spectrum disorders: A meta-analysis of variance // *Schizophr Bull.* – 2021. – Vol. 47 (6). – Pp. 1601–1610. – <https://doi.org/10.1093/schbul/sbab078>
- Rognoni C., Bertolani A., Jommi C. Second-generation antipsychotic drugs for patients with schizophrenia: Systematic literature review and meta-analysis of metabolic and cardiovascular side effects // *Clin Drug Investig.* – 2021. – Vol. 41 (4). – Pp. 303–319. – <https://doi.org/10.1007/s40261-021-01000-1>
- Nguyen T., McDonald C., Hallahan B. The association of metabolic syndrome and long acting injectable antipsychotics: A systematic review // *The European Journal of Psychiatry.* – 2022. – Vol. 36(3). – Pp. 163–175. – <https://doi.org/10.1016/j.ejpsy.2022.01.002>
- Yunusa I., Rashid N., Abler V., Rajagopalan K. Comparative efficacy, safety, tolerability, and effectiveness of antipsychotics in the treatment of Dementia-Related Psychosis (DRP): A systematic literature review // *J Prev Alzheimers Dis.* – 2021. – Vol. 8(4). – Pp. 520–533. – <https://doi.org/10.14283/jpad.2021.48>
- Lü W., Liu F., Zhang Y. et al. Efficacy, acceptability and tolerability of second-generation antipsychotics for behavioural and psychological symptoms of dementia: A systematic review and network meta-analysis // *BMJ Ment Health.* – 2024. – Vol. 27 (1). – e301019. – <https://doi.org/10.1136/bmjment-2024-301019>
- Wang D., Schneider-Thoma J., Sifis S. et al. Efficacy, acceptability and side-effects of oral versus long-acting injectables antipsychotics: Systematic review and network meta-analysis // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2024. – Vol. 83. – Pp. 11–18. – <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2024.03.003>
- Galkin S.A., Kornetova E.G., Mednova I.I., Tiguncev V.V., Kornetov A.N. Rasprostranennost' i faktory riska sindroma udlenija intervala QT u pacientov s shizofreniej na fone priema antipsihotikov // Sovremennaa terapija Psihiceskih Rasstrojstv. – 2024. – № 2. – С. 32–39. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.31.31.004>
- Khatib R., Sabir F.R.N., Omari C. et al. Managing drug-induced QT prolongation in clinical practice // *Postgrad Med J.* – 2021. – Vol. 97 (1149). – Pp. 452–458. – <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-138661>

Роль кишечного микробиома в формировании терапевтически резистентной депрессии (нарративный обзор)

М.Ю. Попов

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

РЕЗЮМЕ

Терапевтически резистентная депрессия (ТРД) представляет собой серьезную медико-социальную проблему. В нарративном обзоре обобщены и проанализированы современные данные, раскрывающие роль кишечного микробиома в формировании и поддержании ТРД. Показано, что наряду с общим дисбиозом, ассоциированным с депрессией, существует специфический «микробный профиль резистентности», характеризующийся снижением альфа-разнообразия, дисбалансом определенных таксонов и нарушением метаболизма нейроактивных молекул. Патогенетически значимая роль микробиома в формировании резистентности подтверждается экспериментальными исследованиями с трансплантацией фекальной микробиоты, демонстрирующими передачу фенотипа ТРД. Ключевыми патофизиологическими механизмами служат индуцированное дисбиозом нейровоспаление, метаболический и нейротрансмиссерный дисбаланс, а также подавление нейропластичности. В качестве интегрирующей гипотезы предложена модель ригидности микробиома, которая связывает устойчивость патологического состояния с неспособностью микробного сообщества к адаптивной перестройке, необходимой для формирования терапевтического ответа. Проанализированы потенциальные стратегии, нацеленные на повышение пластичности микробиома, включая таргетные пробиотики, диетические интервенции, антимикробные препараты, трансплантацию фекальной микробиоты и инновационные биотехнологии. Определены основные ограничения существующей доказательной базы, обозначены приоритетные направления для будущего научного поиска. Результаты обзора формируют теоретическую основу для разработки микробиом-ориентированных подходов в качестве нового патогенетического направления в лечении ТРД.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: терапевтически резистентная депрессия, кишечный микробиом, ось «кишечник — мозг», нейровоспаление, нейропластичность, модуляция микробиома

КОНТАКТ: Попов Михаил Юрьевич, popovmikhail@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7905-4583

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Попов М.Ю. Роль кишечного микробиома в формировании терапевтически резистентной депрессии (нарративный обзор) // Современная терапия психических расстройств. — 2026. — № 1. — С. 26–35. — DOI: 10.48612/psyph/hn3u-2946-tx22

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

The Role of the Gut Microbiome in the Development of Treatment-Resistant Depression (A Narrative Review)

M. Yu. Popov

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

SUMMARY

Treatment-resistant depression (TRD) constitutes a major clinical and public health challenge. This narrative review aims to synthesize and critically evaluate the current evidence on the role of the gut microbiome in the development and persistence of TRD. The review reveals a specific, resistance-associated microbial signature distinct from and superimposed on general depressive dysbiosis. This signature is characterized by reduced alpha-diversity, shifts in predominance of certain bacterial taxa, and impaired microbial metabolism of neuroactive molecules. Evidence from fecal microbiota transplantation studies confirms a causal role for gut dysbiosis, demonstrating that antidepressant resistance can be transferred. Key pathophysiological mechanisms include dysbiosis-induced neuroinflammation, metabolic and neurotransmitter dysregulation, and impaired neuroplasticity. We propose the concept of "microbiome rigidity" as a core mechanism, wherein the inability of the microbial community to undergo adaptive restructuring compromises the treatment response. The review also provides a critical appraisal of microbiome-targeted strategies designed to overcome this rigidity, including targeted probiotics, dietary interventions, antimicrobial drugs, fecal microbiota transplantation, and innovative biotechnological approaches. Finally, we outline the main limitations of current research and promising directions for future investigations. Collectively, the evidence supports targeting the gut microbiome as a novel, pathogenetically-grounded approach to the management of TRD.

KEYWORDS: treatment-resistant depression, gut microbiome, gut-brain axis, neuroinflammation, neuroplasticity, microbiome modulation

CONTACT: Popov Mikhail Yurievich, popovmikhail@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7905-4583

CITATION: Popov M.Yu. The Role of the Gut Microbiome in the Development of Treatment-Resistant Depression (A Narrative Review) // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current therapy of Mental disorders]. — 2026. — No. 1. — Pp. 26–35. — DOI: 10.48612/psyph/hn3u-2946-tx22 [in Russian].

CONFLICT OF INTEREST: author declares no conflict of interest.

Введение

Терапевтически резистентная депрессия (ТРД) остается одной из наиболее сложных проблем психиатрии [1–3]. Несмотря на многообразие доступных антидепрессантов, каждый третий пациент не достигает ремиссии даже после нескольких курсов терапии [4, 5]. Стандартные лекарственные и нелекарственные методы преодоления резистентности, включая электросудорожную терапию, далеко не всегда оказываются эффективными [6], что диктует необходимость поиска новых, патогенетически обоснованных подходов.

Традиционно формирование ТРД связывают с такими факторами, как особенности течения заболевания, наличие коморбидной патологии, психосоциальные механизмы, нейротрансмиттерные и нейроэндокринные дисфункции, системное воспаление, нарушения нейропластичности [7–10]. При этом в качестве принципиально новой мишени внимания привлекает кишечная *микробиота*¹ — сложнейшая экосистема, находящаяся в постоянной коммуникации с центральной нервной системой (ЦНС) через ось «кишечник — мозг» [11–13]. Появляется все больше данных о значимом вкладе *микробиома*² не только в патогенез депрессии [14–16], но и в модуляцию ответа на антидепрессанты [17–19]. Однако в контексте ТРД эти данные остаются несистематизированными — комплексный анализ, объединяющий структурные, функциональные и патофизиологические аспекты связи микробиома с резистентностью, в литературе представлен недостаточно.

Цель данного нарративного обзора — интегрировать современные научные данные в целостную модель, отражающую роль кишечного микробиома в формировании ТРД. Это позволит не только углубить понимание биологических основ терапевтической резистентности, но и наметить потенциальные стратегии ее преодоления, направленные на микробиом.

Методы

Стратегия поиска литературы. Поиск релевантных публикаций проводили в электронных базах данных PubMed, Scopus, eLIBRARY.RU и КиберЛенинка. Для формирования поисковых запросов использовали комбинации ключевых слов (treatment-resistant depression OR treatment refractory depression OR antidepressant resistance OR antidepressant response) AND (gut microbiome OR gut microbiota OR dysbiosis), а также их русскоязычные эквиваленты.

Критерии соответствия и процесс отбора публикаций. Включали оригинальные исследования (клинические и на животных моделях), системати-

ческие обзоры и метаанализы, в которых оценивалась связь между кишечным микробиомом и ответом на антидепрессивную терапию или изучались молекулярные механизмы этой связи. Включали статьи на английском и русском языке, опубликованные с 1 января 2018 по 30 июня 2025 г. Не включали описания случаев, тезисы конференций и нерецензируемые публикации.

После первичного скрининга по названиям и аннотациям оценивали соответствие публикаций обозначенным выше критериям. В итоге после дополнительного поиска по цитируемой литературе было отобрано 56 статей, которые и легли в основу данного обзора.

Анализ и синтез данных. С учетом нарративного характера обзора формальный качественный или количественный анализ не проводили. Данные обобщали и логически структурировали с фокусом на характерные особенности микробного профиля, ассоциированные с устойчивостью к лечению, а также на патофизиологические механизмы, опосредующие связь микробиома с ТРД. Проведение систематического обзора на текущий момент было признано нецелесообразным в связи с выраженной методологической гетерогенностью исследований (различия в дизайне, критериях ТРД, методах анализа микробиома, изучаемых антидепрессантах). Нарративный формат позволяет интегрировать эти разнородные данные, формулировать целостные концепции и выдвигать гипотезы для будущих исследований.

Результаты

Исходный микробный профиль как предиктор терапевтического ответа

Хотя наличие дисбиоза характерно для депрессии в целом [20–22], накапливается все больше данных о существовании специфического «профиля резистентности», который отличается от микробного профиля пациентов, отвечающих на антидепрессивную терапию.

Микробное разнообразие. Результаты исследований демонстрируют, что у пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством (РДР) низкое исходное альфа-разнообразие³ служит значимым предиктором отсутствия ответа на антидепрессанты [23–25]. Показано, что бактериальное разнообразие в начале госпитализации позволяет прогнозировать достижение ремиссии к моменту выписки [26].

Представленность отдельных таксонов. Установлено, что достижение ремиссии ассоциировано с высокой исходной представленностью родов *Faecalibacterium*, *Agathobacter*, *Roseburia* [27]. Эти таксоны известны как продуценты бутирата — противовоспалительной короткоцепочечной жирной кислоты (КЦЖК), играющей важную роль в поддержании целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и нейропластичности [28, 29]. Напротив,

¹ Микробиота (микробиоценоз) — сообщество живых микроорганизмов (бактерий, архей, грибов, простейших) и вирусов, населяющих конкретную среду обитания в организме-хозяине.

² Микробиом — совокупность всех компонентов экосистемы, включающая сами микроорганизмы и вирусы, их геномы (метагеном), продукты метаболизма и условия среды обитания.

³ Альфа-разнообразие — таксономическое разнообразие внутри отдельной экосистемы.

в микробиоте пациентов с ТРД доминируют провоспалительные таксоны, включая представителей типа *Proteobacteria* (роды *Citrobacter* и *Yersinia*), а также семейства *Peptostreptococcaceae* и вида *Fenollaria timonensis* [30].

Функциональные особенности микробиома.

По данным метагеномного анализа, ответ на антидепрессанты ассоциирован с обогащением микробиома генами, контролирующими пути синтеза КЦЖК, в то время как отсутствие ответа — с повышенной экспрессией генов катаболизма триптофана по кинурениновому пути [24]. Кроме того, у пациентов, не отвечающих на лечение, повышен микробиота-зависимый синтез глутамата [31] и нарушен метаболизм гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) [32].

Таким образом, исходное состояние кишечного микробиома обладает прогностическим потенциалом в отношении ответа на антидепрессивную терапию. «Микробный профиль резистентности» представляет собой не просто более выраженный дисбиоз, а специфический структурно-функциональный паттерн. Его отличительными чертами являются: низкое альфа-разнообразие, дефицит бутират-продуцентов, доминирование провоспалительных таксонов, активация кинуренинового пути катаболизма триптофана и изменение метаболизма глутамата и ГАМК.

Экспериментальные доказательства причинно-следственной связи между микробиомом и фенотипом ТРД

Наиболее весомые доказательства наличия因果ной связи получены в экспериментальных исследованиях.

Передача резистентного фенотипа. Трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ) от пациентов с депрессией или от животных с депрессивно-подобным поведением не только воспроизводит такое же поведение у животных-реципиентов [33, 34], но и передает устойчивость к терапии. Так, у мышей-реципиентов флуоксетин теряет способность купировать депрессивно-подобное поведение, восстанавливать уровень серотонина в ЦНС и стимулировать нейрогенез [35]. Более того, пересадка дисбиотической микробиоты сама по себе подавляет у лабораторных животных нейрогенез в гиппокампе [36, 37], что свидетельствует о влиянии микробиома на нейропластичность.

Блокада эффекта антидепрессантов отдельными штаммами. Резистентность к антидепрессантам может быть опосредована не столько общим дисбиозом, сколько наличием конкретных «блокирующих» таксонов. Показано, что дулоксетин снижает содержание родов *Ruminococcus* и *Adlercreutzia* в кишечной микробиоте. При этом введение одновременно с антидепрессантом штамма *Ruminococcus flavefaciens* (но не *Adlercreutzia equolifaciens*) блокирует эффекты дулоксетина в поведенческих тестах и подавляет экспрессию генов, регулирующих нейропластичность [38]. Это подтверждает, что модуляция резистентности к антидепрессантам микробиомом является таксон-специфичной.

Обратимость нарушений. Важное доказательство причинно-следственной связи — возможность обратного развития фенотипа ТРД при интервенциях, нацеленных на различные уровни организации микробного сообщества. Во-первых, показано, что восполнение дефицита КЦЖК устраняет депрессивно-подобное поведение в модели ТРД, нормализуя уровень нейромедиаторов, снижая нейровоспаление и повышая экспрессию мозгового нейротрофического фактора (BDNF) [39]. Во-вторых, введение пробиотиков восстанавливает нарушенный нейрогенез [40], доказывая, что коррекция состава микробиоты способна устранить вызванные дисбиозом центральные нарушения. В-третьих, комбинированное использование пребиотиков с пробиотиком *Faecalibacterium prausnitzii* корректирует метаболизм триптофана и снижает маркеры воспаления [41]. Эти данные демонстрируют, что опосредованные дисбиозом системные и центральные нарушения носят динамический характер и могут быть устранены целенаправленными вмешательствами, что открывает очевидные терапевтические перспективы.

Совокупность экспериментальных данных позволяет рассматривать специфический микробный профиль не просто в качестве маркера, а как патогенетическую детерминанту ТРД, способную индуцировать резистентный фенотип. Определение степени клинической релевантности этих данных является задачей дальнейших исследований.

Патофизиологические механизмы влияния микробиома на формирование ТРД

Вклад кишечного микробиома в формирование ТРД может быть опосредован несколькими патофизиологическими путями.

Индукция нейровоспаления. Дисбиоз — с дефицитом бутират-продуцентов и обогащением провоспалительными таксонами — создает основу для формирования хронического системного воспаления [42, 43]. Нарушение целостности кишечного барьера на фоне дефицита бутирата позволяет бактериальным продуктам (например, липополисахариду) проникать в системный кровоток, где они запускают провоспалительные реакции с высвобождением провоспалительных цитокинов. Последние, преодолевая ГЭБ, активируют микроглию и индуцируют нейровоспаление [28, 29, 44]. Важную роль в этом процессе играет активация NLRP3-инфламмосомы — внутриклеточного сенсора, преобразующего патоген-ассоциированные сигналы в каскад воспаления через синтез интерлейкинов IL-1 β и IL-18 [45]. Показано усиление экспрессии генов инфламмосомного пути у пациентов с ТРД, что подтверждается повышенными уровнями соответствующих маркеров воспаления по сравнению с респондерами [46].

Нарушение метаболического и нейротрансмиссивного баланса. Дисбиоз напрямую влияет на нейробиохимический гомеостаз. Смещение метаболизма триптофана в сторону кинуренинового пути приводит к двум негативным последствиям: снижает доступность триптофана для синтеза серотонина в ЦНС и способствует накоплению нейротоксичных

метаболитов (в частности, хинолиновой кислоты), усиливающих глутаматергическую эксайтотоксичность [18, 24]. Помимо этого нарушение микробиотазависимого метаболизма глутамата и ГАМК [31, 32] создает дисбаланс между возбуждающей и тормозной нейротрансмиссией, что рассматривается в качестве одного из патогенетических звеньев ТРД [47].

Подавление нейропластичности. Следствием дисбиоз-индуцированных воспалительных и нейрохимических нарушений является угнетение нейропластичности. Дефицит бутирата, ингибитора гистондеацетилаз, может приводить к эпигенетическим изменениям, снижающим экспрессию BDNF [48]. Персистирующее нейровоспаление и повышенный уровень глутамата дополнительно подавляют нейрогенез в гиппокампе и синаптическую пластичность [36, 37], лишая антидепрессанты их конечной точки приложения.

Таким образом, влияние кишечного микробиома на формирование ТРД реализуется через комплекс взаимосвязанных и взаимоусиливающих патофизиологических механизмов: индукцию нейровоспаления, дисрегуляцию обмена нейротрансмиттеров и подавление нейропластичности. Хотя эти механизмы свойственны депрессии в целом, при ТРД они (или некоторые из них) отличаются особой выраженностью [46], что может создавать более устойчивый патофизиологический фон, снижающий восприимчивость стандартных терапевтических мишеней к действию антидепрессантов.

Влияние антидепрессантов на состав и функциональную активность микробиоты

Помимо данных о связи исходного состояния микробного сообщества с ответом на терапию важным аспектом является динамика микробиома в процессе лечения.

Прямое антимикробное действие. В исследованиях *in vitro* многие антидепрессанты (в частности, амитриптилин, имипрамин, кломипрамин, флуоксетин, флувоксамин, сертралин, эсциталопрам, дулоксетин, венлафаксин, миртазапин) проявляют антимикробные свойства [49, 50]. Механизмы действия этих препаратов на микроорганизмы до конца не изучены — предположительно они могут включать воздействие на бактериальные мембраны, системы эффлюкса и активность ДНК-гираз [51]. Несмотря на условность переноса результатов исследований *in vitro* на человека, эти данные указывают на потенциальную способность антидепрессантов напрямую модулировать микробное сообщество.

Влияние на состав микробиоты. Исследования *in vivo* подтверждают способность антидепрессантов вызывать значимые изменения в составе кишечной микробиоты [38, 50, 52]. Показано, что у пациентов с РДР терапия антидепрессантами ассоциирована с тенденцией к нормализации микробного профиля, включая увеличение численности бутират-продуцирующих бактерий [53–55]. Следует подчеркнуть, что эти изменения могут быть связаны не только с прямой антимикробной активностью, но и (возможно, даже в большей степени) с опосредованными эффектами

ми — через изменение физиологии организма-хозяина. Модулируя нейрохимический гомеостаз в ЦНС и энтеральной нервной системе, антидепрессанты оказывают влияние на двигательную и секреторную активность кишечника. Это приводит к изменению времени транзита и влияет на условия обитания микроорганизмов [56]. Кроме того, известная противовоспалительная и иммуномодулирующая активность антидепрессантов способствует снижению системного и локального воспаления, что может благоприятствовать росту полезных комменсалов [57].

Динамика микробиома в зависимости от терапевтического ответа. Установлены различия в траекториях изменений микробиома у пациентов, отвечающих и не отвечающих на антидепрессанты. У респондеров наблюдается благоприятная динамика: повышение альфа-разнообразия [31], рост числа бутират-продуцентов (*Faecalibacterium*, *Roseburia*) [54], увеличение представленности *Clostridiales* [23]. У нон-респондеров подобные сдвиги отсутствуют, при этом сохраняются ключевые функциональные нарушения: снижение продукции КЦЖК и повышение синтеза глутамата [24, 31]. При длительном лечении различия нарастают, что указывает на долгосрочное модифицирующее влияние антидепрессивной терапии на микробиом респондеров [23]. Эти данные подтверждаются и в экспериментальных моделях: у животных-«респондеров» наблюдается специфическая динамика таксонов, не характерная для «нон-респондеров» [58].

Таким образом, исследования *in vitro* и *in vivo* демонстрируют способность антидепрессантов оказывать влияние (напрямую и опосредованно) на состав и функциональную активность кишечной микробиоты. При этом наличие терапевтического ответа сопровождается благоприятной перестройкой микробного сообщества, а его отсутствие — сохранением дисбиотического состояния.

Обсуждение

Контраст между благоприятной динамикой микробиома у респондеров и ее отсутствием у нон-респондеров ставит закономерный вопрос: вносят ли антидепрессант-индуцированные изменения микробного сообщества вклад в формирование ответа на терапию? Иными словами, является ли модуляция микробиома значимым компонентом фармакодинамики антидепрессантов, а не просто побочным эффектом?

Проведенный анализ позволяет сформулировать гипотезу, в которой центральная роль отводится пластичности микробиома — его способности к адаптивным изменениям в ответ на терапию. Согласно этой гипотезе, благоприятные изменения микробиома, увеличивая продукцию противовоспалительных КЦЖК и уровень BDNF, способствуют ослаблению нейровоспаления и восстановлению нейропластичности [24, 54], что создает условия для повышения чувствительности центральных мишеней к антидепрессантам. Соответственно, *ригидность микробиома* — его неспособность к необходимой перестройке — может препятствовать реализации

терапевтического ответа, поддерживая патологический фон (нейровоспаление, низкий уровень BDNF) и делая сигнал антидепрессанта неэффективным.

Но возможно и другое объяснение. Наблюдаемая у нон-респондеров ригидность микробиома может отражать не свойство самого микробного сообщества, а устойчивое патофизиологическое состояние организма-хозяина. Такие факторы, как иммунная дисрегуляция и метаболические нарушения, могут жестко детерминировать состав и функцию микробного сообщества, ограничивая его адаптивные возможности. В этом случае микробиом выступает скорее пассивным индикатором системного сбоя, нежели первичным источником «ригидности».

Однако такая интерпретация плохо согласуется с экспериментальными данными. Показано, что принудительное поддержание исходного состояния микробного сообщества полностью блокирует поведенческие и нейробиологические эффекты дулоксетина у лабораторных животных [38]. Это демонстрирует, что реализация «антидепрессивной» активности дулоксетина в экспериментальных моделях возможна только при определенных изменениях микробиома. Если бы эти изменения были лишь эпифеноменом, их устранение не влияло бы на действие препарата. Косвенным клиническим подтверждением важности изменений микробиома для формирования терапевтического ответа служит собственный антидепрессивный потенциал пробиотиков [59–61].

Разрешить противоречия способна *интегративная модель*, в рамках которой ригидность микробиома рассматривается как одно из звеньев в общеорганизменной патогенетической цепи. Суть этой модели сводится к следующим положениям.

1. Системные патофизиологические процессы (метаболический дисбаланс, иммуновоспалительная активация, нейрогуморальная дисрегуляция) формируют с кишечным дисбиозом устойчивую патологическую систему, стабилизирующую петли положительной обратной связи. Системные нарушения изменяют среду кишечника, поддерживая дисбиоз, который, в свою очередь, усиливает общий патофизиологический фон, замыкая порочный круг и стабилизируя патологическое состояние.

2. В этой петле микробиом выступает не пассивным звеном, а активным модулятором сигналов по всем каналам оси «кишечник — мозг»: метаболическому (изменение профиля КЦЖК и других нейроактивных молекул), иммунному (активация провоспалительных каскадов), нейроэндокринному (влияние на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось) и вагусному (изменение афферентных сигналов).

3. Ключевым механизмом реализации терапевтического ответа является способность антидепрессанта разорвать этот порочный круг, что требует адаптивной перестройки микробиома как одного из необходимых условий.

4. Фактором, блокирующим этот механизм и поддерживающим резистентность, выступает ригидность системы в целом, которая проявляется, в частности, в неспособности микробного сообщества к благоприятным изменениям, что препятствует разрыву петли положительной обратной связи.

Согласно этой модели, ригидный дисбиотический микробиом независимо от исходной «точки запуска» патологической петли активно вовлекается в нее, становясь самостоятельным патогенетическим фактором, поддерживающим резистентность. Подобная трактовка полностью согласуется с данными о том, что антидепрессивный эффект может быть индуцирован [59–61] или заблокирован [38] путем модуляции микробиома.

Вместе с тем следует учитывать, что помимо нормализующего действия антидепрессантов на микробное сообщество, возможен и противоположный эффект. Длительное применение препаратов способно вызывать негативные изменения в составе и функции микробиоты, в частности, в результате селекции устойчивых штаммов [62]. Гипотетически это может постепенно нивелировать первоначальный позитивный эффект воздействия терапии на микробиом, приводя к восстановлению или усугублению патофизиологического фона и внося потенциальный вклад в формирование вторичной резистентности.

Определенный вклад в вариабельность терапевтического ответа может вносить и прямое влияние микробиоты на фармакокинетику препаратов. Установлено, что кишечные бактерии способны метаболизировать [63] и биоаккумулировать [64] антидепрессанты, потенциально снижая их концентрацию в системном кровотоке и, соответственно, доступность для центральных мишеней. Однако фармакокинетические взаимодействия, вероятно, не играют ведущей роли в формировании ТРД — в этом случае следует говорить скорее о псевдорезистентности, поскольку влияние микробиоты на биодоступность препарата потенциально компенсируется титрацией дозы. Гораздо более значимым представляется рассмотренный выше фармакодинамический механизм: участие микробиома в создании патофизиологического фона, снижающего чувствительность центральных мишеней к антидепрессанту. Это обосновывает возможность таргетного воздействия на микробиом как перспективного подхода к преодолению фармакодинамической резистентности.

Несмотря на ограниченное число исследований непосредственно при ТРД, данные о депрессии в целом указывают на терапевтический потенциал микробиом-модулирующих интервенций. В рамках предложенной модели основной задачей становится не просто коррекция дисбиоза, а повышение функциональной пластичности микробного сообщества, что и определяет направленность рассматриваемых ниже терапевтических стратегий.

Стратегия «обучения»: таргетные пробиотики. Данная стратегия направлена на преодоление функциональной дисрегуляции микробиома путем введения специфических штаммов-пробиотиков с заданными свойствами. «Обучение» заключается в привнесении в сообщество новых метаболических функций, селективно нацеленных на значимые патогенетические звенья (например, усиление синтеза КЦЖК или коррекция дисбаланса в метаболизме триптофана). Экспериментальные данные подтверждают, что определенные штаммы способны не только модулировать метаболитом, но и восстанавливать

нарушенный нейрогенез, преодолевая тем самым один из ключевых механизмов резистентности [40]. Метаанализы клинических исследований демонстрируют, что адъювантное назначение пробиотиков (в частности, *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*) ассоциировано со значимым снижением депрессивной симптоматики [60, 65, 66].

Стратегия «удобрения»: пребиотики и диета.

Эта стратегия нацелена на повышение пластичности микробиома через изменение среды. Задача — создать метаболический ландшафт, способствующий росту аутохтонных комменсалов с противовоспалительной активностью и повышающий за счет этого функциональный потенциал экосистемы. Хотя эффективность назначения пребиотиков (галактоолигосахаридов, фруктоолигосахаридов, инулина) при депрессии не доказана [59, 65], комплексные диетические интервенции (например, основанные на средиземноморской диете) способны уменьшать выраженность депрессивных симптомов [67]. Этот эффект, по-видимому, опосредован синергичным действием биоактивных компонентов, таких как пищевые волокна (служат субстратом для продукции КЦЖК), полифенолы (подавляют синтез цитокинов и экспрессию молекул адгезии) и омега-3 жирные кислоты (снижают выработку провоспалительных медиаторов) [29, 59, 67]. Совокупное действие этих компонентов диеты может способствовать снижению системного воспаления и благоприятной перестройке микробного сообщества.

Стратегия «санации»: антимикробные и противовоспалительные средства. Ригидность микробиома может поддерживаться доминированием провоспалительных таксонов. Стратегия «санации» предполагает их целенаправленное подавление для разрушения стабильной патологической структуры и высвобождения экологических ниш для роста полезных комменсалов. По данным метаанализа, терапевтическим потенциалом при ТРД обладает антибиотик миноциклин [68]. Хотя влияние этого препарата на микробиом в контексте депрессии не изучалось, а его эффективность связывают в основном с центральными механизмами (нейропротективным, противовоспалительным) [68], нельзя исключить, что определенный вклад могут вносить и антибактериальные свойства миноциклина. В этой связи интерес представляют доклинические данные, демонстрирующие способность рифаксимина (неабсорбируемого антибиотика, лишённого системных эффектов) уменьшать проявления депрессивно-подобного поведения, корректировать дисбиоз и восстанавливать физиологический метаболизм триптофана в гиппокампе [69], оказывая то самое «санирующее» воздействие, которое неспособны инициировать антидепрессанты в ригидной среде.

Стратегия «перезагрузки»: ТФМ. Этот наиболее радикальный подход направлен на преодоление ригидности путем замещения дисбиотической экосистемы пластичным донорским сообществом. Экспериментальные данные подтверждают восстановление чувствительности к антидепрессантам после ТФМ [35, 38]. Пилотные клинические исследования при РДР демонстрируют обнадеживающие резуль-

таты [70, 71], однако применение ТФМ в психиатрии находится на самом начальном этапе изучения, что требует крайней осторожности и тщательной оценки возможных рисков.

Представленные стратегии открывают возможность многоуровневого воздействия, направленного на повышение пластичности микробиома. Безусловно, эти подходы следует рассматривать не как альтернативу стандартным методам преодоления резистентности, а как перспективные адъювантные вмешательства, нацеленные на один из возможных механизмов устойчивости патологического состояния.

Инновационные биотехнологические подходы. Помимо стратегий, находящихся в активной клинической разработке, формируется новый класс интервенций, основанных на передовых биотехнологиях для прецизионного воздействия на кишечную экосистему.

Биоинженерные комменсалы (генетически модифицированные штаммы) могут быть запрограммированы на выполнение определенных терапевтических функций, такие как локальная продукция нейропротективных молекул или ферментов, нормализующих катаболизм триптофана [72].

Бактериофаги, избирательно инфицирующие бактерии-мишени, способны таргетно модулировать состав микробиоты, например, селективно подавлять провоспалительные таксоны без воздействия на полезные бутират-продуцирующие виды. Экспериментальные исследования демонстрируют, что фаговая терапия вызывает каскадные изменения в метаболоме кишечника, включая модуляцию уровня нейроактивных молекул [73].

Системы редактирования генов, такие как CRISPR-Cas, позволяют осуществлять прямое вмешательство в метаболические функции бактерий. С помощью специализированных систем доставки (бактериофагов, конъюгирующих плазмид, биосовместимых наночастиц) появляется возможность напрямую изменять метаболические пути резидентной микробиоты, активируя полезные функции или подавляя провоспалительную активность [74].

Внеклеточные везикулы, выделяемые бактериями и содержащие биоактивные молекулы, способны преодолевать биологические барьеры, включая ГЭБ. Они могут сами по себе оказывать терапевтическое действие (например, противовоспалительное), выступая как «бесклеточная» форма пробиотика, а могут быть использованы в качестве высокоэффективной системы доставки лекарств или инструментов редактирования генов в конкретные бактериальные мишени внутри сложного сообщества [75].

Важно подчеркнуть, что хотя биотехнологические подходы предоставляют потенциальную возможность высокоточной коррекции микробиома, их разработка сопряжена с серьезными вызовами, включая вопросы биобезопасности и биоэтики. Применимость этих подходов в психиатрии пока остается гипотетической.

Ограничения и направления будущих исследований. Основное ограничение представленного анализа, а также рассматриваемой области в целом

связано с характером доступных доказательств. Ключевые аргументы в пользу концепции ригидного микробиома получены в экспериментальных исследованиях с применением лишь нескольких препаратов. Это существенно сужает доказательную базу и затрудняет экстраполяцию выводов на человека и на весь класс антидепрессантов. Проводимые клинические исследования носят преимущественно наблюдательный характер и отличаются неоднородностью выборок и методов анализа микробиома.

Для преодоления указанных ограничений и укрепления доказательной базы необходимы следующие шаги: разработка стандартизированных методов оценки ригидности/пластичности микробиома; проведение лонгитюдных исследований у пациентов с верифицированной ТРД в сравнении с респондерами; комплексный анализ экосистемы в целом (включая виром и микробиом) с применением мультиомиксных технологий; проведение рандомизированных контролируемых исследований, оценивающих эффективность и безопасность адъювантных микробиом-модулирующих интервенций. Для интеграции концепции ригидности как свойства системы «хозяин — микробиом» в общую многофакторную модель ТРД, требуются исследования, направленные на валидацию биомаркеров ригидности, оценку ее связи с другими факторами резистентности и определение соответствующих клинических субфенотипов.

Заключение

Анализ литературных данных позволяет рассматривать кишечный микробиом в качестве значимого фактора в сложной патогенетической архитектуре ТРД. Результаты исследований свидетельствуют о существовании специфического «микробного

профиля резистентности», включающего определенные структурные (снижение альфа-разнообразия, дефицит бутират-продуцентов, доминирование провоспалительных таксонов) и функциональные нарушения (смещение метаболизма триптофана в сторону кинуренинового пути, снижение продукции КЦЖК, изменение метаболизма глутамата и ГАМК). Подобный профиль способствует формированию неблагоприятного гомеостатического фона (нейровоспаление, метаболический и нейротрансмиттерный дисбаланс, подавление нейропластичности), являющегося патофизиологической основой фенотипа ТРД.

В качестве интегрирующей концепции предложена гипотеза ригидности (сниженной пластичности) микробиома. В ее рамках неспособность микробного сообщества к адаптивной перестройке в ответ на лечение рассматривается как свойство системы «хозяин — микробиом», блокирующее разрыв патологической петли обратной связи и, следовательно, реализацию терапевтического эффекта. Данная модель задает теоретический базис для разработки противорезистентных стратегий — от диетических протоколов до ТФМ, — нацеленных на преодоление ригидности и повышение структурно-функциональной пластичности микробиома.

В отдаленной перспективе качественно новые возможности могут открыть биотехнологические подходы, способные обеспечить высокоточное воздействие на кишечную экосистему. С учетом ограничений существующей доказательной базы основные задачи дальнейших исследований включают валидацию микробных биомаркеров резистентности и разработку персонализированных подходов к модуляции микробиома в рамках интегративных алгоритмов лечения ТРД.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Мосолов С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. — СПб.: Медицинское информационное агентство, 1995. — 568 с.
2. Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г., Крижановский А.С. Модели для оценки терапевтически резистентных депрессий // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. Спецвыпуски. — 2015. — Т. 115, № 1–2. — С. 31–35. — <https://doi.org/10.17116/jnevro20151151231-35>
3. Gaynes B.N., Lux L., Gartlehner G. et al. Defining treatment-resistant depression // *Depress Anxiety*. — 2020. — Vol. 37 (2). — Pp. 134–145. — <https://doi.org/10.1002/da.22968>
4. Kubitz N., Vossen C., Papadimitropoulou K. et al. The Prevalence and disease burden of treatment-resistant depression — A systematic review of the literature // *Value Health*. — 2014. — Vol. 17 (7). — Pp. A455–A456. — <https://doi.org/10.1016/j.jval.2014.08.1247>
5. Zhdanova M., Pilon D., Ghelerter I. et al. The Prevalence and national burden of treatment-resistant depression and major depressive disorder in the United States // *J Clin Psychiatry*. — 2021. — Vol. 82 (2). — Art. 20m13699. — <https://doi.org/10.4088/JCP.20m13699>
6. Алфимов П.В., Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н. Современные методы преодоления терапевтической резистентности при рекуррентной депрессии // Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина — клинической практике. — М.: Социально-политическая мысль, 2012. — С. 438–473.
7. Мосолов С.Н. Современные биологические гипотезы рекуррентной депрессии (обзор) // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. — 2012. — Т. 112, № 11–2. — С. 29–40.
8. Попов М.Ю. Коморбидная соматическая патология как предпосылка терапевтической резистентности при депрессии. Сообщение 1: Механизмы формирования резистентности // Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. — 2016. — № 4. — С. 66–72.
1. Mosolov S.N. Klinicheskoe primeneniye sovremennykh antidepressantov. — SPb.: Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 1995. — 568 s.
2. Mazo G.E., Neznanov N.G., Krizhanovskij A.S. Modeli dlja ocenki terapevticheski rezistentnykh depressij // *Zhurnal nevrologii i psichiatrii imeni S.S. Korsakova. Specvypuski*. — 2015. — T. 115, № 1–2. — S. 31–35. — <https://doi.org/10.17116/jnevro20151151231-35>
3. Gaynes B.N., Lux L., Gartlehner G. et al. Defining treatment-resistant depression // *Depress Anxiety*. — 2020. — Vol. 37 (2). — Pp. 134–145. — <https://doi.org/10.1002/da.22968>
4. Kubitz N., Vossen C., Papadimitropoulou K. et al. The Prevalence and disease burden of treatment-resistant depression — A systematic review of the literature // *Value Health*. — 2014. — Vol. 17 (7). — Pp. A455–A456. — <https://doi.org/10.1016/j.jval.2014.08.1247>
5. Zhdanova M., Pilon D., Ghelerter I. et al. The Prevalence and national burden of treatment-resistant depression and major depressive disorder in the United States // *J Clin Psychiatry*. — 2021. — Vol. 82 (2). — Art. 20m13699. — <https://doi.org/10.4088/JCP.20m13699>
6. Alfimov P.V., Kostjukova E.G., Mosolov S.N. Sovremennye metody preodoleniya terapevticheskoj rezistentnosti pri rekurrentnoj depressii // *Biologicheskie metody terapii psichicheskikh rasstrojstv. Dokazatel'naja medicina — klinicheskoy praktike*. — M.: Social'no-politicheskaja mysl', 2012. — S. 438–473.
7. Mosolov S.N. Sovremennye biologicheskie gipotezy rekurrentnoj depressii (obzor) // *Zhurnal nevrologii i psichiatrii imeni S.S. Korsakova*. — 2012. — T. 112, № 11–2. — S. 29–40.
8. Popov M.Yu. Komorbidnaja somaticheskaja patologija kak predposylka terapevticheskoj rezistentnosti pri depressii. Soobshhenie 1: Mehanizmy formirovaniya rezistentnosti // *Obozrenie psichiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M. Behtereva*. — 2016. — № 4. — S. 66–72.

9. Мазо Г.Э., Кибитов А.О., Рукавишников Г.В. и др. Терапевтическая резистентность при депрессии как объект междисциплинарного биомедицинского исследования // Социальная и клиническая психиатрия. – 2017. – Т. 27, № 4. – С. 70–80.
10. Kajumba M.M., Kakooza-Mwesige A., Nakasujja N. et al. Treatment-resistant depression: Molecular mechanisms and management // Mol Biomed. – 2024. – Vol. 5 (1). – Art. 43. – <https://doi.org/10.1186/s43556-024-00205-y>
11. Wilkowska A., Szalach Ł.P., Cudala W.J. Gut microbiota in depression: A focus on ketamine // Front Behav Neurosci. – 2021. – Vol. 15. – Art. 693362. – <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2021.693362>
12. Hashimoto K. Neuroinflammation through the vagus nerve-dependent gut-microbiota-brain axis in treatment-resistant depression // Prog Brain Res. – 2023. – Vol. 278. – Pp. 61–77. – <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2023.01.003>
13. Gao M., Kirk M., Lash E. et al. Evaluating the efficacy and mechanisms of a ketogenic diet as adjunctive treatment for people with treatment-resistant depression: A protocol for a randomised controlled trial // J Psychiatr Res. – 2024. – Vol. 174. – Pp. 230–236. – <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2024.04.023>
14. Simpson C.A., Diaz-Arteche C., Eliby D. et al. The gut microbiota in anxiety and depression – A systematic review // Clin Psychol Rev. – 2021. – Vol. 83. – Art. 101943. – <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2020.101943>
15. Yao H., Zhang D., Yu H. et al. The microbiota-gut-brain axis in pathogenesis of depression: A narrative review // Physiol Behav. – 2023. – Vol. 260. – Art. 114056. – <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2022.114056>
16. Patel R.A., Panche A.N., Harke S.N. Gut microbiome-gut brain axis-depression: Interconnection // World J Biol Psychiatry. – 2025. – Vol. 26 (1). – Pp. 1–36. – <https://doi.org/10.1080/15622975.2024.2436854>
17. Mundula T., Baldi S., Gerace E. et al. Role of the intestinal microbiota in the genesis of major depression and the response to antidepressant drug therapy: A narrative review // Biomedicine. – 2023. – Vol. 11 (2). – Art. 550. – <https://doi.org/10.3390/biomedicine11020550>
18. Liu L., Wang H., Chen X. et al. Gut microbiota and its metabolites in depression: From pathogenesis to treatment // E Bio Medicine. – 2023. – Vol. 90. – Art. 104527. – <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104527>
19. Xie Y., Zhu H., Yuan Y. et al. Baseline gut microbiota profiles affect treatment response in patients with depression // Front Microbiol. – 2024. – Vol. 15. – Art. 1429116. – <https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1429116>
20. Barandouzi Z.A., Starkweather A.R., Henderson W.A. et al. Altered composition of gut microbiota in depression: A systematic review // Front Psychiatry. – 2020. – Vol. 11. – Art. 541. – <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.00541>
21. Averina O.V., Zorkina Y.A., Yunes R.A. et al. Bacterial metabolites of human gut microbiota correlating with depression // Int J Mol Sci. – 2020. – Vol. 21 (23). – Art. 9234. – <https://doi.org/10.3390/ijms21239234>
22. Sun N., Zhang J., Wang J. et al. Abnormal gut microbiota and bile acids in patients with first-episode major depressive disorder and correlation analysis // Psychiatry Clin Neurosci. – 2022. – Vol. 76 (7). – Pp. 321–328. – <https://doi.org/10.1111/pcn.13368>
23. Bharwani A., Bala A., Surette M. et al. Gut microbiome patterns associated with treatment response in patients with major depressive disorder // Can J Psychiatry. – 2020. – Vol. 65 (4). – Pp. 278–280. – <https://doi.org/10.1177/0706743719900464>
24. Wang Y., Zhou J., Ye J. et al. Multi-omics reveal microbial determinants impacting the treatment outcome of antidepressants in major depressive disorder // Microbiome. – 2023. – Vol. 11 (1). – Art. 195. – <https://doi.org/10.1186/s40168-023-01635-6>
25. Minichino A., Preston T., Fanshawe J.B. et al. Psycho-pharmacomicrobiomics: A systematic review and meta-analysis // Biol Psychiatry. – 2024. – Vol. 95 (7). – Pp. 611–628. – <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2023.07.019>
26. Madan A., Thompson D., Fowler J.C. et al. The gut microbiota is associated with psychiatric symptom severity and treatment outcome among individuals with serious mental illness // J Affect Disord. – 2020. – Vol. 264. – Pp. 98–106. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.12.020>
27. Lee S.M., Dong T.S., Krause-Sorio B. et al. The intestinal microbiota as a predictor for antidepressant treatment outcome in geriatric depression: A prospective pilot study // Int Psychogeriatr. – 2022. – Vol. 34 (1). – Pp. 33–45. – <https://doi.org/10.1017/S1041610221000120>
28. Tang C.F., Wang C.Y., Wang J.H. et al. Short-chain fatty acids ameliorate depressive-like behaviors of high fructose-fed mice by rescuing hippocampal neurogenesis decline and blood-brain barrier damage // Nutrients. – 2022. – Vol. 14 (9). – Art. 1882. – <https://doi.org/10.3390/nu14091882>
29. Chenghan M., Wanxin L., Bangcheng Z. et al. Short-chain fatty acids mediate gut microbiota-brain communication and protect the blood-brain barrier integrity // Ann N Y Acad Sci. – 2025. – Vol. 1545 (1). – Pp. 116–131. – <https://doi.org/10.1111/nyas.15299>
30. Fontana A., Manchia M., Panebianco C. et al. Exploring the role of gut microbiota in major depressive disorder and in treatment resistance to antidepressants // Biomedicine. – 2020. – Vol. 8 (9). – Art. 311. – <https://doi.org/10.3390/biomedicine8090311>
31. Kurokawa S., Tomizawa Y., Miyaho K. et al. Fecal microbial and metabolomic change during treatment course for depression: An observational study // J Psychiatr Res. – 2021. – Vol. 140. – Pp. 45–52. – <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.05.009>
9. Mazo G.E., Kibitov A.O., Rukavishnikov G.V. i dr. Terapevticheskaja rezistentnost' pri depressii kak ob'ekt mezhdisciplinarnogo biomeditsinskogo issledovanija // Social'naja i klinicheskaja psihiatrija. – 2017. – T. 27, № 4. – S. 70–80.
10. Kajumba M.M., Kakooza-Mwesige A., Nakasujja N. et al. Treatment-resistant depression: Molecular mechanisms and management // Mol Biomed. – 2024. – Vol. 5 (1). – Art. 43. – <https://doi.org/10.1186/s43556-024-00205-y>
11. Wilkowska A., Szalach Ł.P., Cudala W.J. Gut microbiota in depression: A focus on ketamine // Front Behav Neurosci. – 2021. – Vol. 15. – Art. 693362. – <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2021.693362>
12. Hashimoto K. Neuroinflammation through the vagus nerve-dependent gut-microbiota-brain axis in treatment-resistant depression // Prog Brain Res. – 2023. – Vol. 278. – Pp. 61–77. – <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2023.01.003>
13. Gao M., Kirk M., Lash E. et al. Evaluating the efficacy and mechanisms of a ketogenic diet as adjunctive treatment for people with treatment-resistant depression: A protocol for a randomised controlled trial // J Psychiatr Res. – 2024. – Vol. 174. – Pp. 230–236. – <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2024.04.023>
14. Simpson C.A., Diaz-Arteche C., Eliby D. et al. The gut microbiota in anxiety and depression – A systematic review // Clin Psychol Rev. – 2021. – Vol. 83. – Art. 101943. – <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2020.101943>
15. Yao H., Zhang D., Yu H. et al. The microbiota-gut-brain axis in pathogenesis of depression: A narrative review // Physiol Behav. – 2023. – Vol. 260. – Art. 114056. – <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2022.114056>
16. Patel R.A., Panche A.N., Harke S.N. Gut microbiome-gut brain axis-depression: Interconnection // World J Biol Psychiatry. – 2025. – Vol. 26 (1). – Pp. 1–36. – <https://doi.org/10.1080/15622975.2024.2436854>
17. Mundula T., Baldi S., Gerace E. et al. Role of the intestinal microbiota in the genesis of major depression and the response to antidepressant drug therapy: A narrative review // Biomedicine. – 2023. – Vol. 11 (2). – Art. 550. – <https://doi.org/10.3390/biomedicine11020550>
18. Liu L., Wang H., Chen X. et al. Gut microbiota and its metabolites in depression: From pathogenesis to treatment // E Bio Medicine. – 2023. – Vol. 90. – Art. 104527. – <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104527>
19. Xie Y., Zhu H., Yuan Y. et al. Baseline gut microbiota profiles affect treatment response in patients with depression // Front Microbiol. – 2024. – Vol. 15. – Art. 1429116. – <https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1429116>
20. Barandouzi Z.A., Starkweather A.R., Henderson W.A. et al. Altered composition of gut microbiota in depression: A systematic review // Front Psychiatry. – 2020. – Vol. 11. – Art. 541. – <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.00541>
21. Averina O.V., Zorkina Y.A., Yunes R.A. et al. Bacterial metabolites of human gut microbiota correlating with depression // Int J Mol Sci. – 2020. – Vol. 21 (23). – Art. 9234. – <https://doi.org/10.3390/ijms21239234>
22. Sun N., Zhang J., Wang J. et al. Abnormal gut microbiota and bile acids in patients with first-episode major depressive disorder and correlation analysis // Psychiatry Clin Neurosci. – 2022. – Vol. 76 (7). – Pp. 321–328. – <https://doi.org/10.1111/pcn.13368>
23. Bharwani A., Bala A., Surette M. et al. Gut microbiome patterns associated with treatment response in patients with major depressive disorder // Can J Psychiatry. – 2020. – Vol. 65 (4). – Pp. 278–280. – <https://doi.org/10.1177/0706743719900464>
24. Wang Y., Zhou J., Ye J. et al. Multi-omics reveal microbial determinants impacting the treatment outcome of antidepressants in major depressive disorder // Microbiome. – 2023. – Vol. 11 (1). – Art. 195. – <https://doi.org/10.1186/s40168-023-01635-6>
25. Minichino A., Preston T., Fanshawe J.B. et al. Psycho-pharmacomicrobiomics: A systematic review and meta-analysis // Biol Psychiatry. – 2024. – Vol. 95 (7). – Pp. 611–628. – <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2023.07.019>
26. Madan A., Thompson D., Fowler J.C. et al. The gut microbiota is associated with psychiatric symptom severity and treatment outcome among individuals with serious mental illness // J Affect Disord. – 2020. – Vol. 264. – Pp. 98–106. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.12.020>
27. Lee S.M., Dong T.S., Krause-Sorio B. et al. The intestinal microbiota as a predictor for antidepressant treatment outcome in geriatric depression: A prospective pilot study // Int Psychogeriatr. – 2022. – Vol. 34 (1). – Pp. 33–45. – <https://doi.org/10.1017/S1041610221000120>
28. Tang C.F., Wang C.Y., Wang J.H. et al. Short-chain fatty acids ameliorate depressive-like behaviors of high fructose-fed mice by rescuing hippocampal neurogenesis decline and blood-brain barrier damage // Nutrients. – 2022. – Vol. 14 (9). – Art. 1882. – <https://doi.org/10.3390/nu14091882>
29. Chenghan M., Wanxin L., Bangcheng Z. et al. Short-chain fatty acids mediate gut microbiota-brain communication and protect the blood-brain barrier integrity // Ann N Y Acad Sci. – 2025. – Vol. 1545 (1). – Pp. 116–131. – <https://doi.org/10.1111/nyas.15299>
30. Fontana A., Manchia M., Panebianco C. et al. Exploring the role of gut microbiota in major depressive disorder and in treatment resistance to antidepressants // Biomedicine. – 2020. – Vol. 8 (9). – Art. 311. – <https://doi.org/10.3390/biomedicine8090311>
31. Kurokawa S., Tomizawa Y., Miyaho K. et al. Fecal microbial and metabolomic change during treatment course for depression: An observational study // J Psychiatr Res. – 2021. – Vol. 140. – Pp. 45–52. – <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.05.009>

32. Tomizawa Y., Kurokawa S., Ishii D. et al. Effects of psychotropics on the microbiome in patients with depression and anxiety: Considerations in a naturalistic clinical setting // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2021. – Vol. 24 (2). – Pp. 97–107. – <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyaa070>
33. Knudsen J.K., Michaelsen T.Y., Bundgaard-Nielsen C. et al. Faecal microbiota transplantation from patients with depression or healthy individuals into rats modulates mood-related behaviour // *Sci Rep.* – 2021. – Vol. 11 (1). – Art. 21869. – <https://doi.org/10.1038/s41598-021-01248-9>
34. Li N., Wang Q., Wang Y. et al. Fecal microbiota transplantation from chronic unpredictable mild stress mice donors affects anxiety-like and depression-like behavior in recipient mice via the gut microbiota-inflammation-brain axis // *Stress.* – 2019. – Vol. 22 (5). – Pp. 592–602. – <https://doi.org/10.1080/10253890.2019.1617267>
35. Siopi E., Chevalier G., Katsimpardi L. et al. Changes in gut microbiota by chronic stress impair the efficacy of fluoxetine // *Cell Rep.* – 2020. – Vol. 30 (11). – Pp. 3682–3690. e6. – <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.02.099>
36. He H., He H., Mo L. et al. Priming of microglia with dysfunctional gut microbiota impairs hippocampal neurogenesis and fosters stress vulnerability of mice // *Brain Behav Immun.* – 2024. – Vol. 115. – Pp. 280–294. – <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2023.10.014>
37. Grabrucker S., Marizzoni M., Silajdžić E. et al. Microbiota from Alzheimer's patients induce deficits in cognition and hippocampal neurogenesis // *Brain.* – 2023. – Vol. 146 (12). – Pp. 4916–4934. – <https://doi.org/10.1093/brain/awad303>
38. Lukić I., Getselter D., Ziv O. et al. Antidepressants affect gut microbiota and *Ruminococcus flavefaciens* is able to abolish their effects on depressive-like behavior // *Transl Psychiatry.* – 2019. – Vol. 9 (1). – Art. 133. – <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0466-x>
39. Palepu M.S.K., Gajula S.N.R., K M. et al. SCFAs Supplementation rescues anxiety- and depression-like phenotypes generated by fecal engraftment of treatment-resistant depression rats // *ACS Chem Neurosci.* – 2024. – Vol. 15 (5). – Pp. 1010–1025. – <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.3c00727>
40. Namihiro M., Inoue N., Watanabe Y. et al. Combination of 3 probiotics restores attenuated adult neurogenesis in germ-free mice // *Stem Cells.* – 2025. – Vol. 43 (2). – Art. sxae077. – <https://doi.org/10.1093/stmcls/sxae077>
41. Palepu M.S.K., Bhalerao H.A., Sonti R. et al. Faecalibacterium prausnitzii, FOS and GOS loaded synbiotic reverses treatment-resistant depression in rats: Restoration of gut-brain crosstalk // *Eur J Pharmacol.* – 2024. – Vol. 983. – Art. 176960. – <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2024.176960>
42. Zheng P., Yang J., Li Y. et al. Gut Microbial signatures can discriminate unipolar from bipolar depression // *Adv Sci (Weinh).* – 2020. – Vol. 7 (7). – Art. 1902862. – <https://doi.org/10.1002/adv.201902862>
43. Liu L., Wang H., Zhang H. et al. Toward a deeper understanding of gut microbiome in depression: The promise of clinical applicability // *Adv Sci (Weinh).* – 2022. – Vol. 9 (35). – Art. e2203707. – <https://doi.org/10.1002/adv.202203707>
44. Skonieczna-Żydecka K., Grochans E., Maciejewska D. et al. Faecal short chain fatty acids profile is changed in polish depressive women // *Nutrients.* – 2018. – Vol. 10 (12). – Art. 1939. – <https://doi.org/10.3390/nu10121939>
45. Xia C.Y., Guo Y.X., Lian W.W. et al. The NLRP3 inflammasome in depression: Potential mechanisms and therapies // *Pharmacol Res.* – 2023. – Vol. 187. – Art. 106625. – <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106625>
46. Laudan A., Geishin A., Merzon E. et al. Higher rates of allergies, autoimmune diseases and low-grade inflammation markers in treatment-resistant major depression // *Brain Behav Immun Health.* – 2021. – Vol. 16. – Art. 100313. – <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2021.100313>
47. Vecera C.M., Courtes A., Jones G. et al. Pharmacotherapies targeting GABA- glutamate neurotransmission for treatment-resistant depression // *Pharmaceuticals (Basel).* – 2023. – Vol. 16 (11). – Art. 1572. – <https://doi.org/10.3390/ph16111572>
48. Li Y., Liu A., Chen K. et al. Sodium butyrate alleviates lead-induced neuroinflammation and improves cognitive and memory impairment through the ACSS2/H3K9ac/BDNF pathway // *Environ Int.* – 2024. – Vol. 184. – Art. 108479. – <https://doi.org/10.1016/j.envint.2024.108479>
49. Rukavishnikov G., Leonova L., Kasyanov E. et al. Antimicrobial activity of antidepressants on normal gut microbiota: Results of the in vitro study // *Front Behav Neurosci.* – 2023. – Vol. 17. – Art. 1132127. – <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2023.1132127>
50. Cusotto S., Clarke G., Dinan T.G. et al. Psychotropics and the microbiome: A chamber of secrets... // *Psychopharmacology (Berl).* – 2019. – Vol. 236 (5). – Pp. 1411–1432. – <https://doi.org/10.1007/s00213-019-5185-8>
51. Ait Chait Y., Mottawea W., Tompkins T.A. et al. Unravelling the antimicrobial action of antidepressants on gut commensal microbes // *Sci Rep.* – 2020. – Vol. 10 (1). – Art. 17878. – <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74934-9>
52. Fung T.C., Vuong H.E., Luna C.D.G. et al. Intestinal serotonin and fluoxetine exposure modulate bacterial colonization in the gut // *Nat Microbiol.* – 2019. – Vol. 4 (12). – Pp. 2064–2073. – <https://doi.org/10.1038/s41564-019-0540-4>
53. Shen Y., Yang X., Li G. et al. The change of gut microbiota in MDD patients under SSRIs treatment // *Sci Rep.* – 2021. – Vol. 11 (1). – Art. 14918. – <https://doi.org/10.1038/s41598-021-94481-1>
54. Ye X., Wang D., Zhu H. et al. Gut microbiota changes in patients with major depressive disorder treated with vortioxetine // *Front Psychiatry.* – 2021. – Vol. 12. – Art. 641491. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.641491>
52. Tomizawa Y., Kurokawa S., Ishii D. et al. Effects of psychotropics on the microbiome in patients with depression and anxiety: Considerations in a naturalistic clinical setting // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2021. – Vol. 24 (2). – Pp. 97–107. – <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyaa070>
33. Knudsen J.K., Michaelsen T.Y., Bundgaard-Nielsen C. et al. Faecal microbiota transplantation from patients with depression or healthy individuals into rats modulates mood-related behaviour // *Sci Rep.* – 2021. – Vol. 11 (1). – Art. 21869. – <https://doi.org/10.1038/s41598-021-01248-9>
34. Li N., Wang Q., Wang Y. et al. Fecal microbiota transplantation from chronic unpredictable mild stress mice donors affects anxiety-like and depression-like behavior in recipient mice via the gut microbiota-inflammation-brain axis // *Stress.* – 2019. – Vol. 22 (5). – Pp. 592–602. – <https://doi.org/10.1080/10253890.2019.1617267>
35. Siopi E., Chevalier G., Katsimpardi L. et al. Changes in gut microbiota by chronic stress impair the efficacy of fluoxetine // *Cell Rep.* – 2020. – Vol. 30 (11). – Pp. 3682–3690. e6. – <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.02.099>
36. He H., He H., Mo L. et al. Priming of microglia with dysfunctional gut microbiota impairs hippocampal neurogenesis and fosters stress vulnerability of mice // *Brain Behav Immun.* – 2024. – Vol. 115. – Pp. 280–294. – <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2023.10.014>
37. Grabrucker S., Marizzoni M., Silajdžić E. et al. Microbiota from Alzheimer's patients induce deficits in cognition and hippocampal neurogenesis // *Brain.* – 2023. – Vol. 146 (12). – Pp. 4916–4934. – <https://doi.org/10.1093/brain/awad303>
38. Lukić I., Getselter D., Ziv O. et al. Antidepressants affect gut microbiota and *Ruminococcus flavefaciens* is able to abolish their effects on depressive-like behavior // *Transl Psychiatry.* – 2019. – Vol. 9 (1). – Art. 133. – <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0466-x>
39. Palepu M.S.K., Gajula S.N.R., K M. et al. SCFAs Supplementation rescues anxiety- and depression-like phenotypes generated by fecal engraftment of treatment-resistant depression rats // *ACS Chem Neurosci.* – 2024. – Vol. 15 (5). – Pp. 1010–1025. – <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.3c00727>
40. Namihiro M., Inoue N., Watanabe Y. et al. Combination of 3 probiotics restores attenuated adult neurogenesis in germ-free mice // *Stem Cells.* – 2025. – Vol. 43 (2). – Art. sxae077. – <https://doi.org/10.1093/stmcls/sxae077>
41. Palepu M.S.K., Bhalerao H.A., Sonti R. et al. Faecalibacterium prausnitzii, FOS and GOS loaded synbiotic reverses treatment-resistant depression in rats: Restoration of gut-brain crosstalk // *Eur J Pharmacol.* – 2024. – Vol. 983. – Art. 176960. – <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2024.176960>
42. Zheng P., Yang J., Li Y. et al. Gut Microbial signatures can discriminate unipolar from bipolar depression // *Adv Sci (Weinh).* – 2020. – Vol. 7 (7). – Art. 1902862. – <https://doi.org/10.1002/adv.201902862>
43. Liu L., Wang H., Zhang H. et al. Toward a deeper understanding of gut microbiome in depression: The promise of clinical applicability // *Adv Sci (Weinh).* – 2022. – Vol. 9 (35). – Art. e2203707. – <https://doi.org/10.1002/adv.202203707>
44. Skonieczna-Żydecka K., Grochans E., Maciejewska D. et al. Faecal short chain fatty acids profile is changed in polish depressive women // *Nutrients.* – 2018. – Vol. 10 (12). – Art. 1939. – <https://doi.org/10.3390/nu10121939>
45. Xia C.Y., Guo Y.X., Lian W.W. et al. The NLRP3 inflammasome in depression: Potential mechanisms and therapies // *Pharmacol Res.* – 2023. – Vol. 187. – Art. 106625. – <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106625>
46. Laudan A., Geishin A., Merzon E. et al. Higher rates of allergies, autoimmune diseases and low-grade inflammation markers in treatment-resistant major depression // *Brain Behav Immun Health.* – 2021. – Vol. 16. – Art. 100313. – <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2021.100313>
47. Vecera C.M., Courtes A., Jones G. et al. Pharmacotherapies targeting GABA- glutamate neurotransmission for treatment-resistant depression // *Pharmaceuticals (Basel).* – 2023. – Vol. 16 (11). – Art. 1572. – <https://doi.org/10.3390/ph16111572>
48. Li Y., Liu A., Chen K. et al. Sodium butyrate alleviates lead-induced neuroinflammation and improves cognitive and memory impairment through the ACSS2/H3K9ac/BDNF pathway // *Environ Int.* – 2024. – Vol. 184. – Art. 108479. – <https://doi.org/10.1016/j.envint.2024.108479>
49. Rukavishnikov G., Leonova L., Kasyanov E. et al. Antimicrobial activity of antidepressants on normal gut microbiota: Results of the in vitro study // *Front Behav Neurosci.* – 2023. – Vol. 17. – Art. 1132127. – <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2023.1132127>
50. Cusotto S., Clarke G., Dinan T.G. et al. Psychotropics and the microbiome: A chamber of secrets... // *Psychopharmacology (Berl).* – 2019. – Vol. 236 (5). – Pp. 1411–1432. – <https://doi.org/10.1007/s00213-019-5185-8>
51. Ait Chait Y., Mottawea W., Tompkins T.A. et al. Unravelling the antimicrobial action of antidepressants on gut commensal microbes // *Sci Rep.* – 2020. – Vol. 10 (1). – Art. 17878. – <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74934-9>
52. Fung T.C., Vuong H.E., Luna C.D.G. et al. Intestinal serotonin and fluoxetine exposure modulate bacterial colonization in the gut // *Nat Microbiol.* – 2019. – Vol. 4 (12). – Pp. 2064–2073. – <https://doi.org/10.1038/s41564-019-0540-4>
53. Shen Y., Yang X., Li G. et al. The change of gut microbiota in MDD patients under SSRIs treatment // *Sci Rep.* – 2021. – Vol. 11 (1). – Art. 14918. – <https://doi.org/10.1038/s41598-021-94481-1>
54. Ye X., Wang D., Zhu H. et al. Gut microbiota changes in patients with major depressive disorder treated with vortioxetine // *Front Psychiatry.* – 2021. – Vol. 12. – Art. 641491. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.641491>

55. Borgiani G, Possidente C, Fabbri C. et al. The bidirectional interaction between antidepressants and the gut microbiota: Are there implications for treatment response? // *Int Clin Psychopharmacol.* – 2025. – Vol. 40 (1). – Pp. 3–26. – <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000533>
56. Camilleri M. Management options for irritable bowel syndrome // *Mayo Clin Proc.* – 2018. – Vol. 93 (12). – Pp. 1858–1872. – <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.04.032>
57. Varesi A, Campagnoli L.I.M., Chirumbolo S. et al. The brain-gut-microbiota interplay in depression: A key to design innovative therapeutic approaches // *Pharmacol Res.* – 2023. – Vol. 192. – Art. 106799. – <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2023.106799>
58. Duan J, Huang Y, Tan X. et al. Characterization of gut microbiome in mice model of depression with divergent response to escitalopram treatment // *Transl Psychiatry.* – 2021. – Vol. 11 (1). – Art. 303. – <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01428-1>
59. Zhang Q, Chen B, Zhang J. et al. Effect of prebiotics, probiotics, synbiotics on depression: Results from a meta-analysis // *BMC Psychiatry.* – 2023. – Vol. 23 (1). – Art. 477. – <https://doi.org/10.1186/s12888-023-04963-x>
60. Asad A, Kirk M, Zhu S. et al. Effects of prebiotics and probiotics on symptoms of depression and anxiety in clinically diagnosed samples: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Nutr Rev.* – 2025. – Vol. 83 (7). – Pp. e1504–e1520. – <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuae177>
61. Menni A.E., Theodorou H, Tzikos G. et al. Rewiring mood: Precision psychobiotics as adjunct or stand-alone therapy in depression using insights from 19 randomized controlled trials in adults // *Nutrients.* – 2025. – Vol. 17 (12). – Art. 2022. – <https://doi.org/10.3390/nu17122022>
62. Рукавишников Г.В., Леонова Л.В., Касьянов Е.Д., Незнанов Н.Г., Мазо Г.Э. Влияние антидепрессантов на микробиоту: неочевидные возможности // *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева.* – 2021. – Т. 55, № 4. – С. 8–14. – <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2021-55-4-8-14>
63. Zimmermann M., Zimmermann-Kogadeeva M., Wegmann R. et al. Mapping human microbiome drug metabolism by gut bacteria and their genes // *Nature.* – 2019. – Vol. 570 (7762). – Pp. 462–467. – <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1291-3>
64. Klünemann M., Andrejev S., Blasche S. et al. Bioaccumulation of therapeutic drugs by human gut bacteria // *Nature.* – 2021. – Vol. 597. – Pp. 533–538. – <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03891-8>
65. Liu R.T., Walsh R.F.L., Sheehan A.E. Prebiotics and probiotics for depression and anxiety: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials // *Neurosci Biobehav Rev.* – 2019. – Vol. 102. – Pp. 13–23. – <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.03.023>
66. Yang Y., Yang L., Wan M. et al. Assessment of optimal combinations of therapeutic probiotics for depression, anxiety, and stress // *Psychol Med.* – 2024. – Vol. 54 (10). – Pp. 2547–2561. – <https://doi.org/10.1017/S0033291724000679>
67. Swainson J., Reeson M., Malik U. et al. Diet and depression: A systematic review of whole dietary interventions as treatment in patients with depression // *J Affect Disord.* – 2023. – Vol. 327. – Pp. 270–278. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.01.094>
68. Qiu Y., Duan A., Yin Z. et al. Efficacy and tolerability of minocycline in depressive patients with or without treatment-resistant: A meta-analysis of randomized controlled trials // *Front Psychiatry.* – 2023. – Vol. 14. – Art. 1139273. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1139273>
69. Cheng S., Zhu Z., Li H. et al. Rifaximin ameliorates depression-like behaviour in chronic unpredictable mild stress rats by regulating intestinal microbiota and hippocampal tryptophan metabolism // *J Affect Disord.* – 2023. – Vol. 329. – Pp. 30–41. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.02.086>
70. Green J.E., Berk M., Mohebbi M. et al. Feasibility, acceptability, and safety of faecal microbiota transplantation in the treatment of major depressive disorder: A pilot randomized controlled trial // *Can J Psychiatry.* – 2023. – Vol. 68 (5). – Pp. 315–326. – <https://doi.org/10.1177/07067437221150508>
71. Zhang Q., Bi Y., Zhang B. et al. Current landscape of fecal microbiota transplantation in treating depression // *Front Immunol.* – 2024. – Vol. 15. – Art. 1416961. – <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1416961>
72. Sadhu S., Paul T., Yadav N. Therapeutic engineering of the gut microbiome using synthetic biology and metabolic tools: A comprehensive review with *E. coli* Nissle 1917 as a model case study // *Arch Microbiol.* – 2025. – Vol. 207 (9). – Art. 213. – <https://doi.org/10.1007/s00203-025-04417-w>
73. Hsu B.B., Gibson T.E., Yeliseyev V. et al. Dynamic modulation of the gut microbiota and metabolome by bacteriophages in a mouse model // *Cell Host Microbe.* – 2019. – Vol. 25 (6). – Pp. 803–814.e5. – <https://doi.org/10.1016/j.chom.2019.05.001>
74. Ali N., Vora C., Mathuria A. et al. Advances in CRISPR-Cas systems for gut microbiome // *Prog Mol Biol Transl Sci.* – 2024. – Vol. 208. – Pp. 59–81. – <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2024.07.008>
75. Liu C., Yazdani N., Moran C.S. et al. Unveiling clinical applications of bacterial extracellular vesicles as natural nanomaterials in disease diagnosis and therapeutics // *Acta Biomater.* – 2024. – Vol. 180. – Pp. 18–45. – <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2024.04.022>
55. Borgiani G, Possidente C, Fabbri C. et al. The bidirectional interaction between antidepressants and the gut microbiota: Are there implications for treatment response? // *Int Clin Psychopharmacol.* – 2025. – Vol. 40 (1). – Pp. 3–26. – <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000533>
56. Camilleri M. Management options for irritable bowel syndrome // *Mayo Clin Proc.* – 2018. – Vol. 93 (12). – Pp. 1858–1872. – <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.04.032>
57. Varesi A, Campagnoli L.I.M., Chirumbolo S. et al. The brain-gut-microbiota interplay in depression: A key to design innovative therapeutic approaches // *Pharmacol Res.* – 2023. – Vol. 192. – Art. 106799. – <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2023.106799>
58. Duan J, Huang Y, Tan X. et al. Characterization of gut microbiome in mice model of depression with divergent response to escitalopram treatment // *Transl Psychiatry.* – 2021. – Vol. 11 (1). – Art. 303. – <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01428-1>
59. Zhang Q, Chen B, Zhang J. et al. Effect of prebiotics, probiotics, synbiotics on depression: Results from a meta-analysis // *BMC Psychiatry.* – 2023. – Vol. 23 (1). – Art. 477. – <https://doi.org/10.1186/s12888-023-04963-x>
60. Asad A, Kirk M, Zhu S. et al. Effects of prebiotics and probiotics on symptoms of depression and anxiety in clinically diagnosed samples: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Nutr Rev.* – 2025. – Vol. 83 (7). – Pp. e1504–e1520. – <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuae177>
61. Menni A.E., Theodorou H, Tzikos G. et al. Rewiring mood: Precision psychobiotics as adjunct or stand-alone therapy in depression using insights from 19 randomized controlled trials in adults // *Nutrients.* – 2025. – Vol. 17 (12). – Art. 2022. – <https://doi.org/10.3390/nu17122022>
62. Rukavishnikov G.V., Leonova L.V., Kas'janov E.D., Neznanov N.G., Mazo G.E. Vlijanie antidepressantov na mikrobiotu: neochevidnye vozmozhnosti // *Obozrenie psikiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M. Behtereva.* – 2021. – Т. 55, № 4. – С. 8–14. – <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2021-55-4-8-14>
63. Zimmermann M., Zimmermann-Kogadeeva M., Wegmann R. et al. Mapping human microbiome drug metabolism by gut bacteria and their genes // *Nature.* – 2019. – Vol. 570 (7762). – Pp. 462–467. – <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1291-3>
64. Klünemann M., Andrejev S., Blasche S. et al. Bioaccumulation of therapeutic drugs by human gut bacteria // *Nature.* – 2021. – Vol. 597. – Pp. 533–538. – <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03891-8>
65. Liu R.T., Walsh R.F.L., Sheehan A.E. Prebiotics and probiotics for depression and anxiety: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials // *Neurosci Biobehav Rev.* – 2019. – Vol. 102. – Pp. 13–23. – <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.03.023>
66. Yang Y., Yang L., Wan M. et al. Assessment of optimal combinations of therapeutic probiotics for depression, anxiety, and stress // *Psychol Med.* – 2024. – Vol. 54 (10). – Pp. 2547–2561. – <https://doi.org/10.1017/S0033291724000679>
67. Swainson J., Reeson M., Malik U. et al. Diet and depression: A systematic review of whole dietary interventions as treatment in patients with depression // *J Affect Disord.* – 2023. – Vol. 327. – Pp. 270–278. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.01.094>
68. Qiu Y., Duan A., Yin Z. et al. Efficacy and tolerability of minocycline in depressive patients with or without treatment-resistant: A meta-analysis of randomized controlled trials // *Front Psychiatry.* – 2023. – Vol. 14. – Art. 1139273. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1139273>
69. Cheng S., Zhu Z., Li H. et al. Rifaximin ameliorates depression-like behaviour in chronic unpredictable mild stress rats by regulating intestinal microbiota and hippocampal tryptophan metabolism // *J Affect Disord.* – 2023. – Vol. 329. – Pp. 30–41. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.02.086>
70. Green J.E., Berk M., Mohebbi M. et al. Feasibility, acceptability, and safety of faecal microbiota transplantation in the treatment of major depressive disorder: A pilot randomized controlled trial // *Can J Psychiatry.* – 2023. – Vol. 68 (5). – Pp. 315–326. – <https://doi.org/10.1177/07067437221150508>
71. Zhang Q., Bi Y., Zhang B. et al. Current landscape of fecal microbiota transplantation in treating depression // *Front Immunol.* – 2024. – Vol. 15. – Art. 1416961. – <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1416961>
72. Sadhu S., Paul T., Yadav N. Therapeutic engineering of the gut microbiome using synthetic biology and metabolic tools: A comprehensive review with *E. coli* Nissle 1917 as a model case study // *Arch Microbiol.* – 2025. – Vol. 207 (9). – Art. 213. – <https://doi.org/10.1007/s00203-025-04417-w>
73. Hsu B.B., Gibson T.E., Yeliseyev V. et al. Dynamic modulation of the gut microbiota and metabolome by bacteriophages in a mouse model // *Cell Host Microbe.* – 2019. – Vol. 25 (6). – Pp. 803–814.e5. – <https://doi.org/10.1016/j.chom.2019.05.001>
74. Ali N., Vora C., Mathuria A. et al. Advances in CRISPR-Cas systems for gut microbiome // *Prog Mol Biol Transl Sci.* – 2024. – Vol. 208. – Pp. 59–81. – <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2024.07.008>
75. Liu C., Yazdani N., Moran C.S. et al. Unveiling clinical applications of bacterial extracellular vesicles as natural nanomaterials in disease diagnosis and therapeutics // *Acta Biomater.* – 2024. – Vol. 180. – Pp. 18–45. – <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2024.04.022>

Стратегии профилактики и лечения психических расстройств у больных нейрофиброматозом 1-го типа

Современная терапия психических расстройств. —
2026. — № 1. — С. 36–43.
DOI: 10.48612/psyph/tzw-r257-ph86

Р.Н. Мустафин¹, Э.А. Галиева²

¹ ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, Россия

² ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий», Уфа, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Нейрофиброматоз 1-го типа (НФ1) является распространенным аутосомно-доминантным заболеванием, проявляющимся развитием множественных опухолей на теле и злокачественных новообразований. У большинства пациентов с НФ1 развиваются различные психические расстройства (ПР), распределение которых по категориям актуально для их диагностики, профилактики и лечения специалистами.

Цель — определить типы ПР, их частоту и наиболее эффективные стратегии профилактики и лечения у пациентов с НФ1.

Методы. Проведен анализ научной литературы в базах данных Scopus, Web of Science, eLIBRARY.RU по заданной тематике. Из 965 публикаций отобрано 63 научных статьи для написания данного обзора.

Результаты. Причинами ПР у больных НФ1 служат как поражения головного мозга вследствие патогенеза болезни, так и душевные переживания вследствие обезображивания внешности, отсутствие знаний о лечении опухолевого синдрома. У значительной части пациентов описан ряд ПР, достоверно более высокий, чем в общей популяции. Для профилактики ПР необходимы консультации психологов и психиатров всем больным НФ1 после установления диагноза, информирование их о возможности удаления множественных кожных нейрофибром с помощью хирургического лазера, об эффективности таргетной терапии плексиформных нейрофибром, о методах профилактики передачи НФ1 детям. Для лечения ПР у больных НФ1 используются стратегии согласно клиническим рекомендациям с фармакотерапией в зависимости от типа ПР.

Заключение. Важным фактором профилактики ПР у пациентов с НФ1 является их информирование об имеющихся современных методах лечения опухолевого синдрома, что вселяет уверенность и позволяет улучшить качество жизни. В связи с частым развитием ПР у больных НФ1 необходимы консультации психологов и психиатров для ранней диагностики и лечения ПР в соответствии с клиническими рекомендациями.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: депрессивные расстройства, качество жизни, нейрофиброматоз 1-го типа, нейрофибромы, психические расстройства, тревожные расстройства

КОНТАКТЫ: Мустафин Рустам Наилевич, ruji79@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4091-382X

Галиева Эвелина Алимовна, 30evelyna01@gmail.com, ORCID: 0009-0009-4657-2665

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Мустафин Р.Н., Галиева Э.А. Стратегии профилактики и лечения психических расстройств у больных нейрофиброматозом 1-го типа // Современная терапия психических расстройств. — 2026. — № 1. — С. 36–43. — DOI: 10.48612/psyph/tzw-r257-ph86

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Strategies for the Prevention and Treatment of Mental Disorders in Patients with Neurofibromatosis Type 1

R.N. Mustafin¹, E.A. Galieva²

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

² Ufa University of Science and Technology, Ufa, Russia

SUMMARY

Background. Neurofibromatosis type 1 (NF1) is a common autosomal dominant monogenic disorder, characterized by the development of multiple tumors and malignancies. Most patients with NF1 develop various mental disorders (MDs), the classification of which into categories is relevant for their diagnosis, prevention, and treatment by specialists.

Aim — to determine the types of MDs, their frequency and most effective prevention and treatment strategies in patients with NF1.

Methods. An analysis of scientific literature in the Scopus, Web of Science, and eLIBRARY.RU databases on a given topic was conducted. From 965 publications, 63 studies were selected.

Results. Causes of MDs in patients with NF1 include brain damage due to the pathogenesis of the disease, psychological distress caused by disfiguring manifestations of the disease, and a lack of information about available treatment options for tumor syndrome. The prevalence of MDs in this patient group is significantly higher than in the general population. To prevent MDs, all NF1 patients should receive consultations with psychologists and psychiatrists after diagnosis. Patients should be informed about the possibility of removing multiple cutaneous neurofibromas with a surgical laser, the effectiveness of targeted therapy for plexiform neurofibromas, and the prevention of NF1 transmission to children. The treatment of MDs in patients with NF1 follows strategies according to clinical guidelines (pharmacotherapy depending on MD type).

Conclusions. An important factor in MD's preventing in NF1 patients is awareness of available modern treatments for the tumor syndrome, which instills confidence and improves quality of life. Due to frequent MDs development in NF1 patients, consultations with psychologists and psychiatrists are necessary for early diagnosis and treatment of MDs in accordance with clinical guidelines.

KEYWORDS: depressive disorders, quality of life, neurofibromatosis type 1, neurofibromas, mental disorders, anxiety disorders

CONTACTS: Mustafin Rustam Nailevich, ruji79@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4091-382X

Galieva Evelina Alimovna, 30evelyna01@gmail.com, ORCID: 0009-0009-4657-2665

CITATION: Mustafin R.N., Galieva E.A. Strategies for the prevention and treatment of mental disorders in patients with neurofibromatosis type 1 // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current therapy of Mental disorders]. — 2026. — No. 1. — Pp. 36–43. — DOI: 10.48612/psyph/tzw-r257-ph86 [in Russian].

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interests.

Введение

Нейрофиброматоз 1-го типа (НФ1) является ауто-сомно-доминантным заболеванием, встречающимся в среднем в мире с частотой 1 : 3164. Причиной НФ1 служат герминальные мутации в гене — супрессоре опухолей *NF1*, локализованном на 17-й хромосоме [1]. Основные проявления болезни — множественные опухоли различных органов и систем, главным образом расположенные в толще кожи. Уже с рождения практически у всех больных НФ1 определяются доброкачественные разрастания меланоцитов в виде светло-коричневых пятен или веснушек, количество и размеры которых с годами все увеличиваются [2]. У 99 % больных НФ1 развиваются кожные и/или подкожные нейрофибромы, которые начинают появляться еще в раннем детстве. Их количество и размеры с каждым годом растут, обезображивая внешность пациентов, что может стать причиной психических расстройств (ПР). Плексиформные нейрофибромы (ПН) определяются у 50 % пациентов с НФ1 [3].

В отличие от кожных и подкожных нейрофибром, ПН проявляются быстрым ростом, диффузным прорастанием в окружающие ткани с их деформацией. Зачастую такие опухоли становятся причиной гибели больных НФ1, поскольку сдавливают жизненно-важные органы. Также ПН могут стать причиной хронического болевого синдрома, снижая качество жизни, ухудшая социальное функционирование и вызывая эмоциональный стресс [4]. Плексиформные нейрофибромы часто озлокачиваются, вызывая развитие у 13 % больных НФ1 злокачественных опухолей из оболочек периферических нервов (MPNST — malignant peripheral nerve sheath tumors), которые характеризуются резистентностью к химиотерапии и низкой выживаемостью пациентов [5]. Расчетный риск развития рака в течение жизни у пациентов с НФ1 составляет 59,6 % [6].

Согласно метаанализу, у 26,6 % больных НФ1 определяется сколиоз, главным образом тяжелой степени [7], который является дополнительным фактором ПР, поскольку изменяет внешность пациен-

тов и может служить причиной хронических болей и нарушения способности к самообслуживанию. Причинами ПР могут стать органические поражения головного мозга, которые проявляются в виде Т2-гиперинтенсивности на МРТ у 3/4 больных НФ1 [8] и гидроцефалии у 8 % [9]. Кроме того, у 1/3 пораженных НФ1 выявлены глиомы зрительных нервов, у 10 % — опухоли головного мозга [9], у 8,1 % больных НФ1 развивается судорожный синдром [10]. У 30–65 % детей с НФ1 выявляют нарушения интеллекта [11]. Данные проявления обусловлены поражением головного мозга и могут служить причинами ПР помимо множественных нейрофибром, обезображивающих пациентов с НФ1. Также ПР могут быть вызваны недостаточным информированием пациентов о существующих способах лечения опухолевого синдрома при НФ1, таких как хирургический лазер, который позволяет удалять сотни опухолей за одну процедуру без рецидивирования [12]. Для терапии неоперабельных ПН в настоящее время используется ингибитор митоген-активируемой протеинкиназы — селуметиниб [13]. Данный препарат доступен бесплатно в России по программе «Круг добра» [14]. Негативной информацией, способствующей развитию ПР, может стать также высокий риск наследования НФ1 у ребенка, составляющий 50 %. На рисунке представлены факторы влияния на патогенез ПР при НФ1.

Цель исследования — определить типы ПР, их частоту и наиболее эффективные стратегии профилактики и лечения у пациентов с НФ1.

Методы

Проведен анализ научной литературы в базах данных Scopus, Web of Science, eLIBRARY.RU по заданной тематике. Были использованы ключевые слова *neurofibromatosis 1* в сочетании с *mental disorders, stress, depression, anxiety disorders, sleep disorders, attention deficit hyperactivity disorder, autism spectrum disorder, suicidal ideation*, со словами *treatment, pharmacotherapy*. Из 965 публикаций отобрано 63 научные статьи для написания данного обзора.



Результаты

Стресс и качество жизни у пациентов с НФ1

При НФ1 наблюдается значительное психосоциальное бремя [15], более низкое качество жизни [16] по сравнению с общей популяцией и с пациентами, страдающими кожными заболеваниями (акне, экземой и псориазом) [17]. Причинами данных изменений служат клинические проявления НФ1, такие как изменение внешнего вида, хроническая боль и функциональная недееспособность [18]. Увеличивающиеся в количестве и размерах нейрофибромы вызывают тяжелые расстройства адаптации и склонность к депрессии [19]. Фактором развития ПР у пациентов с НФ1 могут стать ПН, вызывающие обезображивание внешности, хронические боли, нарушение качества жизни [4]. У взрослых пациентов с НФ1 развивается негативный образ тела, который выражается в достоверно меньшем чувстве привлекательности и уверенности в себе, телесном беспокойстве, неудовлетворенности своим телом [20].

Среди пациентов с НФ1 часто встречается нарушение обучаемости, что еще больше ухудшает качество жизни [21]. Проведенные в 2019 г. систематический обзор и метаанализ показали, что качество жизни у пациентов с НФ1 было ниже по всем аспектам, чем у представителей контрольной группы. При этом НФ1 негативно влиял не только на психическое здоровье, но также на социальное функционирование и общее состояние здоровья. С помощью опросника SF-36 (*англ.* 36-Item Short Form Health Survey) определено негативное воздействие НФ1 на все подшкалы качества жизни у взрослых пациентов [22]. Для пациентов с НФ1 характерен достоверно более высокий уровень психологического дистресса [23] и более низкие уровни самооценки по сравнению с нормами в общей популяции [24]. Психологический стресс у пациентов с НФ1 опосредован тем, как они воспринимают свое тело, обезображенное множественными опухолями [20]. Более высокий уровень дистресса определен у больных НФ1 с большим количеством нейрофибром на коже, поскольку при этом повышается уровень неуверенности в себе [25]. Исследование психосоциальных профилей адаптации к НФ1 по показателям психосоциального функционирования (воспринимаемый стресс, депрессия, тревога) и устойчивости (оптимизм, эмпатия, осознанность, социальная поддержка, совладание) показали низкую адаптацию у 57 % пациентов с НФ1 [26].

Расстройства аутистического спектра и синдром дефицита внимания и гиперактивности у пациентов с НФ1

Вышеизложенные факторы дистресса у пациентов с НФ1 могут стать причиной повышенного риска развития тревожных расстройств (ТР) и депрессивных расстройств (ДР), помимо которых у пациентов достоверно чаще развиваются ПР, обусловленные патогенезом самого заболевания вследствие молекулярно-генетических нарушений в головном мозге [27]. К таким ПР относится синдром дефицита

внимания и гиперактивности (СДВГ), выявляемый в среднем в мире у 28 % пациентов с НФ1 [28], а также расстройства аутистического спектра (РАС). Доля пациентов с РАС среди больных НФ1 может достигать 40 % [29]. Согласно недавнему метаанализу, РАС диагностируется у 18 % пациентов с НФ1 в соответствии с диагностическими критериями [30]. Имеются различия в распространенности РАС среди пациентов с НФ1 в разных странах и в зависимости от возраста. Так, в Нидерландах РАС определено у 11 % [31], в Бельгии — у 33 % детей с НФ1 [32].

Выявлены значительные различия в частоте встречаемости СДВГ в исследованиях разных стран. Так, в США СДВГ был диагностирован у 9 % пациентов с НФ1 детского возраста [33], в Испании — у 41 % детей с НФ1 [34], в Италии — у 30–50 % исследованных пациентов с НФ1 [35]. У детей с СДВГ определяются более выраженные симптомы невнимательности по сравнению с гиперактивностью и импульсивностью. Риск развития СДВГ увеличивается с возрастом и у пациентов с более низким коэффициентом интеллекта [36].

Расстройства сна, тревожные и депрессивные расстройства у пациентов с НФ1

Расстройства сна выявляются у 25 % пациентов с НФ1 в США [28] у 47 % в Индии [37]. Согласно клиническим исследованиям, общая частота встречаемости ПР при НФ1 составляет от 31,5 % пациентов с НФ1 в Германии [38] до 47 % в США [39]. Тревожные расстройства (ТР) — одни из самых распространенных ПР. Они включают в себя генерализованное ТР, паническое расстройство, ТР с ранним началом, ТР разлуки, обсессивно-компульсивное расстройство и посттравматическое стрессовое расстройство, начинаются в раннем возрасте и характеризуются хроническим течением [40]. У пациентов с НФ1 частота ТР значимо выше, чем в общей популяции, и значительно различается в отдельных странах. Тревожные расстройства диагностируются у пациентов с НФ1 с частотой от 15 % пациентов с НФ1 в Дании [41], у 23 % — в Австралии [42], у 38 % — в США [28], у 45 % — в Японии [43] и у 60 % — в Канаде [44]. Определено повышение риска развития ТР у пациентов с ПН, которые служат причинами не только обезображивания внешности, но и хронических болей. Так, в Великобритании у пациентов с НФ1 с ПН тревожные расстройства были определены достоверно чаще, чем в общей группе пациентов с НФ1, и составили 51,4 % [45].

Имеются данные о высокой распространенности депрессии при НФ1. Согласно проведенному поперечному исследованию, 55 % пациентов с НФ1 набирают выше 16 баллов по шкале депрессии Центра эпидемиологических исследований [46]. Депрессивные расстройства (ДР) определяются в среднем от 19 % пациентов с НФ1 в Дании [41], у 45 % — в Японии [43], у 52 % — в США [46], у 60 % — в Канаде [44]. Депрессивные расстройства у онкобольных ассоциированы с деморализацией и повышенным риском суицида [47]. У пациентов с НФ1 из Франции определен в 4 раза более высокий риск суицида

Таблица. Частота встречаемости различных психических расстройств у больных НФ1 согласно данным литературы
Table. Frequency of various mental disorders in patients with NF1 according to literature data

Название психического расстройства	Частота встречаемости у больных НФ1 в мире, %	Источник
Синдром дефицита внимания и гиперактивности	9–50	[28, 33–36]
Расстройства аутистического спектра	11–40	[29–32]
Расстройства сна	25–47	[28, 37]
Тревожные расстройства	15–60	[41–44]
Депрессивные расстройства	19–60	[41–44, 46]
Суицидальные мысли	19–45	[49, 50]

по сравнению с общей популяцией [48]. Исследования в Италии показали, что суицидальные мысли определяются у 45 % пациентов с НФ1, что достоверно чаще, чем в общей популяции и в контрольных группах [49]. В США суицидальные мысли были выявлены у 19 % взрослых больных НФ1 и были ассоциированы с депрессией и низким качеством жизни [50]. Данные о распространенности различных ПР у пациентов с НФ1 представлены в таблице.

Стратегии профилактики и реабилитации депрессивных и тревожных расстройств у пациентов с НФ1

Психические расстройства, развивающиеся у значительной доли пациентов с НФ1, являются показаниями для социальной, психотерапевтической, психиатрической и психологической помощи. В настоящее время не разработано специальных скрининговых инструментов для быстрой оценки симптомов снижения качества жизни больных НФ1 [51]. Поэтому врачам, занимающимся лечением пациентов с НФ1, следует быть осведомленными об имеющихся методах тестирования с целью выявления ПР. Для этого были предложены специальные опросники BoN (*англ.* Burden of Neurofibromatosis) [52]. При изучении качества жизни, обусловленного состоянием кожи, психологическим стрессом и самооценкой пациентов с НФ1, описано использование опросников COPE (*англ.* Coping Orientation to Problem Experiences), DQ (*англ.* Depression Questionnaire), RSES (*англ.* Rosenberg Self-Esteem Scale), PSRQ (*англ.* Padua Skin-Related QoL questionnaire), Skindex-29, STAI-X2 (*англ.* State-Trait Anxiety Inventory-X2 form), адаптированных для пациентов с НФ1 [26], SF-36 [23]. Для оценки социальной дисфункции пациентов с НФ1 предложены шкалы SSIS-RS (*англ.* Social Skills Improvement System — Rating Scales) и SRS-2 (*англ.* Social Responsiveness Scale, Second Edition) [53].

Для профилактики ПР у пациентов с НФ1 важно преодолеть условия, которые способствуют их развитию, в том числе обеспечить пациентов необходимой им информацией. Следует направить пациентов к профильным специалистам, которые более подробно могут объяснить природу и возможности лечения опухолевого синдрома при НФ1. Для профилактики ПР могут быть предложены различные методы. В частности, в отношении ДР и ТР из психотерапев-

тических методик в 2014 г. определена эффективность программы повышения устойчивости к стрессу с помощью релаксации (*англ.* the relaxation response resiliency program, 3RP) у больных НФ1. Данная программа ограничена возрастом, предназначена только для взрослых в возрасте от 18 до 70 лет и не применяется для детей [54].

В 2018 г. в одиночном слепом рандомизированном контролируемом исследовании была использована программа 3RP для нейрофиброматоза (3RP-NF). Данный метод был адаптирован видеоконференцсвязью в режиме реального времени и показал свою эффективность для улучшения качества жизни взрослых больных НФ1 по сравнению с контрольной программой санитарного просвещения при НФ1 [15]. В 2023 г. был проведен сравнительный анализ программы тренировки навыков взаимодействия разума и тела 3RP-NF с контрольной программой санитарного просвещения взрослых пациентов с НФ1. В результате восьми 90-минутных групповых виртуальных сессий 3RP-NF было определено более выраженное повышение качества жизни, что подтвердило целесообразность введения 3RP-NF в рутинную медицинскую практику для реабилитации больных НФ1 с ТР и ДР [55].

Для преодоления барьеров в доступе к психосоциальной помощи была разработана автономная веб-программа (NF-Web) развития релаксационной устойчивости при нейрофиброматозе с виртуальным видеосюжетом [16]. Согласно проведенному в 2021 г. метаанализу, были разработаны методы психосоматической терапии MBTs (*англ.* mind-body therapies), адаптированные для реабилитации НФ1, с многообещающим потенциалом для улучшения качества жизни. Показано, что психосоматическая терапия улучшала физическое, психологическое, социальное и средовое качество жизни пациентов с НФ1 [18]. Методы MBTs научно обоснованы для облегчения тяжести депрессии [56].

Помимо вышеперечисленных программ, разработанных для профилактики и реабилитации ПР у взрослых пациентов с НФ1, используются программы для детей. Так, были опубликованы результаты исследования программы для подростков с НФ1 в возрасте от 12 до 17 лет — анализ эффективности применения программы видеоконференций «разум-тело» («Устойчивая молодежь» — RY-NF) в сравнении с экспериментальной образовательной контрольной

группой (программа «Здоровье для НФ») в рамках пилотного рандомизированного контролируемого исследования. В результате 6-месячного наблюдения у пациентов с НФ1 с проведенной программой RY-NF было определено снижение выраженности тревожной и депрессивной симптоматики, а также улучшение качества жизни, связанное с физическим здоровьем и социальными отношениями [57].

В рамках вмешательства 3RP-NF у взрослых пациентов НФ1 выявлено снижение уровней тревожности и депрессии, обусловленное осознанностью и оптимизмом. Улучшение качества жизни объяснялось в большей степени стратегиями совладания, далее осознанностью и оптимизмом [58]. Была проведена оценка депрессии (с помощью шкалы Patient Health Questionnaire-9, PHQ-9) и тревожности (с помощью шкалы General Anxiety Disorder-7, GAD-7) после использования 3RP-NF в течение 6 и 12 месяцев у пациентов с НФ1. После проведения программы 3RP-NF улучшались показатели стресса, тревожности и депрессии. Было определено достоверное снижение уровня депрессии по сравнению с пациентами, использующими программу HEP-NF (*англ.* Health Enhancement Program for NF) [59].

Отметим, что нарушение обучаемости снижает эффективность психосоматических и образовательных вмешательств. Поэтому необходимы разные форматы психотерапевтической и реабилитационной помощи для пациентов с тяжелым нейрокогнитивным дефицитом или значимым снижением исполнительных функций. Так, было проведено сравнительное исследование влияния программы 3RP-NF у пациентов с НФ1 с нарушением обучаемости и без данных изменений. Анализ проводился по четырем областям (окружающая среда, социальные отношения, психологическое состояние, физическое здоровье). В результате у лиц с трудностями в обучении после 12-месячного курса 3RP-NF эффект наблюдался только по психологическому качеству жизни. В то же время у пациентов с НФ1 с нормальными когнитивными способностями было определено улучшение качества жизни по всем четырем областям [22]. Это свидетельствует о перспективности комплексных программ психологической помощи пациентам с НФ1, особенно при наличии когнитивных нарушений. Разработана компьютеризированная программа визуально-пространственной тренировки, которую можно проводить дома с дополнительными дистанционными коучинговыми сессиями (Cogmed [www.cogmed.com]). Для улучшения рабочей памяти у пациентов с НФ1 данная методика была использована в пилотном исследовании мальчиков $11,1 \pm 2,3$ лет с документированными трудностями рабочей памяти. Программа показала свою эффективность в отношении улучшения когнитивных функций [60].

Кроме того, у пациентов в возрасте от 12 лет до 21 года с хронической болью, которая мешала их повседневной жизни и их родителям, был проведен анализ влияния терапии принятия и ответственности (*англ.* Acceptance and Commitment Therapy, АСТ). Психотерапия была предложена также в качестве метода лечения хронической боли у пациентов

с НФ1. Данный подход помогает пациентам переориентироваться на ценностные отношения и занятия. Отмечалось значительное снижение влияния боли на повседневную жизнь после лечения, а также уменьшение интенсивности боли [61]. Терапия принятия и ответственности имеет большое значение в лечении дистресса, ДР и ТР у пациентов с НФ1. Она помогает людям сосредоточиться на ценностных отношениях и деятельности, что повышает качество жизни при НФ1 [61]. Поскольку важную роль в развитии дистресса вследствие появления большого количества кожных опухолей у пациентов с НФ1 играют дисфункциональные убеждения относительно своих собственных способностей, эффективными методами могут стать психологическое консультирование и обучение навыкам совладания, направленного на улучшение воспринимаемой самооэффективности и на выработку более адаптивных стратегий совладания [25].

Для терапии ПР у пациентов с НФ1 важное значение имеет оптимизм и уверенность в будущем [58], поэтому необходимым компонентом в лечении ПР должна стать просветительная работа со стороны врачей. Действительно, в настоящее время НФ1 уже не является неизлечимой болезнью. За последние несколько лет внедрена в практику таргетная терапия селуметинибом, показавшая свою противоопухолевую эффективность в отношении ПН [13]. Удаление множества искажающих внешность кожных нейрофибром с помощью хирургического лазера [12] также должно стать фактором, устраняющим негативный образ тела [20].

Помимо психотерапии для лечения ПР у пациентов с НФ1 были предложены некоторые специфические подходы и к фармакотерапии. В частности, для лечения СДВГ при НФ1 был изучен метилфенидат, стимулирующий дофаминергическую нейротрансмиссию. Согласно проведенному систематическому обзору, метилфенидат не только облегчает симптомы СДВГ у пациентов с НФ1, но также улучшает их когнитивные функции [62].

Предложено также использование ингибиторов mTOR (эверолимус) в фармакотерапии РАС при НФ1. В основе патогенеза РАС у пациентов с НФ1 лежит нарушение синаптической передачи через метаболический глутаматный рецептор 5, связанный с гиперактивной mTOR-опосредованной сигнализацией [63]. Однако в научной литературе данные о клинических исследованиях в лечении РАС эверолимусом не представлены.

Заключение

Нейрофиброматоз 1-го типа является одним из самых распространенных наследственных опухолевых синдромов и характеризуется прогрессирующим течением с обезображиванием внешности пациентов. Основными причинами его возникновения служат множественные кожные или подкожные нейрофибромы, ПН и скелетные аномалии у большинства пациентов. Характерно также опухолевое поражение головного мозга и когнитивные нарушения. Качество жизни пациентов с НФ1 значительно

снижено по сравнению с общей популяцией и с людьми, страдающими кожными болезнями. Это обусловлено не только физическими дефектами, функциональными нарушениями и хроническими болями, но также формирующимися ПР. При НФ1 достоверно чаще развиваются расстройства сна, СДВГ и РАС, обусловленные патогенезом самого заболевания вследствие поражения головного мозга. Прогрессирование опухолевого синдрома, негативный образ тела, нарушение социальной адаптации служат причинами повышенного риска развития ТР

и ДР, которые значительно ухудшают качество жизни пациентов с НФ1.

Анализ научной литературы о развитии ПР при НФ1 в разных странах свидетельствует о том, что ТР и ДР страдают 19–60 % пациентов, отмечается также повышенный риск суицида. Для повышения качества жизни при НФ1 необходимы комплексные меры с участием врачей различных специальностей в терапии ПР, включая не только психиатров, неврологов и психиатров, но также генетиков, онкологов и нейрохирургов.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Lee T.J., Chopra M., Kim R.H. et al. Incidence and prevalence of neurofibromatosis type 1 and 2: A systematic review and meta-analysis // *Orphanet J Rare Dis.* – 2023. – Vol. 18 (1). – Art. 292. – <https://doi.org/10.1186/s13023-023-02911-2>
- Miraglia E., Moliterni E., Iacovino C. et al. Cutaneous manifestations in neurofibromatosis type 1 // *Clin Ter.* – 2020. – Vol. 171 (5). – Pp. e371–e377. – <https://doi.org/10.7417/CT.2020.2242>
- Ly K.L., Blakeley J.O. The diagnosis and management of neurofibromatosis type 1 // *Med Clin North Am.* – 2019. – Vol. 103. – Pp. 1035–54. – <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2019.07.004>
- Copley-Merriman C., Yang X., Juniper M. et al. Natural history and disease burden of neurofibromatosis type 1 with plexiform neurofibromas: A systematic literature review // *Adolesc Health Med Ther.* – 2021. – Vol. 12. – Pp. 55–66. – <https://doi.org/10.2147/AHMT.S303456>
- Lim Z., Gu T.Y., Tai B.C. et al. Survival outcomes of malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNSTs) with and without neurofibromatosis type I (NF1): A meta-analysis // *World J Surg Oncol.* – 2024. – Vol. 22 (1). – Art. 14. – <https://doi.org/10.1186/s12957-023-03296-z>
- Uusitalo E., Rantanen M., Kallionpää R.A. et al. Distinctive cancer associations in patients with neurofibromatosis type 1 // *J Clin Oncol.* – 2016. – Vol. 34 (17). – Pp. 1978–86. – <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.65.3576>
- Wang D., Zhang B.H., Wen X. et al. Clinical features and surgical treatments of scoliosis in neurofibromatosis type 1: A systemic review and meta-analysis // *Eur Spine J.* – 2024. – Vol. 33 (7). – Pp. 2646–2665. – <https://doi.org/10.1007/s00586-024-08194-w>
- Genc A., Ünal Y., Ceylan A.C. et al. Clinical and molecular characterization of 148 pediatric neurofibromatosis type 1 patients: A single-center study identifying 14 novel variants // *Eur J Pediatr.* – 2025. – Vol. 184 (12). – Art. 751. – <https://doi.org/10.1007/s00431-025-06611-w>
- Glombova M., Petrak B., Lisy J. et al. Brain gliomas, hydrocephalus and idiopathic aqueduct stenosis in children with neurofibromatosis type 1 // *Brain Dev.* – 2019. – Vol. 41 (8). – Pp. 678–90. – <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2019.04.003>
- Wu F., Ji X., Shen M. et al. Prevalence, clinical characteristics and outcomes of seizures in neurofibromatosis type 1: A systematic review and single arm meta-analysis // *Epilepsy Res.* – 2024. – Vol. 208. – Art. 107476. – <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2024.107476>
- Al-Farsi F.A.H., Al-Alyani O.B.S., Al-Kumzari A. et al. Systemic review and meta-analysis of the intellectual integrity of children with neurofibromatosis type 1 // *World Neurosurg.* – 2022. – Vol. 157. – Pp. 69–74. – <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2021.10.081>
- Мустафин Р.Н. Особенности хирургического лечения нейрофиброматоза I типа // *Российский журнал детской гематологии и онкологии.* – 2022. – Т. 9 (2). – С. 54–59. – <https://doi.org/10.21682/2311-1267-2022-9-2-54-59>
- Han Y., Li B., Yu X. et al. Efficacy and safety of selumetinib in patients with neurofibromatosis type 1 and inoperable plexiform neurofibromas: A systematic review and meta-analysis // *J Neurol.* – 2024. – Vol. 271 (5). – Pp. 2379–2389. – <https://doi.org/10.1007/s00415-024-12301-8>
- Мустафин Р.Н. Возможности диагностики и лечения нейрофиброматоза I-го типа в России // *Сибирский онкологический журнал.* – 2023. – Vol. 22 (3). – С. 119–124. – <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2023-22-3-119-124>
- Vranceanu A.M., Zale E.L., Funes C.J. et al. Mind-body treatment for international English-speaking adults with neurofibromatosis via live videoconferencing: Protocol for a single-blind randomized controlled trial // *JMIR Res Protoc.* – 2018. – Vol. 7 (10). – e11008. – <https://doi.org/10.2196/11008>
- Lester E.G., Hopkins S.W., Popok P.J. et al. Adaptation of a live video mind-body program to a web-based platform for English-speaking adults with neurofibromatosis: Protocol for the NF-web study // *JMIR Res Protoc.* – 2021. – Vol. 10 (6). – e27526. – <https://doi.org/10.2196/27526>
- Volkstein P., Rodriguez D., Ferkal S. et al. Impact of neurofibromatosis 1 upon quality of life in childhood: A cross-sectional study of 79 cases // *Br J Dermatol.* – 2009. – Vol. 160 (4). – Pp. 844–8. – <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2008.08949.x>
- Lee T.J., Chopra M., Kim R.H. et al. Incidence and prevalence of neurofibromatosis type 1 and 2: A systematic review and meta-analysis // *Orphanet J Rare Dis.* – 2023. – Vol. 18 (1). – Art. 292. – <https://doi.org/10.1186/s13023-023-02911-2>
- Miraglia E., Moliterni E., Iacovino C. et al. Cutaneous manifestations in neurofibromatosis type 1 // *Clin Ter.* – 2020. – Vol. 171 (5). – Pp. e371–e377. – <https://doi.org/10.7417/CT.2020.2242>
- Ly K.L., Blakeley J.O. The diagnosis and management of neurofibromatosis type 1 // *Med Clin North Am.* – 2019. – Vol. 103. – Pp. 1035–54. – <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2019.07.004>
- Copley-Merriman C., Yang X., Juniper M. et al. Natural history and disease burden of neurofibromatosis type 1 with plexiform neurofibromas: A systematic literature review // *Adolesc Health Med Ther.* – 2021. – Vol. 12. – Pp. 55–66. – <https://doi.org/10.2147/AHMT.S303456>
- Lim Z., Gu T.Y., Tai B.C. et al. Survival outcomes of malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNSTs) with and without neurofibromatosis type I (NF1): A meta-analysis // *World J Surg Oncol.* – 2024. – Vol. 22 (1). – Art. 14. – <https://doi.org/10.1186/s12957-023-03296-z>
- Uusitalo E., Rantanen M., Kallionpää R.A. et al. Distinctive cancer associations in patients with neurofibromatosis type 1 // *J Clin Oncol.* – 2016. – Vol. 34 (17). – Pp. 1978–86. – <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.65.3576>
- Wang D., Zhang B.H., Wen X. et al. Clinical features and surgical treatments of scoliosis in neurofibromatosis type 1: A systemic review and meta-analysis // *Eur Spine J.* – 2024. – Vol. 33 (7). – Pp. 2646–2665. – <https://doi.org/10.1007/s00586-024-08194-w>
- Genc A., Ünal Y., Ceylan A.C. et al. Clinical and molecular characterization of 148 pediatric neurofibromatosis type 1 patients: A single-center study identifying 14 novel variants // *Eur J Pediatr.* – 2025. – Vol. 184 (12). – Art. 751. – <https://doi.org/10.1007/s00431-025-06611-w>
- Glombova M., Petrak B., Lisy J. et al. Brain gliomas, hydrocephalus and idiopathic aqueduct stenosis in children with neurofibromatosis type 1 // *Brain Dev.* – 2019. – Vol. 41 (8). – Pp. 678–90. – <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2019.04.003>
- Wu F., Ji X., Shen M. et al. Prevalence, clinical characteristics and outcomes of seizures in neurofibromatosis type 1: A systematic review and single arm meta-analysis // *Epilepsy Res.* – 2024. – Vol. 208. – Art. 107476. – <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2024.107476>
- Al-Farsi F.A.H., Al-Alyani O.B.S., Al-Kumzari A. et al. Systemic review and meta-analysis of the intellectual integrity of children with neurofibromatosis type 1 // *World Neurosurg.* – 2022. – Vol. 157. – Pp. 69–74. – <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2021.10.081>
- Mustafin R.N. Osobennosti hirurgicheskogo lechenija nejrofibromatoza I tipa // *Rossiiskij zhurnal detskoy gematologii i onkologii.* – 2022. – Т. 9 (2). – С. 54–59. – <https://doi.org/10.21682/2311-1267-2022-9-2-54-59>
- Han Y., Li B., Yu X. et al. Efficacy and safety of selumetinib in patients with neurofibromatosis type 1 and inoperable plexiform neurofibromas: A systematic review and meta-analysis // *J Neurol.* – 2024. – Vol. 271 (5). – Pp. 2379–2389. – <https://doi.org/10.1007/s00415-024-12301-8>
- Mustafin R.N. Vozmozhnosti diagnostiki i lechenija nejrofibromatoza 1-go tipa v Rossii // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal.* – 2023. – Vol. 22 (3). – С. 119–124. – <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2023-22-3-119-124>
- Vranceanu A.M., Zale E.L., Funes C.J. et al. Mind-body treatment for international English-speaking adults with neurofibromatosis via live videoconferencing: Protocol for a single-blind randomized controlled trial // *JMIR Res Protoc.* – 2018. – Vol. 7 (10). – e11008. – <https://doi.org/10.2196/11008>
- Lester E.G., Hopkins S.W., Popok P.J. et al. Adaptation of a live video mind-body program to a web-based platform for English-speaking adults with neurofibromatosis: Protocol for the NF-web study // *JMIR Res Protoc.* – 2021. – Vol. 10 (6). – e27526. – <https://doi.org/10.2196/27526>
- Volkstein P., Rodriguez D., Ferkal S. et al. Impact of neurofibromatosis 1 upon quality of life in childhood: A cross-sectional study of 79 cases // *Br J Dermatol.* – 2009. – Vol. 160 (4). – Pp. 844–8. – <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2008.08949.x>

18. Wei G., Farooq J., Kumar A. Impact of mind-body treatment interventions on quality of life in neurofibromatosis patients: A systematic review and meta-analysis // *Dermatol Ther.* – 2021. – Vol. 34 (1). – e14613. – <https://doi.org/10.1111/dth.14613>
19. Wolkenstein P., Zeller J., Revuz J. et al. Quality-of-life impairment in neurofibromatosis type 1: A cross-sectional study of 128 cases // *Arch Dermatol.* – 2001. – Vol. 137 (11). – Pp. 1421–5. – <https://doi.org/10.1001/archderm.137.11.1421>
20. Granstrom S., Langenbruch A., Augustin M. et al. Psychological burden in adult neurofibromatosis type 1 patients: Impact of disease visibility on body image // *Dermatology.* – 2012. – Vol. 224 (2). – Pp. 160–167. – <https://doi.org/10.1159/000337548>
21. Kanaya M.R., Greenberg J., Bakhshae J. et al. Diverse learners: learning disabilities and quality of life following mind-body and health education interventions for adults with neurofibromatosis // *J Neurooncol.* – 2024. – Vol. 167 (2). – Pp. 315–322. – <https://doi.org/10.1007/s11060-024-04610-9>
22. Sanagoo A., Jouybari L., Koohi F. et al. Evaluation of QoL in neurofibromatosis patients: A systematic review and meta-analysis study // *BMC Neurol.* – 2019. – Vol. 19 (1). – Art. 123. – <https://doi.org/10.1186/s12883-019-1338-y>
23. Reichardt C., Scherwath A., Felix Mautner V. et al. Psychische Belastung von Erwachsenen mit Neurofibromatose Typ 1: Eine Längsschnittstudie [Psychological distress in adults with neurofibromatosis type 1: A longitudinal study] // *Psychother Psychosom Med Psychol.* – 2013. – Vol. 63 (2). – Pp. 85–92. – <https://doi.org/10.1055/s-0032-1321883>
24. Wang D.L., Smith K.B., Esparza S. et al. Emotional functioning of patients with neurofibromatosis tumor suppressor syndrome // *Genet Med.* – 2012. – Vol. 14 (12). – Pp. 977–82. – <https://doi.org/10.1038/gim.2012.85>
25. Bottesi G., Spoto A., Trevisson E. et al. Dysfunctional coping is related to impaired skin-related quality of life and psychological distress in patients with neurofibromatosis type 1 with major skin involvement // *Br J Dermatol.* – 2020. – Vol. 182 (6). – Pp. 1449–1457. – <https://doi.org/10.1111/bjd.18363>
26. Bannon S.M., Hopkins S.W., Grunberg V.A. et al. Psychosocial profiles of risk and resiliency in neurofibromatosis: A person-centered analysis of illness adaptation // *J Neurooncol.* – 2022. – Vol. 156 (3). – Pp. 519–527. – <https://doi.org/10.1007/s11060-021-03928-y>
27. Kaczorowski J.A., Smith T.F., Shrewsbury A.M. et al. Neurofibromatosis type 1 implicates ras pathways in the genetic architecture of neurodevelopmental disorders // *Behav Genet.* – 2020. – Vol. 50 (4). – Pp. 191–202. – <https://doi.org/10.1007/s10519-020-09991-x>
28. Serur Y., Russo O., McGhee C.A. et al. Increased prevalence of psychiatric disorders in children with RASopathies: Comparing NF1, Noonan syndrome spectrum disorder, and the general population // *Genes (Basel).* – 2025. – Vol. 16 (7). – Art. 843. – <https://doi.org/10.3390/genes16070843>
29. Crow A.J.D., Janssen J.M., Marshall C. et al. A systematic review and meta-analysis of intellectual, neuropsychological, and psychoeducational functioning in neurofibromatosis type 1 // *Am J Med Genet A.* – 2022. – Vol. 188 (8). – Pp. 2277–2292. – <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.62773>
30. Vogel A.C. Editorial: Understanding the nature of attention problems in neurofibromatosis type 1: Clinical and research implications // *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* – 2025. – Vol. 64 (4). – Pp. 419–420. – <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2024.12.005>
31. Eijk S., Mous S.E., Dieleman G.C. et al. Autism spectrum disorder in an unselected cohort of children with neurofibromatosis type 1 (NF1) // *J Autism Dev Disord.* – 2018. – Vol. 48 (7). – Pp. 2278–2285. – <https://doi.org/10.1007/s10803-018-3478-0>
32. Plasschaert E., Descheemaeker M.J., Van Eylen L. et al. Prevalence of autism spectrum disorder symptoms in children with neurofibromatosis type 1 // *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* – 2015. – Vol. 168B (1). – Pp. 72–80. – <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32280>
33. Morotti H., Mastel S., Keller K. et al. Autism and attention-deficit/hyperactivity disorders and symptoms in children with neurofibromatosis type 1 // *Dev Med Child Neurol.* – 2021. – Vol. 63 (2). – Pp. 226–232. – <https://doi.org/10.1111/dmnc.14558>
34. Sanchez-Marco S.B., Lopez-Pison J., Serrano-Vinuales I. et al. Neurofibromatosis tipo 1 y trastorno por déficit de atención. Nuestra experiencia actual [Neurofibromatosis type 1 and attention-deficit disorder. Our current experience] // *Rev Neurol.* – 2019. – Vol. 68 (1). – Pp. 7–10.
35. Galasso C., Lo-Castro A., Di Carlo L. et al. Planning deficit in children with neurofibromatosis type 1: A neurocognitive trait independent from attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) // *J Child Neurol.* – 2014. – Vol. 29 (10). – Pp. 1320–6. – <https://doi.org/10.1177/0883073813517001>
36. Hou Y., Yu L., Liu D. et al. Systematic review and meta-analysis: Attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in children with neurofibromatosis type 1 // *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* – 2025. – Vol. 64 (4). – Pp. 447–462. – <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2024.09.011>
37. Saini L., Mukherjee S., Gunasekaran P.K. et al. Sleep problems in children with neurocutaneous syndromes: A cross-sectional study // *J Child Neurol.* – 2022. – Vol. 37 (10–11). – Pp. 864–870. – <https://doi.org/10.1177/08830738221114560>
38. Kenborg L., Andersen E.W., Duun-Henriksen A.K. et al. Psychiatric disorders in individuals with neurofibromatosis 1 in Denmark: A nationwide register-based cohort study // *Am J Med Genet A.* – 2021. – Vol. 185 (12). – Pp. 3706–3716. – <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.62436>
39. Brar K.S., Trivedi C., Kaur N. et al. Prevalence of psychiatric comorbidities in patients with neurofibromatosis // *Prim Care Companion CNS Disord.* – 2023. – Vol. 25 (5). – 23m03514. – <https://doi.org/10.4088/PCC.23m03514>
40. Baxter A.J., Scott K.M., Vos T. et al. Global prevalence of anxiety disorders: A systematic review and meta-regression // *Psychol Med.* – 2013. – Vol. 43 (5). – Pp. 897–910. – <https://doi.org/10.1017/S003329171200147X>
41. Wei G., Farooq J., Kumar A. Impact of mind-body treatment interventions on quality of life in neurofibromatosis patients: A systematic review and meta-analysis // *Dermatol Ther.* – 2021. – Vol. 34 (1). – e14613. – <https://doi.org/10.1111/dth.14613>
42. Wolkenstein P., Zeller J., Revuz J. et al. Quality-of-life impairment in neurofibromatosis type 1: A cross-sectional study of 128 cases // *Arch Dermatol.* – 2001. – Vol. 137 (11). – Pp. 1421–5. – <https://doi.org/10.1001/archderm.137.11.1421>
43. Granstrom S., Langenbruch A., Augustin M. et al. Psychological burden in adult neurofibromatosis type 1 patients: Impact of disease visibility on body image // *Dermatology.* – 2012. – Vol. 224 (2). – Pp. 160–167. – <https://doi.org/10.1159/000337548>
44. Kanaya M.R., Greenberg J., Bakhshae J. et al. Diverse learners: learning disabilities and quality of life following mind-body and health education interventions for adults with neurofibromatosis // *J Neurooncol.* – 2024. – Vol. 167 (2). – Pp. 315–322. – <https://doi.org/10.1007/s11060-024-04610-9>
45. Sanagoo A., Jouybari L., Koohi F. et al. Evaluation of QoL in neurofibromatosis patients: A systematic review and meta-analysis study // *BMC Neurol.* – 2019. – Vol. 19 (1). – Art. 123. – <https://doi.org/10.1186/s12883-019-1338-y>
46. Reichardt C., Scherwath A., Felix Mautner V. et al. Psychische Belastung von Erwachsenen mit Neurofibromatose Typ 1: Eine Längsschnittstudie [Psychological distress in adults with neurofibromatosis type 1: A longitudinal study] // *Psychother Psychosom Med Psychol.* – 2013. – Vol. 63 (2). – Pp. 85–92. – <https://doi.org/10.1055/s-0032-1321883>
47. Wang D.L., Smith K.B., Esparza S. et al. Emotional functioning of patients with neurofibromatosis tumor suppressor syndrome // *Genet Med.* – 2012. – Vol. 14 (12). – Pp. 977–82. – <https://doi.org/10.1038/gim.2012.85>
48. Bottesi G., Spoto A., Trevisson E. et al. Dysfunctional coping is related to impaired skin-related quality of life and psychological distress in patients with neurofibromatosis type 1 with major skin involvement // *Br J Dermatol.* – 2020. – Vol. 182 (6). – Pp. 1449–1457. – <https://doi.org/10.1111/bjd.18363>
49. Bannon S.M., Hopkins S.W., Grunberg V.A. et al. Psychosocial profiles of risk and resiliency in neurofibromatosis: A person-centered analysis of illness adaptation // *J Neurooncol.* – 2022. – Vol. 156 (3). – Pp. 519–527. – <https://doi.org/10.1007/s11060-021-03928-y>
50. Kaczorowski J.A., Smith T.F., Shrewsbury A.M. et al. Neurofibromatosis type 1 implicates ras pathways in the genetic architecture of neurodevelopmental disorders // *Behav Genet.* – 2020. – Vol. 50 (4). – Pp. 191–202. – <https://doi.org/10.1007/s10519-020-09991-x>
51. Serur Y., Russo O., McGhee C.A. et al. Increased prevalence of psychiatric disorders in children with RASopathies: Comparing NF1, Noonan syndrome spectrum disorder, and the general population // *Genes (Basel).* – 2025. – Vol. 16 (7). – Art. 843. – <https://doi.org/10.3390/genes16070843>
52. Crow A.J.D., Janssen J.M., Marshall C. et al. A systematic review and meta-analysis of intellectual, neuropsychological, and psychoeducational functioning in neurofibromatosis type 1 // *Am J Med Genet A.* – 2022. – Vol. 188 (8). – Pp. 2277–2292. – <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.62773>
53. Vogel A.C. Editorial: Understanding the nature of attention problems in neurofibromatosis type 1: Clinical and research implications // *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* – 2025. – Vol. 64 (4). – Pp. 419–420. – <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2024.12.005>
54. Eijk S., Mous S.E., Dieleman G.C. et al. Autism spectrum disorder in an unselected cohort of children with neurofibromatosis type 1 (NF1) // *J Autism Dev Disord.* – 2018. – Vol. 48 (7). – Pp. 2278–2285. – <https://doi.org/10.1007/s10803-018-3478-0>
55. Plasschaert E., Descheemaeker M.J., Van Eylen L. et al. Prevalence of autism spectrum disorder symptoms in children with neurofibromatosis type 1 // *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* – 2015. – Vol. 168B (1). – Pp. 72–80. – <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32280>
56. Morotti H., Mastel S., Keller K. et al. Autism and attention-deficit/hyperactivity disorders and symptoms in children with neurofibromatosis type 1 // *Dev Med Child Neurol.* – 2021. – Vol. 63 (2). – Pp. 226–232. – <https://doi.org/10.1111/dmnc.14558>
57. Sanchez-Marco S.B., Lopez-Pison J., Serrano-Vinuales I. et al. Neurofibromatosis tipo 1 y trastorno por déficit de atención. Nuestra experiencia actual [Neurofibromatosis type 1 and attention-deficit disorder. Our current experience] // *Rev Neurol.* – 2019. – Vol. 68 (1). – Pp. 7–10.
58. Galasso C., Lo-Castro A., Di Carlo L. et al. Planning deficit in children with neurofibromatosis type 1: A neurocognitive trait independent from attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) // *J Child Neurol.* – 2014. – Vol. 29 (10). – Pp. 1320–6. – <https://doi.org/10.1177/0883073813517001>
59. Hou Y., Yu L., Liu D. et al. Systematic review and meta-analysis: Attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in children with neurofibromatosis type 1 // *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* – 2025. – Vol. 64 (4). – Pp. 447–462. – <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2024.09.011>
60. Saini L., Mukherjee S., Gunasekaran P.K. et al. Sleep problems in children with neurocutaneous syndromes: A cross-sectional study // *J Child Neurol.* – 2022. – Vol. 37 (10–11). – Pp. 864–870. – <https://doi.org/10.1177/08830738221114560>
61. Kenborg L., Andersen E.W., Duun-Henriksen A.K. et al. Psychiatric disorders in individuals with neurofibromatosis 1 in Denmark: A nationwide register-based cohort study // *Am J Med Genet A.* – 2021. – Vol. 185 (12). – Pp. 3706–3716. – <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.62436>
62. Brar K.S., Trivedi C., Kaur N. et al. Prevalence of psychiatric comorbidities in patients with neurofibromatosis // *Prim Care Companion CNS Disord.* – 2023. – Vol. 25 (5). – 23m03514. – <https://doi.org/10.4088/PCC.23m03514>
63. Baxter A.J., Scott K.M., Vos T. et al. Global prevalence of anxiety disorders: A systematic review and meta-regression // *Psychol Med.* – 2013. – Vol. 43 (5). – Pp. 897–910. – <https://doi.org/10.1017/S003329171200147X>

41. Doser K., Andersen E.W., Kenborg L. et al. Clinical characteristics and quality of life, depression, and anxiety in adults with neurofibromatosis type 1: A nationwide study // *Am J Med Genet A*. – 2020. – Vol. 182 (7). – Pp. 1704–1715. – <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61627>
42. Dance B., Dardare A., Fleming J. et al. The impact of cutaneous neurofibromas on quality of life and mental health in neurofibromatosis type 1 // *J Dermatol*. – 2024. – Vol. 51 (8). – Pp. 1050–1059. – <https://doi.org/10.1111/1346-8138.17276>
43. Yamauchi T., Suka M. Quality of life in patients with neurofibromatosis type 1: A nationwide database study in Japan from 2015 to 2019 // *Environ Health Prev Med*. – 2023. – Vol. 28. – Art. 77. – <https://doi.org/10.1265/ehpm.23-00221>
44. Hamoy-Jimenez G., Kim R., Suppiah S. et al. Quality of life in patients with neurofibromatosis type 1 and 2 in Canada // *Neurooncol Adv*. – 2020. – Vol. 2, suppl. 1. – Pp. i141–i149. – <https://doi.org/10.1093/oaajnl/vdaa003>
45. Yoo H.K., Porteous A., Ng A. et al. Impact of neurofibromatosis type 1 with plexiform neurofibromas on the health-related quality of life and work productivity of adult patients and caregivers in the UK: A cross-sectional survey // *BMC Neurol*. – 2023. – Vol. 23 (1). – Art. 419. – <https://doi.org/10.1186/s12883-023-03429-7>
46. Cohen J.S., Levy H.P., Sloan J. et al. Depression among adults with neurofibromatosis type 1: Prevalence and impact on quality of life // *Clin Genet*. – 2015. – Vol. 88 (5). – Pp. 425–30. – <https://doi.org/10.1111/cge.12551>
47. Tang P.L., Wang H.H., Chou F.H. A Systematic review and meta-analysis of demoralization and depression in patients with cancer // *Psychosomatics*. – 2015. – Vol. 56. – Pp. 634–43. – <https://doi.org/10.1016/j.psych.2015.06.005>
48. Belzeaux R., Lançon C. Neurofibromatose de type 1. Troubles psychiatriques et altération de la qualité de vie [Neurofibromatosis type 1: Psychiatric disorders and quality of life impairment] // *Presse Med*. – 2006. – Vol. 35 (2). – Pp. 277–80. – [https://doi.org/10.1016/s0755-4982\(06\)74570-5](https://doi.org/10.1016/s0755-4982(06)74570-5)
49. Berardelli I., Maraone A., Belvisi D. et al. The importance of suicide risk assessment in patients affected by neurofibromatosis // *Int J Psychiatry Clin Pract*. – Vol. 2021. – Vol. 25 (4). – Pp. 350–355. – <https://doi.org/10.1080/13651501.2021.1921217>
50. Lester E.G., Wang K.E., Blakeley J.O. et al. Occurrence and severity of suicidal ideation in adults with neurofibromatosis participating in a mind-body RCT // *Cogn Behav Neurol*. – 2023. – Vol. 36 (1). – Pp. 19–27. – <https://doi.org/10.1097/WNN.0000000000000332>
51. Wiener L., Battles H., Bedoya S.Z. et al. Identifying symptoms of distress in youth living with neurofibromatosis type 1 (NF1) // *J Genet Couns*. – 2018. – Vol. 27 (1). – Pp. 115–123. – <https://doi.org/10.1007/s10897-017-0128-1>
52. Armand M.L., Taieb C., Bourgeois A. et al. Burden of adult neurofibromatosis 1: Development and validation of a burden assessment tool // *Orphanet J Rare Dis*. – 2019. – Vol. 14 (1). – P. 94. – <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1067-8>
53. Payne J.M., Walsh K.S., Pride N.A. et al. Social skills and autism spectrum disorder symptoms in children with neurofibromatosis type 1: Evidence for clinical trial outcomes // *Dev Med Child Neurol*. – 2020. – Vol. 62 (7). – Pp. 813–819. – <https://doi.org/10.1111/dmcn.14517>
54. Vranceanu A.M., Merker V.L., Plotkin S.R. et al. The relaxation response resiliency program (3RP) in patients with neurofibromatosis 1, neurofibromatosis 2, and schwannomatosis: Results from a pilot study // *J Neurooncol*. – 2014. – Vol. 120 (1). – Pp. 103–9. – <https://doi.org/10.1007/s11060-014-1522-2>
55. Vranceanu A.M., Manglani H.R., Choukas N.R. et al. Effect of mind-body skills training on quality of life for geographically diverse adults with neurofibromatosis: A fully remote randomized clinical trial // *JAMA Netw Open*. – 2023. – Vol. 6 (6). – e2320599. – <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.20599>
56. D'Silva S., Poscablo C., Habousha R. et al. Mind-body medicine therapies for a range of depression severity: A systematic review // *Psychosomatics*. – 2012. – Vol. 53 (5). – Pp. 407–423. – <https://doi.org/10.1016/j.psych.2012.04.006>
57. Lester E., DiStefano S., Mace R. et al. Virtual mind-body treatment for geographically diverse youth with neurofibromatosis: A pilot randomized controlled trial // *Gen Hosp Psychiatry*. – 2020. – Vol. 62. – Pp. 72–78. – <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2019.12.001>
58. Grunberg V.A., Bakhshaie J., Manglani H. et al. Mindfulness, coping, and optimism as mechanisms of change in the 3RP-NF intervention // *J Clin Psychol*. – 2024. – Vol. 80 (2). – Pp. 456–470. – <https://doi.org/10.1002/jclp.23623>
59. McDermott K., Bakhshaie J., Brewer J. et al. The impact of a virtual mind-body program on symptoms of depression and anxiety among international English-speaking adults with neurofibromatosis // *Am J Med Genet A*. – 2024. – Vol. 194 (6). – e63543. – <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.63543>
60. Yoncheva Y.N., Hardy K.K., Lurie D.J. et al. Computerized cognitive training for children with neurofibromatosis type 1: A pilot resting-state fMRI study // *Psychiatry Res Neuroimaging*. – 2017. – Vol. 266. – Pp. 53–58. – <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.06.003>
61. Martin S., Wolters P.L., Toledo-Tamula M.A. et al. Acceptance and commitment therapy in youth with neurofibromatosis type 1 (NF1) and chronic pain and their parents: A pilot study of feasibility and preliminary efficacy // *Am J Med Genet A*. – 2016. – Vol. 170 (6). – Pp. 1462–70. – <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37623>
62. Torres Nupan M.M., Velez Van Meerbeke A., Lopez Cabra C.A., Herrera Gomez P.M. Cognitive and behavioral disorders in children with neurofibromatosis type 1 // *Front Pediatr*. – 2017. – Vol. 5. – Art. 227. – <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00227>
63. Sato A. mTOR, a potential target to treat autism spectrum disorder // *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2016. – Vol. 15 (5). – Pp. 533–43. – <https://doi.org/10.2174/1871527315666160413120638>
41. Doser K., Andersen E.W., Kenborg L. et al. Clinical characteristics and quality of life, depression, and anxiety in adults with neurofibromatosis type 1: A nationwide study // *Am J Med Genet A*. – 2020. – Vol. 182 (7). – Pp. 1704–1715. – <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61627>
42. Dance B., Dardare A., Fleming J. et al. The impact of cutaneous neurofibromas on quality of life and mental health in neurofibromatosis type 1 // *J Dermatol*. – 2024. – Vol. 51 (8). – Pp. 1050–1059. – <https://doi.org/10.1111/1346-8138.17276>
43. Yamauchi T., Suka M. Quality of life in patients with neurofibromatosis type 1: A nationwide database study in Japan from 2015 to 2019 // *Environ Health Prev Med*. – 2023. – Vol. 28. – Art. 77. – <https://doi.org/10.1265/ehpm.23-00221>
44. Hamoy-Jimenez G., Kim R., Suppiah S. et al. Quality of life in patients with neurofibromatosis type 1 and 2 in Canada // *Neurooncol Adv*. – 2020. – Vol. 2, suppl. 1. – Pp. i141–i149. – <https://doi.org/10.1093/oaajnl/vdaa003>
45. Yoo H.K., Porteous A., Ng A. et al. Impact of neurofibromatosis type 1 with plexiform neurofibromas on the health-related quality of life and work productivity of adult patients and caregivers in the UK: A cross-sectional survey // *BMC Neurol*. – 2023. – Vol. 23 (1). – Art. 419. – <https://doi.org/10.1186/s12883-023-03429-7>
46. Cohen J.S., Levy H.P., Sloan J. et al. Depression among adults with neurofibromatosis type 1: Prevalence and impact on quality of life // *Clin Genet*. – 2015. – Vol. 88 (5). – Pp. 425–30. – <https://doi.org/10.1111/cge.12551>
47. Tang P.L., Wang H.H., Chou F.H. A Systematic review and meta-analysis of demoralization and depression in patients with cancer // *Psychosomatics*. – 2015. – Vol. 56. – Pp. 634–43. – <https://doi.org/10.1016/j.psych.2015.06.005>
48. Belzeaux R., Lançon C. Neurofibromatose de type 1. Troubles psychiatriques et altération de la qualité de vie [Neurofibromatosis type 1: Psychiatric disorders and quality of life impairment] // *Presse Med*. – 2006. – Vol. 35 (2). – Pp. 277–80. – [https://doi.org/10.1016/s0755-4982\(06\)74570-5](https://doi.org/10.1016/s0755-4982(06)74570-5)
49. Berardelli I., Maraone A., Belvisi D. et al. The importance of suicide risk assessment in patients affected by neurofibromatosis // *Int J Psychiatry Clin Pract*. – Vol. 2021. – Vol. 25 (4). – Pp. 350–355. – <https://doi.org/10.1080/13651501.2021.1921217>
50. Lester E.G., Wang K.E., Blakeley J.O. et al. Occurrence and severity of suicidal ideation in adults with neurofibromatosis participating in a mind-body RCT // *Cogn Behav Neurol*. – 2023. – Vol. 36 (1). – Pp. 19–27. – <https://doi.org/10.1097/WNN.0000000000000332>
51. Wiener L., Battles H., Bedoya S.Z. et al. Identifying symptoms of distress in youth living with neurofibromatosis type 1 (NF1) // *J Genet Couns*. – 2018. – Vol. 27 (1). – Pp. 115–123. – <https://doi.org/10.1007/s10897-017-0128-1>
52. Armand M.L., Taieb C., Bourgeois A. et al. Burden of adult neurofibromatosis 1: Development and validation of a burden assessment tool // *Orphanet J Rare Dis*. – 2019. – Vol. 14 (1). – P. 94. – <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1067-8>
53. Payne J.M., Walsh K.S., Pride N.A. et al. Social skills and autism spectrum disorder symptoms in children with neurofibromatosis type 1: Evidence for clinical trial outcomes // *Dev Med Child Neurol*. – 2020. – Vol. 62 (7). – Pp. 813–819. – <https://doi.org/10.1111/dmcn.14517>
54. Vranceanu A.M., Merker V.L., Plotkin S.R. et al. The relaxation response resiliency program (3RP) in patients with neurofibromatosis 1, neurofibromatosis 2, and schwannomatosis: Results from a pilot study // *J Neurooncol*. – 2014. – Vol. 120 (1). – Pp. 103–9. – <https://doi.org/10.1007/s11060-014-1522-2>
55. Vranceanu A.M., Manglani H.R., Choukas N.R. et al. Effect of mind-body skills training on quality of life for geographically diverse adults with neurofibromatosis: A fully remote randomized clinical trial // *JAMA Netw Open*. – 2023. – Vol. 6 (6). – e2320599. – <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.20599>
56. D'Silva S., Poscablo C., Habousha R. et al. Mind-body medicine therapies for a range of depression severity: A systematic review // *Psychosomatics*. – 2012. – Vol. 53 (5). – Pp. 407–423. – <https://doi.org/10.1016/j.psych.2012.04.006>
57. Lester E., DiStefano S., Mace R. et al. Virtual mind-body treatment for geographically diverse youth with neurofibromatosis: A pilot randomized controlled trial // *Gen Hosp Psychiatry*. – 2020. – Vol. 62. – Pp. 72–78. – <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2019.12.001>
58. Grunberg V.A., Bakhshaie J., Manglani H. et al. Mindfulness, coping, and optimism as mechanisms of change in the 3RP-NF intervention // *J Clin Psychol*. – 2024. – Vol. 80 (2). – Pp. 456–470. – <https://doi.org/10.1002/jclp.23623>
59. McDermott K., Bakhshaie J., Brewer J. et al. The impact of a virtual mind-body program on symptoms of depression and anxiety among international English-speaking adults with neurofibromatosis // *Am J Med Genet A*. – 2024. – Vol. 194 (6). – e63543. – <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.63543>
60. Yoncheva Y.N., Hardy K.K., Lurie D.J. et al. Computerized cognitive training for children with neurofibromatosis type 1: A pilot resting-state fMRI study // *Psychiatry Res Neuroimaging*. – 2017. – Vol. 266. – Pp. 53–58. – <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.06.003>
61. Martin S., Wolters P.L., Toledo-Tamula M.A. et al. Acceptance and commitment therapy in youth with neurofibromatosis type 1 (NF1) and chronic pain and their parents: A pilot study of feasibility and preliminary efficacy // *Am J Med Genet A*. – 2016. – Vol. 170 (6). – Pp. 1462–70. – <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37623>
62. Torres Nupan M.M., Velez Van Meerbeke A., Lopez Cabra C.A., Herrera Gomez P.M. Cognitive and behavioral disorders in children with neurofibromatosis type 1 // *Front Pediatr*. – 2017. – Vol. 5. – Art. 227. – <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00227>
63. Sato A. mTOR, a potential target to treat autism spectrum disorder // *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2016. – Vol. 15 (5). – Pp. 533–43. – <https://doi.org/10.2174/1871527315666160413120638>

Гематологические побочные эффекты антипсихотических препаратов

Современная терапия психических расстройств. —
2026. — № 1. — С. 44–55.
DOI: 10.48612/psych/9nfd-764f-66v1

Е.Г. Лисина, А.В. Голенков

ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова» Чебоксары, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Гематологические побочные эффекты антипсихотической терапии являются редкими, но потенциально жизнеугрожающими осложнениями и включают нейтропению, агранулоцитоз, тромбоцитопению, анемию, эозинофилию и, в редких случаях, панцитопению. Несмотря на наиболее полную изученность клозапина, данные литературы указывают на гематологическую токсичность и других типичных и атипичных антипсихотических препаратов.

Цель — обобщить современные данные о гематологических побочных эффектах антипсихотиков, факторах риска их развития и принципах клинического мониторинга.

Материалы и методы. Проведен нарративный обзор литературы, охватывающий 75 публикаций за период 1978–2025 гг., которые были отобраны по критериям клинико-лабораторной верификации гематологических нарушений, ассоциированных с антипсихотической терапией.

Результаты. Показано, что гематологические осложнения могут возникать при применении как типичных, так и атипичных антипсихотиков. Наиболее клинически значимыми реакциями являются нейтропения и агранулоцитоз, преимущественно в ранние сроки терапии. Наибольшее число зарегистрированных случаев цитопений связано с назначением клозапина, который является единственным препаратом из группы антипсихотиков, имеющий утвержденные правила гематологического мониторинга. Обсуждаются современные представления о патогенезе лекарственно-индуцированных цитопений с разграничением идиосинкразических иммунных реакций и дозозависимых миелотоксических эффектов. Предлагается единый алгоритм для гематологического мониторинга антипсихотических препаратов. Отдельное внимание уделено полипрагматии, DRESS-синдрому и перспективам фармакогеномики (включая HLA-ассоциации) как потенциального инструмента стратификации риска.

Заключение. Гематологическая безопасность антипсихотической терапии требует регулярного лабораторного контроля, индивидуальной оценки риска и междисциплинарного подхода, особенно в случаях применения препаратов повышенного риска и наличии факторов уязвимости. Перспективными направлениями для снижения частоты тяжелых осложнений являются развитие фармакогеномических предикторов и оптимизация протоколов мониторинга на основе современных данных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: антипсихотики, гематологические побочные эффекты, нейтропения, агранулоцитоз, клозапин, гематологический мониторинг

КОНТАКТЫ: Лисина Екатерина Геннадьевна, eglisina@mail.ru, ORCID: 0009-0002-2337-4892

Голенков Андрей Васильевич, golenkovav@inbox.ru, ORCID: 0000-0002-3799-0736

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Лисина Е.Г., Голенков А.В. Гематологические побочные эффекты психофармакотерапии // Современная терапия психических расстройств. — 2026. — № 1. — С. 44–55. — DOI: 10.48612/psych/9nfd-764f-66v1

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Hematological Adverse Effects of Antipsychotic Therapy

E.G. Lisina, A.V. Golenkov

Chuvash State University named after I.N. Ulyanov, Cheboksary, Russia

SUMMARY

Background. Hematological adverse effects of antipsychotic therapy are rare but potentially life-threatening complications and include neutropenia, agranulocytosis, thrombocytopenia, anemia, eosinophilia, and, in rare cases, pancytopenia. Although clozapine has been studied most extensively, literature data indicate that other typical and atypical antipsychotics may also cause hematological toxicity.

Aim — to summarize current evidence on hematological adverse effects of antipsychotic drugs, associated mechanisms and risk factors, and to outline principles of clinical monitoring.

Materials and methods. A narrative review of the literature was conducted, covering 75 publications for the period 1978–2025, which were selected according to the criteria of clinical and laboratory verification of hematological disorders associated with antipsychotic therapy.

Results. Hematological complications may occur with both first-generation and second-generation antipsychotics. The most clinically significant reactions are neutropenia and agranulocytosis, predominantly during the early phase of treatment. The largest number of reported cases of cytopenias are associated with the prescription of clozapine, which is the only drug from the antipsychotic group that has approved rules for hematological monitoring. Current concepts of the pathogenesis of drug-induced cytopenias are discussed, distinguishing idiosyncratic immune-mediated reactions from dose-dependent myelotoxic effects. A unified algorithm for hematological monitoring of antipsychotic drugs is proposed. Particular attention is given to polypharmacy, DRESS syndrome, and the perspectives of pharmacogenomics (including HLA associations) as a potential tool for risk stratification.

Conclusion. Hematological safety of antipsychotic therapy requires regular laboratory monitoring, individualized risk assessment, and a multidisciplinary approach, especially when high-risk agents are used and when vulnerability factors are present. Promising strategies to reduce the incidence of severe complications include the development of pharmacogenomic predictors and the optimization of monitoring protocols based on contemporary evidence.

KEYWORDS: antipsychotics, hematological adverse effects, neutropenia, agranulocytosis, clozapine, hematological monitoring

CONTACTS: Lisina Ekaterina Gennadyevna, eglisina@mail.ru, ORCID: 0009-0002-2337-4892

Golenkov Andrei Vasilyevich, golenkovav@inbox.ru, ORCID: 0000-0002-3799-0736

CITATION: Lisina E.G., Golenkov A.V. Hematological Adverse Effects of Psychopharmacotherapy. Sovrem. ter. psikh. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. — 2026. — No. 1. — Pp. 44–55. — DOI: 10.48612/psych/9nfd-764f-66v1 [in Russian].

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

Введение

Гематологические нежелательные реакции лекарственных средств относятся к редким, но потенциально жизнеугрожающим осложнениям психофармакотерапии. По данным литературы, частота клинически значимых гематологических побочных эффектов психофармакологических препаратов оценивается как 1–2 случая в год на 100 000 населения. В порядке убывания частоты к наиболее важным относятся нейтропения, агранулоцитоз, эозинофилия, тромбоцитопения и анемия. Реже отмечаются лейкоцитоз, тромбоцитоз и нарушения функции тромбоцитов [1, 2].

На сегодняшний день предполагается гетерогенность патогенетических механизмов гематологической токсичности антипсихотиков: иммуноопосредованное разрушение клеток крови, прямое дозозависимое угнетение гемопоэза, токсическое влияние активных метаболитов, а также повреждение клеток микроокружения костного мозга [2, 3]. Клиническая интерпретация изменений гемограммы может осложняться наличием у пациента сопутствующих заболеваний, дефицитных состояний (в том числе обусловленных недостаточным питанием), инфекций, а также приемом других лекарственных средств. Хотя гематологические нарушения чаще регистрируются в ранние сроки терапии, возможно развитие отсроченных нежелательных гематологических реакций. Например, при терапии клозапином пик риска агранулоцитоза приходится на первые месяцы лечения, однако описаны случаи позднего развития осложнения при длительном приеме, что требует сохранения клинической настороженности на протяжении всего периода терапии [4, 5]. За исключением апластической анемии, большинство гематологических побочных эффектов обычно исчезают после отмены препарата без каких-либо неблагоприятных последствий [3].

Цель настоящего обзора — обобщить данные о гематологических побочных эффектах антипсихотиков, обсудить возможные механизмы, факторы риска и практические подходы к мониторингу, а также предложить предварительный алгоритм действий врача при выявлении отклонений в гемограмме.

Материалы и методы

Поиск релевантных источников литературы, освещающих гематологические побочные эффекты при терапии антипсихотическими препаратами, был проведен в базах данных PubMed (www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov) и Russian Science Citation Index (www.elibrary.ru). Также были использованы главы из профильных руководств и монографий. Были использованы следующие поисковые термины на английском и русском языках: *гематологические побочные эффекты, нейтропения, агранулоцитоз, антипсихотические препараты, клозапин, хлорпрамазин, респиридон, галоперидол, кветиапин, оланзапин, амисульприд, ziprasidon, лurasidon, арипипразол, брекспипразол, карипипразин (hematological adverse effects, neutropenia, agranulocytosis, antipsychotic drugs, clozapine,*

chlorpromazine, resperidone, haloperidol, quetiapine, olanzapine, amisulpride, ziprasidon, lurasidon, aripiprazole, brexpiprazole, caripipazine). Поиск осуществлялся по названиям, аннотациям и ключевым словам. Также использовался поиск по спискам литературы найденных статей. Поиск и отбор источников литературы осуществлялся с сентября по декабрь 2025 г. Критерии включения были следующие: 1) оригинальные исследования, систематические обзоры и метаанализы, посвященные гематологическим побочным эффектам антипсихотиков; 2) клинические случаи и серии случаев, описывающие нейтропению, агранулоцитоз, лейкопению, тромбоцитопению, панцитопению, анемию, эозинофилию и DRESS-синдром; 3) эпидемиологические и регистровые исследования. Критерии исключения: 1) источники без четкой клинической или лабораторной верификации гематологических нарушений; 2) публикации, в которых невозможно установить хотя бы вероятную связь между антипсихотической терапией и гематологическим событием; 3) дублирующиеся сообщения. В анализ были включены работы, посвященные как типичным, так и атипичным антипсихотикам. В анализ вошли 75 научных источников, опубликованных в период с 1978 по 2025 г., отобранных на основании их релевантности теме гематологических осложнений антипсихотической терапии. Все выбранные источники были систематизированы по характеру дизайна: обзорные и нарративные статьи — 18 публикаций; систематические обзоры и метаанализы — 9 публикаций; эпидемиологические и популяционные исследования — 8 публикаций; ретроспективные клинические исследования — 8 публикаций; проспективные и экспериментальные исследования — 4 публикации; клинические случаи и серии случаев — 25 публикаций; главы монографий и руководства — 3 источника.

С учетом редкости большинства гематологических осложнений антипсихотиков в обзор были включены клинические наблюдения. В связи с выраженной гетерогенностью источников, различиями в дизайне исследований и диагностических критериях метаанализ в рамках настоящей работы не проводился. Результаты представлены в формате нарративного обзора.

Результаты

Побочные эффекты антипсихотических препаратов

Прием типичных и атипичных антипсихотиков может быть связан с развитием гематологических побочных эффектов [6, 7]. Исследование различных антипсихотических препаратов показало, что гематологические нарушения были связаны с этими препаратами при их хроническом приеме [3]. Хотя частота гематологических расстройств, вызванных этими препаратами, относительно невелика, большинство случаев регистрируется у пациентов с сопутствующими заболеваниями [7]. Возраст старше 55 лет и хронические психические заболевания — факторы риска развития гематологических побочных эффектов [8].

Таблица 1. Возможные гематологические эффекты антипсихотиков**Table 1.** Possible hematological effects of antipsychotics

Лекарственный препарат	Гематологические побочные эффекты
Типичные	
Хлорпромазин	Агранулоцитоз, анемия (гемолитическая, апластическая), эозинофилия (DRESS-синдром), нейтропения, тромбоцитопения
Флуфеназин	Агранулоцитоз, эозинофилия, панцитопения, лейкоцитоз, нейтропения, тромбоцитопения
Галоперидол	Агранулоцитоз, лейкоцитоз, нейтропения, лимфоцитоз, изменения эритроцитарных показателей
Промазин	Агранулоцитоз, нейтропения, тромбоцитопения
Атипичные	
Клозапин	Агранулоцитоз, анемия, эозинофилия, лейкоцитоз, нейтропения, тромбоцитопения, тромбоцитоз
Оланзапин	Агранулоцитоз, нейтропения, лейкоцитоз, тромбоцитопения
Кветиапин	Агранулоцитоз, нейтропения, тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура
Рisperидон	Агранулоцитоз, анемия, лейкоцитоз, нейтропения, тромбоцитопения
Зипрасидон	Агранулоцитоз, нейтропения
Амисульприд	Агранулоцитоз, нейтропения
Луразидон	Нейтропения, тромбоцитопения

Согласно обзору отчетов о случаях гематологической токсичности, вызванных антипсихотическими препаратами, частота встречаемости явления оценивается примерно в 1 %. Однако тяжесть гематологических побочных эффектов варьируется начиная от незначительных отклонений в анализах крови до опасных для жизни состояний, таких как агранулоцитоз и тромбоцитопения [3] (табл. 1).

Среди патологических изменений крови, связанных с применением антипсихотических препаратов, наиболее часто наблюдается нейтропения, тогда как тромбоцитопения встречается реже. Агранулоцитоз среди гематологических побочных эффектов антипсихотиков может возникать с частотой 0,1 % [9]. Другие побочные эффекты включают апластическую анемию, лейкопению, лимфоцитоз и тромбоцитопению. Панцитопения, вызванная психотропными препаратами, является исключительно редким нежелательным явлением, при этом преобладают данные о клозапине [10]. Тем не менее в отдельных сообщениях панцитопения связывалась с атипичными антипсихотиками, такими как оланзапин [11], рisperидон [12] и кветиапин [13], а также, хотя и реже, с типичными антипсихотиками, такими как перфеназин [14]. Панцитопения при применении производных бутирофенона встречается значительно реже [15].

Нейтропения и агранулоцитоз

Нейтропения и агранулоцитоз являются наиболее опасными гематологическими осложнениями антипсихотической терапии, поскольку связаны с риском тяжелых инфекций и повышенной летальностью [16, 17]. Нейтропения — снижение абсолютного числа нейтрофилов (АЧН) до уровня менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$ у детей до 1 года и менее $1,5 \times 10^9/\text{л}$ у взрослых [16]. Агранулоцитоз — снижение АЧН до уровня менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$, при котором резко возрастает восприимчивость к бактериальным и грибковым инфекциям.

Среди психоактивных препаратов наиболее часто нейтропению и агранулоцитоз вызывают антипсихотики, включая не только клозапин (примерный риск нейтропении 1 из 30 пациентов), но также оланзапин и фенотиазин, такие как хлорпромазин (риск нейтропении при применении фенотиазинов 1 из 10 000 пациентов), барбитураты и бензодиазепины [18].

Агранулоцитоз (или нейтропения), вызванный химиотерапевтическими препаратами, обычно носит непредсказуемый характер, его называют идиосинкратическим лекарственно-индуцированным агранулоцитозом (ИДИА) [19]. Частота возникновения ИДИА обычно считается дозозависимой. В настоящее время преобладают две основные гипотезы развития лекарственно индуцированного агранулоцитоза [5].

1. *Гаптенная гипотеза.* Лекарственный препарат может выступать в роли гаптена и индуцировать синтез антител. Препарат или его реактивный метаболит связывается с белками на поверхности клеток-мишеней (нейтрофилов или их предшественников в костном мозге) и приобретает свойства полноценного антигена, что приводит к активации Т- и В-лимфоцитов и продукции антител (чаще IgG). Эти антитела связываются с комплексом на поверхности нейтрофила и запускают механизмы разрушения клетки (комплемент-зависимый лизис, фагоцитоз) [20].

2. *Гипотеза активных метаболитов («сигналов опасности»).* Для полноценного иммунного ответа антигенпрезентирующие клетки (АПК) должны быть активированы вторым сигналом, исходящим от поврежденных или стрессовых клеток. Это вызывает стимуляцию АПК и Т-лимфоцитов через взаимодействие между B7 на АПК и CD28 на Т-лимфоцитах, что приводит к выработке специфических антител и цитотоксических Т-клеток. Сообщается о многочисленных эндогенных молекулах (например, белках теплового шока, активных форм кислорода), которые могут выступать в роли сигналов опасности. Эти сигналы усиливают иммунный ответ, что усугубляет цитопению [20].

Для клозапина (и, вероятно, части других антипсихотиков) агранулоцитоз чаще соответствует идиосинкразической реакции (тип В), т.е. развивается непредсказуемо и не демонстрирует классической зависимости «доза — эффект» [3]. Патогенез гематологической токсичности клозапина включает генетическую предрасположенность и влияние активных метаболитов [21]. Одна из ключевых гипотез предполагает образование реактивных нитрениевых ионов (с участием CYP3A4, CYP2D6 и миелопероксидазной системы), которые могут индуцировать гибель нейтрофилов или запускать апоптоз через окислительный стресс. Вероятен и иммунный компонент, поскольку при повторном назначении реакция может развиваться быстрее и тяжелее [3]. Проводятся исследования ассоциаций с локусами HLA, связанными с клозапин-индуцированной нейтропенией и агранулоцитозом [22].

Хлорпромазин (аминазин)

Хлорпромазин может вызывать лейкопению, нейтропению, агранулоцитоз, анемию (апластическую и гемолитическую), а также тромбоцитопению [2]. Нейтропения стала одним из первых гематологических осложнений, описанных для психофармакологических препаратов начиная с 1950-х годов [7]. Лейкопения при приеме хлорпромазина остается редким явлением (около 0,13 %), однако потенциальная тяжесть осложнения требует осторожности. Агранулоцитоз чаще развивается в первые недели терапии и редко — позднее 6 месяцев [3]. Быстрое развитие нейтропении описано крайне редко: G.J. Burckart и соавт. сообщили о нейтропении в течение первых 45 часов после приема высокой дозы препарата у ребенка [23]. Анемия при хлорпромазине встречается редко. Предполагается прямое токсическое (возможно, окислительное) воздействие на эритроциты, не связанное с иммунным механизмом [24].

Отдельного внимания заслуживает DRESS-синдром — редкое потенциально смертельное состояние, встречающееся приблизительно у 1:1000–1:10 000 пациентов [25]. Летальность может достигать 10 % [26]. У пациентов могут наблюдаться признаки поражения всех систем и органов, что клинически обнаруживается в начале развития симптома как повышение температуры тела, сухой кашель, затруднение дыхания, одышка и боль в груди, снижение артериального давления, кожные высыпания, диарея, скованность и симптомы со стороны центральной нервной системы. За последние 5 лет описаны клинические случаи DRESS-синдрома на фоне приема хлорпромазина — с кожными проявлениями, цитолизом печени и поражением сердечно-сосудистой системы. После прекращения терапии клинические проявления регрессировали [27, 28].

Клозапин

Клозапин — высокоэффективный атипичный антипсихотик, применяемый при терапевтически резистентной шизофрении. После первых случаев фатального агранулоцитоза в 1970-х годах препарат был повторно внедрен в клиническую практику при строгом лабораторном мониторинге [3, 29]. Частота

агранулоцитоза составляет около 0,8 %, нейтропении — 1,5–2,9 %, лейкопении — 0,19 % [29–31]. Риск нейтропении и агранулоцитоза максимален в первые 6–18 недель терапии и значительно снижается после первого года: частота агранулоцитоза на втором году терапии уменьшается до 0,07 %, а нейтропении — с 2,3 до 0,7 % со второго по четвертый год лечения [30, 32]. Более 80 % случаев агранулоцитоза развивается в первые 3–4 месяца приема клозапина, тогда как после 6–12 месяцев новые случаи становятся крайне редкими, хотя описаны единичные эпизоды позднего начала (< 5 лет терапии) [4, 32]. Несмотря на низкую общую частоту тяжелого агранулоцитоза (0,4–0,8 %), потенциальная угроза жизни обосновывает тщательный мониторинг крови, особенно в ранний период лечения [33].

Помимо нейтропении и агранулоцитоза, клозапин может вызывать эозинофилию, лейкоцитоз, тромбоцитопению, тромбоцитоз, анемию и панцитопению [10, 34, 35]. В ряде случаев нейтропении предшествует транзиторная доброкачественная эозинофилия [36, 37]. При развитии нейтропении после отмены препарата либо показатели крови нормализуются, либо возможно прогрессирование состояния до агранулоцитоза с быстрым снижением числа лейкоцитов [15].

Факторы риска нейтропении и агранулоцитоза могут различаться, что поддерживает гипотезу о неоднородности механизмов [3]. У взрослых риск агранулоцитоза растет с возрастом, тогда как риск нейтропении с возрастом снижается. Агранулоцитоз чаще встречается у пожилых женщин европеоидной расы, у пациентов с сопутствующими заболеваниями и исходными отклонениями гемограммы. Низкий исходный уровень лейкоцитов может предсказывать нейтропению, но не агранулоцитоз. У пациентов азиатского происхождения агранулоцитоз описывается более чем в 2 раза чаще, чем у европеоидов. Отдельные HLA-аллели (например, HLA-B38 у евреев-ашкенази) также могут быть ассоциированы с риском [3].

Эозинофилия (уровень эозинофилов более $0,7 \times 10^9/\text{л}$) развивается примерно у 1 из 500 пациентов, чаще у женщин (23 % против 7 % у мужчин), обычно через 3–5 недель лечения и может разрешаться спонтанно [34]. Рекомендуется отменять клозапин при уровне эозинофилов свыше $3,0 \times 10^9/\text{л}$ и возобновлять терапию только после снижения уровня до значений менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$ [35]. Также описаны транзиторные тромбоцитоз и тромбоцитопения [37].

Согласно правилам Европейской целевой группы по клозапину (Европейское агентство по лекарственным средствам — ЕМА), мониторинг лейкоцитов (WBC) и АЧН проводится еженедельно первые 18 недель, затем ежемесячно на протяжении всего периода лечения [29, 38]. В США Food and Drug Administration (FDA) после 6 месяцев терапии рекомендован контроль 1 раз в 14 дней [39]. Для немедленной отмены клозапина пороговое значение уровня лейкоцитов составляет $2,0 \times 10^9/\text{л}$, АЧН — $1,0 \times 10^9/\text{л}$ [2]. При выраженных изменениях крови, а также при развитии агранулоцитоза показана госпитализация; развитие инфекции до отмены препарата существенно повышает риск летального исхода.

Таблица 2. Гематологический мониторинг клозапина в странах Европы**Table 2.** Hematological monitoring of clozapine in European countries

Этап	Существующие требования	Новые предложения Европейской группы по клозапину
График обязательного мониторинга	Исходный уровень перед началом. Еженедельно в течение 18 недель после начала. Затем ежемесячно, независимо от продолжительности лечения	Исходный уровень перед началом. Еженедельно в течение 18 недель после начала. Затем ежемесячно в течение 34 недель. Через 12 месяцев: АЧН каждые 12 недель при отсутствии лейкопении или нейтропении в анамнезе в течение первого года. Через 24 месяца: ежегодный мониторинг АЧН при отсутствии лейкопении или нейтропении в анамнезе в течение двух лет
Стандартные пороговые значения для начала/продолжения	$АЧН \geq 2,0 \times 10^9/л$ $WBC \geq 3,5 \times 10^9/л$	$АЧН \geq 1,5 \times 10^9/л$
Мониторинг два раза в неделю	$АЧН \geq (1,5-2,0) \times 10^9/л$ $WBC \geq (3,0-3,5) \times 10^9/л$	$АЧН = (1,0-1,5) \times 10^9/л$
Прекращение	$АЧН < 1,5 \times 10^9/л$ $WBC < 3,0 \times 10^9/л$	$АЧН < 1,0 \times 10^9/л$
Доброкачественная этническая нейтропения (для подтверждения диагноза необходима консультация гематолога)	–	Старт терапии/продолжение: $АЧН \geq 1,0 \times 10^9/л$ Мониторинг два раза в неделю: $АЧН 0,5-1,0 \times 10^9/л$ Прекращение: $АЧН < 0,5 \times 10^9/л$
График мониторинга после прерывания приема клозапина	Перерыв > 3 дней и < 4 недель. Еженедельно в течение 6 недель, затем ежемесячно. Перерыв > 4 недель. Еженедельно в течение 18 недель, затем ежемесячно	Независимо от продолжительности перерыва: нет необходимости возобновлять еженедельный график при отсутствии нейтропении в анамнезе в течение двух лет наблюдения в совокупности

Метаанализ 108 исследований (1983–2017 гг.; 448 647 пациентов) выявил 3,8 % случаев легкой нейтропении ($АЧН \leq 1,5 \times 10^9/л$), 1,3% умеренной ($АЧН \leq 1,0 \times 10^9/л$) и 0,9 % тяжелой нейтропении/агранулоцитоза ($АЧН \leq 0,5 \times 10^9/л$) [40]. Летальность от агранулоцитоза оценивалась как один летальный исход на 7700 пациентов, принимавших клозапин [38]. При этом строгость мониторинга в европейских странах различается: она не снижает частоту агранулоцитоза, но ассоциирована с меньшей частотой назначения клозапина [40].

Членами ЕМА опубликовано предложение об обновлении и пересмотре правил по мониторингу крови при назначении клозапина [38] (табл. 2):

- 1) смягчить график мониторинга крови после 12 и 24 месяцев лечения;
- 2) снизить порог абсолютного числа нейтрофилов для начала и прекращения приема клозапина;
- 3) использовать скорректированный порог для доброкачественной этнической нейтропении;
- 4) смягчить график мониторинга после прерывания приема клозапина.

Галоперидол

В отличие от клозапина, галоперидол редко вызывает гематологические побочные эффекты, такие как лейкопения [41] или нейтропения [42]. Однако описаны случаи развития панцитопении на фоне его приема [43].

На экспериментальных моделях было показано развитие анемии и изменения эритроцитарных показателей, отражающих распределение эритроцитов по объему (RDW) и среднее содержание гемоглобина в одном эритроците (MCH) в анализах крови у самцов крыс, принимавших клозапин, и у самок крыс, принимавших галоперидол. Исследователи связали развитие анемии с патологическими изменениями в печени [44]. Другой возможный механизм развития анемии может быть связан с развитием железодефицитной анемии на фоне приема антипсихотических препаратов, что показано в исследовании пациентов с шизофренией, получавших клозапин или галоперидол [45].

Инъекционный галоперидол с пролонгированным действием после введения постепенно высвобождается в кровоток, подвергаясь немедленному гидролизу с образованием активного галоперидола. Пиковые концентрации в плазме обычно наблюдаются между тремя и девятью днями, а период полувыведения препарата составляет около трех недель. Стабильные уровни обычно достигаются после третьей инъекции или примерно через 3 месяца, что эквивалентно четырем-пяти периодам полувыведения [46]. Теоретически, для полного выведения из организма после прекращения приема потребуется еще 3 месяца. Следовательно, гематологические побочные эффекты, связанные с приемом препарата, могут потребовать длительного периода восстановления из-за медленного выведения депо-препаратов [43].

Рisperидон

Рisperидон традиционно рассматривается как препарат с низким риском гематотоксичности, однако описаны случаи лейкопении и нейтропении [47], тромбоцитопении [12, 48] и анемии [49]. Патогенез анемии остается неясным и может включать дефицит железа, гемолиз и угнетение костного мозга. В рассмотренных случаях у пациентов наблюдалось восстановление гематологических показателей после отмены рisperидона и назначения препаратов, улучшающих кроветворение [49].

Кветиапин

Кветиапин близок к клозапину по химической структуре и фармакологическому профилю. Лейкопения развивается примерно у 1 % пациентов и обычно регрессирует после отмены препарата. Описаны случаи нейтропении и агранулоцитоза [50], а также сочетанного поражения лейкоцитарного и тромбоцитарного ростка [51]. Предполагается, что механизм может включать как дозозависимое угнетение костного мозга [52], так и дозозависимую гиперчувствительность [53].

Оланзапин

Оланзапин — еще один антипсихотический препарат, родственник кветиапину и клозапину по химической структуре и фармакологическому профилю. Дорегистрационные исследования не выявили агранулоцитоза, однако впоследствии появились сообщения о нейтропении и панцитопении [54], включая другие случаи панцитопении [10]. Оланзапин структурно близок к клозапину, поэтому предполагаются сходные механизмы токсичности [55, 56], включая возможный иммунный (гаптенный) компонент [56]. Согласно литературным данным, оланзапин занимает третье место по частоте нейтропении среди типичных и атипичных антипсихотиков [9]. Сообщалось о случае развития лейкопении и тромбоцитопении на фоне его приема [57]. Однако описан положительный опыт применения оланзапина у пациентов, у которых ранее развивались лейкопения и нейтропения на фоне клозапина и рisperидона [58].

Амисульприд

Найдена одна публикация с описанием случая развития агранулоцитоза у пациентки 47 лет, получавшей амисульприд в течение двух лет по поводу шизофрении. Другие причины, кроме лекарственно-индуцированного агранулоцитоза, были исключены [59].

Луразидон

Луразидон является относительно новым атипичным антипсихотиком второго поколения. В официальных данных ЕМА нейтропения указана как крайне редкое явление, частота которого не поддается достоверной оценке. Однако клинические наблюдения

свидетельствуют о возможности развития нейтропении при монотерапии луразидоном, в том числе с вероятным дозозависимым компонентом [60, 61]. Также описан случай тромбоцитопении на фоне монотерапии [62].

Гематологические побочные эффекты других классов лекарственных препаратов и предложения по мониторингу

В клинической практике гематологические осложнения нередко возникают в условиях комбинированной терапии, когда оценка причинности затруднена. Полипрагмазия может усиливать кумулятивный риск лекарственно-индуцированных нарушений кроветворения, а также увеличивать вероятность лекарственных взаимодействий [63, 64]. Большинство пациентов с тяжелыми психическими расстройствами получают комбинированную психофармакотерапию. Ранее С.Н. Мосолов и соавт. подробно обсуждали оптимизацию терапии при полипрагмазии [64].

Также причинами лекарственно-индуцированных нейтропений (кроме цитостатических средств) могут являться и другие классы препаратов: нестероидные противовоспалительные средства (ибупрофен, амидопирин, ацетилсалициловая кислота), сульфониламиды и сульфонилмочевинные гипогликемические средства, антиаритмические препараты (прокаинамид, пропранолол), антигипертензивные лекарственные средства (каптоприл, нифедипин), противотуберкулезные препараты (изониазид, рифампицин), антитиреоидные (тиамазол) [17, 63]. Обнаружено множество препаратов, ответственных за возникновение лекарственно-индуцированной иммунной тромбоцитопении [65]. Наиболее частыми причинами иммуноопосредованной лекарственной тромбоцитопении могут быть: антиагреганты (эпitifибатид, тирофибан, абциксимаб), гепарин, ибупрофен, антибактериальные препараты (β-лактамы расширенного спектра действия, цефалоспорины, хинолоны, карбапенемы и линезолид, триметоприм-сульфаметоксазол и ванкомицин, рифампицин) [66, 67]. Тромбоцитопения обычно возникает примерно через 1 неделю после воздействия, но в некоторых случаях в течение нескольких часов после приема препаратов, ранее принимавшихся эпизодически или неоднократно [68].

Антигипертензивная терапия нередко применяется пациентами непрерывно из года в год, при этом гематологические побочные эффекты наблюдаются редко. Однако три класса препаратов могут оказывать заметное влияние на кровь и кроветворные органы: 1) диуретики, особенно тиазиды с их тенденцией вызывать тромбоцитопению; 2) препараты центрального действия (метилдопа) с ее тенденцией вызывать положительную антиглобулиновую реакцию (пробу Кумбса), а иногда и аутоиммунную гемолитическую анемию (АИГА); 3) ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ). Возникновение гемолитической анемии наблюдалось при применении иАПФ [69]. Описаны случаи развития АИГА на фоне приема Каптоприла в срок до 2–6 недель либо сразу после начала приема [70].

Сравнение клозапина и других антипсихотиков. Предложение алгоритма гематологического мониторинга

В 2019 г. был проведен метаанализ контролируемых исследований, где сравнили связь между клозапином и другими антипсихотическими препаратами первого или второго поколения (средняя доза всех сравниваемых препаратов была переведена в эквиваленты хлорпромазина) и развитием нейтропении [71]. Результаты показали, что клозапин и другие антипсихотические препараты имеют схожую частоту нейтропении, что ставит под сомнение целесообразность строгого мониторинга клозапина и отсутствие аналогичного мониторинга для других антипсихотических препаратов. Клозапин является препаратом второй или третьей линии терапии, и хотя такие пациенты с резистентностью к лечению могут различаться по степени восприимчивости к нейтропении по ряду причин, одним из основных факторов может служить перекрестное титрование клозапина с предшествующим антипсихотическим лечением. Этот ранний период назначения комбинированных антипсихотических препаратов, вероятно, способствует завышению числа случаев нейтропении, которые связаны с клозапином в первый месяц лечения, из-за случаев нейтропении, вызванных другими антипсихотическими препаратами, помимо клозапина [40, 71]. Однако

в отличие от антибиотиков или других лекарств с быстрым развитием агранулоцитоза клозапин может вызывать агранулоцитоз спустя годы после начала терапии, что требует внимания к долгосрочному мониторингу. И хотя один из анализов фармаконадзора подтвердил, что риск агранулоцитоза резко снижается после первоначального периода высокого риска [72], в крупном исследовании, посвященном изучению времени до начала развития нежелательной гематологической токсичности, Y. Lu и соавт. показали, что клозапин имел самую продолжительную медиану от начала терапии до агранулоцитоза (1121 день) по сравнению с другими лекарственными препаратами [5].

Опираясь на действующие европейские и российские рекомендации, данные метаанализов и регистровых исследований, клинический опыт ведения пациентов с лекарственно-индуцированным угнетением кроветворения, предлагаем алгоритм действий врача по выявлению и мониторингу гематологических осложнений при назначении антипсихотических препаратов (табл. 3). Алгоритм сформулирован универсально (для всех антипсихотиков) с усиленным мониторингом для клозапина и носит рекомендательный характер. Он не заменяет официальные инструкции по медицинскому применению лекарственных средств и действующие клинические рекомендации.

Таблица 3. Предлагаемый (рекомендательный) алгоритм по гематологическому мониторингу антипсихотиков
Table 3. Proposed (recommended) algorithm for hematological monitoring of antipsychotics

Этап	Клиническая ситуация	Гематологический мониторинг и его частота	Тактика врача
1. До начала терапии	Планируется назначение антипсихотика	ОАК с формулой, АЧН, тромбоциты; однократно	Оценка исходных значений. Выявление анемии, лейкопении, нейтропении. Оценка факторов риска (возраст > 55 лет, полипрагмазия, инфекции, хронические болезни печени и почек, белково-энергетическая недостаточность)
2. Старт терапии (0–6 недель)	Все антипсихотики	ОАК + АЧН; 1 раз в 2–4 недели	Повышенная настороженность. Обучение пациента по поводу тактики при симптомах инфекции
	Клозапин / высокий риск	ОАК + АЧН; еженедельно	Согласно официальному протоколу мониторинга клозапина
3. Ранний период (6–18 недель)	Все антипсихотики	ОАК + АЧН; 1 раз в 4–6 недель	Период максимального риска нейтропении
	Клозапин	ОАК + АЧН; еженедельно до 18 недель	Немедленная реакция при снижении показателей
4. Промежуточный период (18 недель — 6 месяцев)	Антипсихотики низкого/умеренного риска	ОАК; 1 раз в 6–8 недель	Поддерживающий мониторинг. Оценка соматического статуса. Контроль сопутствующей терапии
	Клозапин	ОАК + АЧН; 1 раз в 2 недели	При наличии факторов риска возможен более частый контроль
5. Стабильная терапия (> 6 месяцев)	Антипсихотики низкого/умеренного риска	ОАК; 1 раз в 3–6 месяцев	Поддерживающий мониторинг
	Клозапин	ОАК + АЧН; 1 раз в месяц (или реже по обновленным рекомендациям ЕМА)	Индивидуализация частоты

Этап	Клиническая ситуация	Гематологический мониторинг и его частота	Тактика врача
6. Пограничные изменения	Антипсихотики низкого/умеренного риска	АЧН $(1,0-1,5) \times 10^9/\text{л}$; 2 раза в неделю	Исключить инфекции и лекарственные причины (сопутствующие препараты). Рассмотреть отмену/замену подозреваемого антипсихотика. Консультация гематолога при прогрессировании
	Клозапин (0–18 недель)	Лейкоциты $(3,0-3,5) \times 10^9/\text{л}$ и/или АЧН $(1,5-2,0) \times 10^9/\text{л}$; 2 раза в неделю	Усиленный мониторинг по официальному протоколу. Оценка соматических причин. Пересмотр сопутствующих лекарств
	Клозапин (после 18 недель)	Лейкоциты $(2,5-3,0) \times 10^9/\text{л}$ и/или АЧН $(1,0-1,5) \times 10^9/\text{л}$; 2 раза в неделю	Усиленный мониторинг по официальному протоколу. Оценка соматических причин. Решение о продолжении терапии строго индивидуально
7. Критерии отмены	Антипсихотики низкого/умеренного риска	АЧН $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$; cito	Отмена подозреваемого препарата. Оценка причин. При АЧН $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ — госпитализация
	Клозапин (0–18 недель)	Лейкоциты $< 3,0 \times 10^9/\text{л}$ и/или АЧН $< 1,5 \times 10^9/\text{л}$; cito	Немедленная отмена клозапина согласно официальному протоколу.
	Клозапин (после 18 недель)	Лейкоциты $< 2,5 \times 10^9/\text{л}$ и/или АЧН $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$; cito	Оценка причин. Наблюдение/ госпитализация по клиническим показаниям
8. Агранулоцитоз	АЧН $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$	ОАК развернутый; ежедневно, в стационаре	Изоляция, антибактериальная терапия; Г-КСФ по показаниям. Ведение совместно с гематологом
9. Существенное снижение лейкоцитов относительно исходного уровня (особенно клозапин)	Снижение лейкоцитов на $\geq 3,0 \times 10^9/\text{л}$ одномоментно или в течение ≤ 3 недель	ОАК + АЧН; внепланово (повтор через 24–72 ч)	Срочная оценка причин (инфекция, лекарственные взаимодействия, сопутствующие препараты, дефицитные состояния). Усиление мониторинга; решение о временной отмене/коррекции терапии — индивидуально, особенно при клозапине
10. Возобновление терапии	После нормализации	ОАК + АЧН; индивидуально	Повторное назначение — только после оценки риск/польза. Для клозапина — строго по протоколу, с документированным согласием и наблюдением

Примечание. Г-КСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор.

Note. Г-КСФ — *granulocyte colony-stimulating factor*.

Фармакогеномика

В настоящее время описан ряд ключевых генетических маркеров: определенных вариантов аллелей человеческого лейкоцитарного антигена (HLA), и полиморфизмов ферментов, метаболизирующих лекарственные средства — ферменты системы цитохрома P450 (например, CYP2C19, CYP2D6), которые тесно связаны с риском развития лекарственной гиперчувствительности, в том числе для антипсихотических и противосудорожных лекарственных препаратов [73].

Для расширения применения клозапина и улучшения результатов лечения пациентов выполняют полногеномные исследования и ведут поиск вариантов однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), которые могут быть ассоциированы с предрасположенностью к развитию индуцированной нейтропении (КИН) или агранулоцитоза (КИА). Показано, что четыре варианта SNP могут быть значимо связаны с развитием КИН/КИА: rs113332494 (в гене *HLA-DQB1*),

rs41549217 (в гене *HLA-B*), rs1546308 и rs149104283 (оба в гене *SCLO1B3/SCLO1B7*) [74]. Прогностические биомаркеры КИА могут быть использованы для создания фармакогеномного теста с целью распределения пациентов в группы риска по развитию агранулоцитоза [75].

Заключение

Литературные данные свидетельствуют, что как типичные, так и атипичные антипсихотики способны вызывать широкий спектр гематологических нарушений: нейтропению, агранулоцитоз, тромбоцитопению, анемию, эозинофилию и, в исключительных случаях, панцитопению. Наиболее подробно изученным примером остается клозапин, для которого разработаны протоколы мониторинга, однако сообщения о тяжелых гематологических осложнениях имеются и для других препаратов, включая фенотиазины, кветиапин и оланзапин. Риск возникновения нейтропении и агранулоцитоза наиболее высок в первые

6–18 недель терапии, однако для клозапина описаны случаи позднего развития осложнений при длительном лечении. При выявлении непереносимости или нежелательных побочных явлений (в том числе гематологических) при назначении клозапина целесообразным вариантом может быть переход на другой антипсихотик. Так, при исследовании литературных данных не было найдено источников, указывающих на возможность развития гематологических побочных эффектов при использовании антипсихотиков третьего поколения: арипипразола, брекспипразола, карипразина. Современные представления о патогенезе гематологической токсичности антипсихотиков указывают на гетерогенность механизмов, включая идиосинкразические иммунные реакции

и дозозависимое угнетение костного мозга. Такое разграничение имеет практическое значение для оценки рисков и тактики ведения пациентов. Разработанный алгоритм мониторинга гемограммы следует рассматривать как предварительное предложение, основанное на нарративном обзоре. Этот алгоритм может быть полезен для систематизации клинического мышления и раннего выявления осложнений.

Гематологическая безопасность антипсихотической терапии требует междисциплинарного подхода с участием психиатров, гематологов и врачей соматического профиля, индивидуализированной оценки соотношения риск/польза и рационального лабораторного контроля, особенно у пациентов с факторами риска и при полипрагмазии.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Balon R., Berchou R. Hematologic side effects of psychotropic drugs // *Psychosomatics*. – 1986. – Vol. 27 (2). – Pp. 119–127. – [https://doi.org/10.1016/S0033-3182\(86\)72722-9](https://doi.org/10.1016/S0033-3182(86)72722-9)
- Oyesanmi O., Kunkel E.J., Monti D.A., Field H.L. Hematologic side effects of psychotropics // *Psychosomatics*. – 1999. – Vol. 40 (5). – Pp. 414–421. – [https://doi.org/10.1016/S0033-3182\(99\)71206-5](https://doi.org/10.1016/S0033-3182(99)71206-5)
- Flanagan R.J., Dunk L. Haematological toxicity of drugs used in psychiatry // *Hum Psychopharmacol*. – 2008. – Vol. 23. – Pp. 27–41. – <https://doi.org/10.1002/hup.917>
- Latif Z., Malik M.A., Jabbar F., Ahmed Y., McDonough C. Clozapine-induced late leukopenia // *Ir J Med Sci*. – 2012. – Vol. 181 (1). – Pp. 139–141. – <https://doi.org/10.1007/s11845-010-0587-y>
- Lu Y., Wu B., Li K., Liu Z., Chen Y., Xu T. Drug-induced agranulocytosis: a disproportionality analysis and umbrella review // *Front Pharmacol*. – 2025. – Vol. 16. – Art. 1641747. – <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1641747>
- Grover S., Shouan A., Chakrabarti S., Avasthi A. Haematological side effects associated with clozapine: A retrospective study from India // *Asian J Psychiatr*. – 2020. – Vol. 48. – Art. 101906. – <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2019.101906>
- Lambert D., Nothem M.E., Kobylarz Z., Scholcoff C. A medication hiccup: Chlorpromazine-induced agranulocytosis in a 72-year-old male // *WMJ: Off Publ State Med Soc Wis*. – 2022. – Vol. 121 (3). – Pp. E60–E62.
- Korkmaz S., Yildiz S., Korucu T., Gundogan B., Sunbul Z.E., Korkmaz H., Atmaca M. Frequency of anemia in chronic psychiatry patients // *Neuropsychiatr Dis Treat*. – 2015. – Vol. 22 (11). – Pp. 2737–2741. – <https://doi.org/10.2147/NDT.S91581>
- Buckley P.F., Meltzer H.Y. Treatment of schizophrenia // *The Text book of Psychopharmacology*. – 1st Edition. – Edited by A.F. Schatzberg, C.B. Nemeroff. – Washington, DC: American Psychiatric Press, 1995. – P. 627.
- Pushpakumara J., Karunarathna P., Sivathiran S., Liyanage A., Indrakumar J. Clozapine induced pancytopenia leading to severe sepsis: An unusual early complication // *BMC Res Notes*. – 2015. – Vol. 16 (8). – Art. 792. – <https://doi.org/10.1186/s13104-015-1777-5>
- Pang N., Thrichelvam N., Naing K.O. Olanzapine-induced pancytopenia: A rare but worrying complication // *East Asian Arch Psychiatry*. – 2017. – Vol. 27. – Pp. 35–37.
- Goyal L., Acebo R., Islam S., Ajmera K., Kaasam S. A rare case of risperidone-induced hypothermia and thrombocytopenia // *Cureus*. – 2022. – Vol. 9, no. 14 (5). – e24836. – <https://doi.org/10.7759/cureus.24836>
- Fan K.Y., Chen W.Y., Huang M.C. Quetiapine-associated leucopenia and thrombocytopenia: A case report // *BMC Psychiatry*. – 2015. – Vol. 7 (15). – Art. 110. – <https://doi.org/10.1186/s12888-015-0495-9>
- Oyewumi L.K. Acquired aplastic anemia secondary to perphenazine // *Can J Clin Pharmacol*. – 1999. – Vol. 6. – Pp. 169–171.
- Stübner S., Grohmann R., Engel R., Bandelow B., Ludwig W.D., Wagner G., Müller-Oerlinghausen B., Möller H.J., Hippus H., Rüther E. Blood dyscrasias induced by psychotropic drugs // *Pharmacopsychiatry*. – 2004. – Vol. 37, suppl. 1. – Pp. 70–78. – <https://doi.org/10.1055/s-2004-815513>
- Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Павлева Е.Е., Кравченко Е.В. Лекарственно-индуцированные нейтропения и агранулоцитоз // *Безопасность и риск фармакотерапии*. – 2020. – Т. 8, № 3. – С. 109–122. – <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-3-109-122>
- Тихонов Д.А., Горбунов А.А. Лекарственная нейтропения: возможные механизмы формирования // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2021. – Т. 84, № 10. – С. 37–43. – <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2021-84-10-37-43>
- Duggal H.S., Singh I. Psychotropic drug-induced neutropenia // *Drugs Today (Barc)*. – 2005. – Vol. 41 (8). – Pp. 517–526. – <https://doi.org/10.1358/dot.2005.41.8.893629>
- Balon R., Berchou R. Hematologic side effects of psychotropic drugs // *Psychosomatics*. – 1986. – Vol. 27 (2). – Pp. 119–127. – [https://doi.org/10.1016/S0033-3182\(86\)72722-9](https://doi.org/10.1016/S0033-3182(86)72722-9)
- Oyesanmi O., Kunkel E.J., Monti D.A., Field H.L. Hematologic side effects of psychotropics // *Psychosomatics*. – 1999. – Vol. 40 (5). – Pp. 414–421. – [https://doi.org/10.1016/S0033-3182\(99\)71206-5](https://doi.org/10.1016/S0033-3182(99)71206-5)
- Flanagan R.J., Dunk L. Haematological toxicity of drugs used in psychiatry // *Hum Psychopharmacol*. – 2008. – Vol. 23. – Pp. 27–41. – <https://doi.org/10.1002/hup.917>
- Latif Z., Malik M.A., Jabbar F., Ahmed Y., McDonough C. Clozapine-induced late leukopenia // *Ir J Med Sci*. – 2012. – Vol. 181 (1). – Pp. 139–141. – <https://doi.org/10.1007/s11845-010-0587-y>
- Lu Y., Wu B., Li K., Liu Z., Chen Y., Xu T. Drug-induced agranulocytosis: a disproportionality analysis and umbrella review // *Front Pharmacol*. – 2025. – Vol. 16. – Art. 1641747. – <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1641747>
- Grover S., Shouan A., Chakrabarti S., Avasthi A. Haematological side effects associated with clozapine: A retrospective study from India // *Asian J Psychiatr*. – 2020. – Vol. 48. – Art. 101906. – <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2019.101906>
- Lambert D., Nothem M.E., Kobylarz Z., Scholcoff C. A medication hiccup: Chlorpromazine-induced agranulocytosis in a 72-year-old male // *WMJ: Off Publ State Med Soc Wis*. – 2022. – Vol. 121 (3). – Pp. E60–E62.
- Korkmaz S., Yildiz S., Korucu T., Gundogan B., Sunbul Z.E., Korkmaz H., Atmaca M. Frequency of anemia in chronic psychiatry patients // *Neuropsychiatr Dis Treat*. – 2015. – Vol. 22 (11). – Pp. 2737–2741. – <https://doi.org/10.2147/NDT.S91581>
- Buckley P.F., Meltzer H.Y. Treatment of schizophrenia // *The Text book of Psychopharmacology*. – 1st Edition. – Edited by A.F. Schatzberg, C.B. Nemeroff. – Washington, DC: American Psychiatric Press, 1995. – P. 627.
- Pushpakumara J., Karunarathna P., Sivathiran S., Liyanage A., Indrakumar J. Clozapine induced pancytopenia leading to severe sepsis: An unusual early complication // *BMC Res Notes*. – 2015. – Vol. 16 (8). – Art. 792. – <https://doi.org/10.1186/s13104-015-1777-5>
- Pang N., Thrichelvam N., Naing K.O. Olanzapine-induced pancytopenia: A rare but worrying complication // *East Asian Arch Psychiatry*. – 2017. – Vol. 27. – Pp. 35–37.
- Goyal L., Acebo R., Islam S., Ajmera K., Kaasam S. A rare case of risperidone-induced hypothermia and thrombocytopenia // *Cureus*. – 2022. – Vol. 9, no. 14 (5). – e24836. – <https://doi.org/10.7759/cureus.24836>
- Fan K.Y., Chen W.Y., Huang M.C. Quetiapine-associated leucopenia and thrombocytopenia: A case report // *BMC Psychiatry*. – 2015. – Vol. 7 (15). – Art. 110. – <https://doi.org/10.1186/s12888-015-0495-9>
- Oyewumi L.K. Acquired aplastic anemia secondary to perphenazine // *Can J Clin Pharmacol*. – 1999. – Vol. 6. – Pp. 169–171.
- Stübner S., Grohmann R., Engel R., Bandelow B., Ludwig W.D., Wagner G., Müller-Oerlinghausen B., Möller H.J., Hippus H., Rüther E. Blood dyscrasias induced by psychotropic drugs // *Pharmacopsychiatry*. – 2004. – Vol. 37, suppl. 1. – Pp. 70–78. – <https://doi.org/10.1055/s-2004-815513>
- Ostroumova O.D., Kochetkov A.I., Pavleva E.E., Kravchenko E.V. Lekarstvenno-inducirovannye nejtropenija i agranulocitoz // *Bezopasnost' i risk farmakoterapii*. – 2020. – Т. 8, № 3. – С. 109–122. – <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-3-109-122>
- Tihonov D.A., Gorbunov A.A. Lekarstvennaja nejtropenija: vozmozhnye mehanizmy formirovaniya // *Jeksperimental'naja i klinicheskaja farmakologija*. – 2021. – Т. 84, № 10. – С. 37–43. – <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2021-84-10-37-43>
- Duggal H.S., Singh I. Psychotropic drug-induced neutropenia // *Drugs Today (Barc)*. – 2005. – Vol. 41 (8). – Pp. 517–526. – <https://doi.org/10.1358/dot.2005.41.8.893629>

19. Andr  s E., Malo  sel F. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis or acute neutropenia // *Curr Opin Hematol.* – 2008. – Vol. 15. – Pp. 15–21. – <https://doi.org/10.1097/MOH.0b013e3282f15fb9>
20. Curtis B.R. Non-chemotherapy drug-induced neutropenia: key points to manage the challenges // *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* – 2017. – Vol. 1. – Pp. 187–193. – <https://doi.org/10.1182/asheducation-2017.1.187>
21. Fabrazzo M., Prisco V., Sampogna G., Perris F., Catapano F., Monteleone A.M., Maj M. Clozapine versus other antipsychotics during the first 18 weeks of treatment: A retrospective study on risk factor increase of blood dyscrasias // *Psychiatry Res.* – 2017. – Vol. 256. – Pp. 275–282. – <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.06.068>
22. Wici  nski M., W  clewicz M.M. Clozapine-induced agranulocytosis/granulocytopenia: Mechanisms and monitoring // *Curr Opin Hematol.* – 2018. – Vol. 25 (1). – Pp. 22–28. – <https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000391>
23. Burckart G.J., Snidow J., Bruce W. Neutropenia following acute chlorpromazine ingestion // *Clin Toxicol.* – 1981. – Vol. 18 (7). – Pp. 797–801. – <https://doi.org/10.3109/15563658108990307>
24. Rahajeng B. Chlorpromazine-induced anemia in schizophrenia patient: A case-report // *Proceedings of the International Conference on Sustainable Innovation on Health Sciences and Nursing (ICOSI-HSN 2022).* – 2022. – https://doi.org/10.2991/978-94-6463-070-1_13
25. Husain Z., Reddy B.Y., Schwartz R.A. DRESS syndrome: Part I. Clinical perspectives // *J Am Acad Dermatol.* – 2013. – Vol. 68 (5). – Pp. 693.e1–14. – <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.01.033>
26. Eshki M., Allanon L., Musette P., Milpied B., Grange A., Guillaume J.C., Chosidow O., Guillot I., Paradis V., Joly P., Crickx B., Ranger-Rogez S., Descamps V. Twelve-year analysis of severe cases of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: A cause of unpredictable multiorgan failure // *Arch Dermatol.* – 2009. – Vol. 145 (1). – Pp. 67–72. – <https://doi.org/10.1001/archderm.145.1.67>
27. Ghazlane L., Asma J., Ahmed Z., Ons C., Sarrah K., Riadh D., Sihem E.A. Antipsychotics induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome: Literature review and a report of a suspected case related to chlorpromazine // *Curr Drug Saf.* – 2023. – Vol. 18 (4). – Pp. 571–575. – <https://doi.org/10.2174/1574886317666220603104837>
28. Gowda S.M., Vijay Kumar K.G., Shilpa K. Chlorpromazine-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome // *Indian J Psychol Med.* – 2020. – Vol. 6, no. 42 (1). – Pp. 99–101. – https://doi.org/10.4103/IJPSYM.IJPSYM_364_19
29. Кирилочев О.О. Осложнения терапии клозапином: актуализация информации // *Современная терапия психических расстройств.* – 2023. – №. 3. – С. 12–20. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.11.37.002>
30. Atkin K., Kendall F., Gould D., Freeman H., Liberman J., O'Sullivan D. Neutropenia and agranulocytosis in patients receiving clozapine in the UK and Ireland // *Br J Psychiatry.* – 1996. – Vol. 169 (4). – Pp. 483–488. – <https://doi.org/10.1192/bjp.169.4.483>
31. Dunk L.R., Annan L.J., Andrews C.D. Rechallenge with clozapine following leucopenia or neutropenia during previous therapy // *Br J Psychiatry.* – 2006. – Vol. 188. – Pp. 255–263. – <https://doi.org/10.1192/bjp.188.3.255>
32. Li X.H., Zhong X.M., Lu L., Zheng W., Wang S.B., Rao W.W., Wang S., Ng C.H., Ungvari G.S., Wang G., Xiang Y.T. The prevalence of agranulocytosis and related death in clozapine-treated patients: A comprehensive meta-analysis of observational studies // *Psychol Med.* – 2020. – Vol. 50 (4). – Pp. 583–594. – <https://doi.org/10.1017/S0033291719000369>
33. Thome J., Kopf D. Blutbildver  nderungen unter Antipsychotika der Zweiten Generation // *Psychiatr Prax.* – 2005. – Vol. 32 (4). – Pp. 167–171. – <https://doi.org/10.1055/s-2004-828330>
34. Peinado A.G., Ruiz P.C., Fraile S.C., Cano M.G., Fajardo G.E.B. Clozapine induced blood dyscrasias and a therapeutical approach // *Eur Psychiatry.* – 2016. – Vol. 33 (S1). – Art. S613. – <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2016.01.2293>
35. Lambertenghi Delili  rs G. Blood dyscrasias in clozapine-treated patients in Italy // *H  matologica.* – 2000. – Vol. 85 (3). – Pp. 233–237.
36. Hummer M., Kurz M., Barnas C., Saria A., Fleischhacker W.W. Clozapine-induced transient white blood count disorders // *J Clin Psychiatr.* – 1994. – Vol. 55. – Pp. 429–432.
37. Chatterton R. Eosinophilia after commencement of clozapine treatment // *Aust N Z J Psychiatry.* – 1997. – Vol. 31 (6). – Pp. 874–876. – <https://doi.org/10.3109/00048679709065515>
38. Verdoux H., Bittner R.A., Hasan A. et al. The time has come for revising the rules of clozapine blood monitoring in Europe. A joint expert statement from the European Clozapine Task Force // *Eur Psychiatry.* – 2025. – Vol. 68 (1). – e17. – <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2024.1816>
39. Honigfeld G., Arellano F., Sethi J., Bianchini A., Schein J. Reducing clozapine-related morbidity and mortality: 5 years of experience with the Clozaril National Registry // *J Clin Psychiatry.* – 1998. – Vol. 59, Suppl. 3. – Pp. 3–7.
40. Myles N., Myles H., Xia S., Large M., Kisely S., Galletly C., Bird R., Siskind D. Meta-analysis examining the epidemiology of clozapine-associated neutropenia // *Acta Psychiatr Scand.* – 2018. – Vol. 138 (2). – Pp. 101–109. – <https://doi.org/10.1111/acps.12898>
41. Huang W., Lin C., Liao S. Decreased white blood cell count related to haloperidol add-on treatment to olanzapine // *Taiwan J Psychiatr.* – 2011. – Vol. 25 (2). – Pp. 115–118.
19. Andr  s E., Malo  sel F. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis or acute neutropenia // *Curr Opin Hematol.* – 2008. – Vol. 15. – Pp. 15–21. – <https://doi.org/10.1097/MOH.0b013e3282f15fb9>
20. Curtis B.R. Non-chemotherapy drug-induced neutropenia: key points to manage the challenges // *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* – 2017. – Vol. 1. – Pp. 187–193. – <https://doi.org/10.1182/asheducation-2017.1.187>
21. Fabrazzo M., Prisco V., Sampogna G., Perris F., Catapano F., Monteleone A.M., Maj M. Clozapine versus other antipsychotics during the first 18 weeks of treatment: A retrospective study on risk factor increase of blood dyscrasias // *Psychiatry Res.* – 2017. – Vol. 256. – Pp. 275–282. – <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.06.068>
22. Wici  nski M., W  clewicz M.M. Clozapine-induced agranulocytosis/granulocytopenia: Mechanisms and monitoring // *Curr Opin Hematol.* – 2018. – Vol. 25 (1). – Pp. 22–28. – <https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000391>
23. Burckart G.J., Snidow J., Bruce W. Neutropenia following acute chlorpromazine ingestion // *Clin Toxicol.* – 1981. – Vol. 18 (7). – Pp. 797–801. – <https://doi.org/10.3109/15563658108990307>
24. Rahajeng B. Chlorpromazine-induced anemia in schizophrenia patient: A case-report // *Proceedings of the International Conference on Sustainable Innovation on Health Sciences and Nursing (ICOSI-HSN 2022).* – 2022. – https://doi.org/10.2991/978-94-6463-070-1_13
25. Husain Z., Reddy B.Y., Schwartz R.A. DRESS syndrome: Part I. Clinical perspectives // *J Am Acad Dermatol.* – 2013. – Vol. 68 (5). – Pp. 693.e1–14. – <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.01.033>
26. Eshki M., Allanon L., Musette P., Milpied B., Grange A., Guillaume J.C., Chosidow O., Guillot I., Paradis V., Joly P., Crickx B., Ranger-Rogez S., Descamps V. Twelve-year analysis of severe cases of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: A cause of unpredictable multiorgan failure // *Arch Dermatol.* – 2009. – Vol. 145 (1). – Pp. 67–72. – <https://doi.org/10.1001/archderm.145.1.67>
27. Ghazlane L., Asma J., Ahmed Z., Ons C., Sarrah K., Riadh D., Sihem E.A. Antipsychotics induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome: Literature review and a report of a suspected case related to chlorpromazine // *Curr Drug Saf.* – 2023. – Vol. 18 (4). – Pp. 571–575. – <https://doi.org/10.2174/1574886317666220603104837>
28. Gowda S.M., Vijay Kumar K.G., Shilpa K. Chlorpromazine-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome // *Indian J Psychol Med.* – 2020. – Vol. 6, no. 42 (1). – Pp. 99–101. – https://doi.org/10.4103/IJPSYM.IJPSYM_364_19
29. Kirilochev O.O. Oslozheniya terapii klozapinom: aktualizaciya informacii // *Sovremennaya Terapiya Psichicheskikh Rasstroystv.* – 2023. – №. 3. – С. 12–20. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.11.37.002>
30. Atkin K., Kendall F., Gould D., Freeman H., Liberman J., O'Sullivan D. Neutropenia and agranulocytosis in patients receiving clozapine in the UK and Ireland // *Br J Psychiatry.* – 1996. – Vol. 169 (4). – Pp. 483–488. – <https://doi.org/10.1192/bjp.169.4.483>
31. Dunk L.R., Annan L.J., Andrews C.D. Rechallenge with clozapine following leucopenia or neutropenia during previous therapy // *Br J Psychiatry.* – 2006. – Vol. 188. – Pp. 255–263. – <https://doi.org/10.1192/bjp.188.3.255>
32. Li X.H., Zhong X.M., Lu L., Zheng W., Wang S.B., Rao W.W., Wang S., Ng C.H., Ungvari G.S., Wang G., Xiang Y.T. The prevalence of agranulocytosis and related death in clozapine-treated patients: A comprehensive meta-analysis of observational studies // *Psychol Med.* – 2020. – Vol. 50 (4). – Pp. 583–594. – <https://doi.org/10.1017/S0033291719000369>
33. Thome J., Kopf D. Blutbildver  nderungen unter Antipsychotika der Zweiten Generation // *Psychiatr Prax.* – 2005. – Vol. 32 (4). – Pp. 167–171. – <https://doi.org/10.1055/s-2004-828330>
34. Peinado A.G., Ruiz P.C., Fraile S.C., Cano M.G., Fajardo G.E.B. Clozapine induced blood dyscrasias and a therapeutical approach // *Eur Psychiatry.* – 2016. – Vol. 33 (S1). – Art. S613. – <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2016.01.2293>
35. Lambertenghi Delili  rs G. Blood dyscrasias in clozapine-treated patients in Italy // *H  matologica.* – 2000. – Vol. 85 (3). – Pp. 233–237.
36. Hummer M., Kurz M., Barnas C., Saria A., Fleischhacker W.W. Clozapine-induced transient white blood count disorders // *J Clin Psychiatr.* – 1994. – Vol. 55. – Pp. 429–432.
37. Chatterton R. Eosinophilia after commencement of clozapine treatment // *Aust N Z J Psychiatry.* – 1997. – Vol. 31 (6). – Pp. 874–876. – <https://doi.org/10.3109/00048679709065515>
38. Verdoux H., Bittner R.A., Hasan A. et al. The time has come for revising the rules of clozapine blood monitoring in Europe. A joint expert statement from the European Clozapine Task Force // *Eur Psychiatry.* – 2025. – Vol. 68 (1). – e17. – <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2024.1816>
39. Honigfeld G., Arellano F., Sethi J., Bianchini A., Schein J. Reducing clozapine-related morbidity and mortality: 5 years of experience with the Clozaril National Registry // *J Clin Psychiatry.* – 1998. – Vol. 59, Suppl. 3. – Pp. 3–7.
40. Myles N., Myles H., Xia S., Large M., Kisely S., Galletly C., Bird R., Siskind D. Meta-analysis examining the epidemiology of clozapine-associated neutropenia // *Acta Psychiatr Scand.* – 2018. – Vol. 138 (2). – Pp. 101–109. – <https://doi.org/10.1111/acps.12898>
41. Huang W., Lin C., Liao S. Decreased white blood cell count related to haloperidol add-on treatment to olanzapine // *Taiwan J Psychiatr.* – 2011. – Vol. 25 (2). – Pp. 115–118.

42. Şahan E. Haloperidol-related neutropenia // *Indian J Psychiatry*. – 2019. – Vol. 61 (3). – Pp. 307–310. – https://doi.org/10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry_152_18
43. Jagtiani A., Veigne S., Gandhi R., Rizvi A. Haloperidol decanoate-induced pancytopenia: A case report // *Cureus*. – 2023. – Vol. 20, no. 15 (10). – e47402. – <https://doi.org/10.7759/cureus.47402>
44. Bouvier M.L., Fehsel K., Schmitt A., Meisenzahl-Lechner E., Gaebel W., von Wilmsdorff M. Sex-dependent effects of long-term clozapine or haloperidol medication on red blood cells and liver iron metabolism in Sprague Dawley rats as a model of metabolic syndrome // *BMC Pharmacol Toxicol*. – 2022. – Vol. 15, no. 23 (1). – Art. 8. – <https://doi.org/10.1186/s40360-021-00544-4>
45. Wasti A., Zahid S., Ahmed N. Antipsychotic drugs induced iron deficiency anemia in schizophrenic patients // *Int J Advanced Res*. – 2013. – Vol. 1 (10). – Pp. 111–118.
46. Correll C.U., Kim E., Sliwa J.K., Hamm W., Gopal S., Mathews M., Venkatasubramanian R., Saklad S.R. Correction: Pharmacokinetic characteristics of long-acting injectable antipsychotics for schizophrenia: An overview // *CNS Drugs*. – 2025. – Vol. 39 (1). – Pp. 111–112. – <https://doi.org/10.1007/s40263-024-01138-4>
47. Kattalai Kailasam V., Chima V., Nnamdi U., Sharma K., Shah K. Risperidone-induced reversible neutropenia // *Neuropsychiatr Dis Treat*. – 2017. – Vol. 25 (13). – Pp. 1975–1977. – <https://doi.org/10.2147/NDT.S141472>
48. Semba J., Okui S. Risperidone-induced thrombocytopenia: A case report // *Gen Hosp Psychiatry*. – 2009. – Vol. 31 (1). – Pp. 97–98. – <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2008.06.005>
49. Chawath S., Ramdurg S., Badiger S., Chaukimath S.P. Risperidone-induced anaemia // *Natl Med J India*. – 2023. – Vol. 36 (1). – Pp. 22–23. – https://doi.org/10.25259/NMJ_115_20
50. Cowan C., Oakley C. Leukopenia and neutropenia induced by quetiapine // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. – 2007. – Vol. 30, no. 31 (1). – Pp. 292–294. – <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2006.07.003>
51. Shankar B.R. Quetiapine-induced leukopenia and thrombocytopenia // *Psychosomatics*. – 2007. – Vol. 48 (6). – Pp. 530–531. – <https://doi.org/10.1176/appi.psy.48.6.530>
52. Oluboka O., Haslam D., Lam T., Bown-Demarco D. Quetiapine-induced leukopenia: Possible dosage-related phenomenon // *Can J Psychiatry*. – 2003. – Vol. (1). – Pp. 65–66. – <https://doi.org/10.1177/070674370304800116>
53. Chih-Jen Wang M.D., Cheng-Chen Chang M.D., Si-Sheng Huang M.D. Leucopenia induced by quetiapine in a patient with history of clozapine-induced leukopenia // *Taiwanese J Psychiatry (Taipei)*. – 2011. – Vol. 25. – Pp. 191–194.
54. Buchman N., Strous R.D., Ulman A.M., Lerner M., Kotler M. Olanzapine- induced leukopenia with human leukocyte antigen profiling // *Int Clin Psychopharmacol*. – 2001. – Vol. 16. – Pp. 55–57. – <https://doi.org/10.1097/00004850-200101000-00007>
55. Nooijen P.M., Carvalho F., Flanagan R.J. Haematological toxicity of clozapine and some other drugs used in psychiatry // *Hum Psychopharmacol*. – 2011. – Vol. 26. – Pp. 112–119. – <https://doi.org/10.1002/hup.1181>
56. Malhotra K., Vu P., Wang D.H., Lai H., Faziola L.R. Olanzapine-induced neutropenia // *Ment Illn*. – 2015. – Vol. 7 (5871). – Pp. 18–20. – <https://doi.org/10.4081/mi.2015.5871>
57. Grover S., Hegde A., Agarwal M., Sachdeva M.S. Olanzapine-associated leukopenia and thrombocytopenia managed with lithium in a patient who developed leukopenia with clozapine in the past: A case report // *Prim Care Companion CNS Disord*. – 2012. – Vol. 14 (6). – PCC.12101367. – <https://doi.org/10.4088/PCC.12101367>
58. Dermovsek M.Z., Tavcar R. Olanzapine appears haematologically safe in patients who developed blood dyscrasia on clozapine and risperidone // *Int Clin Psychopharmacol*. – 2000. – Vol. 15 (4). – Pp. 237–238. – <https://doi.org/10.1097/00004850-200015040-00008>
59. Pickard L., Fordham N., Koh M. Amisulpride induced agranulocytosis: a case report // *Ann Hematol*. – 2016. – Vol. 95 (7). – Pp. 1193–1195. – <https://doi.org/10.1007/s00277-016-2656-4>
60. Mielczarek Z., Trędzor B., Piekarska-Bugiel K., Krysta K. Neutropenia in a schizophrenia patient following combined lurasidone and paliperidone therapy: a case report // *Postep Psychiatr Neurol*. – 2023. – Vol. 32 (3). – Pp. 152–155. – <https://doi.org/10.5114/ppn.2023.132474>
61. Sood S. Neutropenia with multiple antipsychotics including dose dependent neutropenia with lurasidone // *Clin Psychopharmacol Neurosci*. – 2017. – Vol. 15. – Pp. 413–415.
62. Rafi M., Goyal C., Reddy P., Reddy S. Lurasidon induced thrombocytopenia: Is it a signal of drug induced myelosuppression? // *Indian J Psychol Med*. – 2018. – Vol. 40. – Pp. 191–192.
63. Pisciotta V. Drug-induced agranulocytosis // *Drugs*. – 1978. – Vol. 15 (2). – Pp. 132–143. – <https://doi.org/10.2165/00003495-197815020-00003>
64. Мосолов С.Н., Малин Д.И., Рыбкин П.В., Сычев Д.А. Лекарственные взаимодействия препаратов, применяемых в психиатрической практике // *Современная терапия психических расстройств*. – 2019. – № 51. – С. 2–35. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2019.50.40828>
65. Reese J.A., Li X., Hauben M., Aster R.H., Bougie D.W., Curtis B.R., George J.N., Vesely S.K. Identifying drugs that cause acute thrombocytopenia: an analysis using 3 distinct methods // *Blood*. – 2010. – Vol. 23, no. 116 (12). – Pp. 2127–2133. – <https://doi.org/10.1182/blood-2010-03-276691>
66. Aster R.H. Drug-induced thrombocytopenia // *Platelets*. – 4th ed. – A.D. Michelson, M. Cattaneo, A. Frelinger, P.J. Newman, eds. – Cambridge, MA, USA: Academic Press, 2019. – Pp. 725–739.
42. Şahan E. Haloperidol-related neutropenia // *Indian J Psychiatry*. – 2019. – Vol. 61 (3). – Pp. 307–310. – https://doi.org/10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry_152_18
43. Jagtiani A., Veigne S., Gandhi R., Rizvi A. Haloperidol decanoate-induced pancytopenia: A case report // *Cureus*. – 2023. – Vol. 20, no. 15 (10). – e47402. – <https://doi.org/10.7759/cureus.47402>
44. Bouvier M.L., Fehsel K., Schmitt A., Meisenzahl-Lechner E., Gaebel W., von Wilmsdorff M. Sex-dependent effects of long-term clozapine or haloperidol medication on red blood cells and liver iron metabolism in Sprague Dawley rats as a model of metabolic syndrome // *BMC Pharmacol Toxicol*. – 2022. – Vol. 15, no. 23 (1). – Art. 8. – <https://doi.org/10.1186/s40360-021-00544-4>
45. Wasti A., Zahid S., Ahmed N. Antipsychotic drugs induced iron deficiency anemia in schizophrenic patients // *Int J Advanced Res*. – 2013. – Vol. 1 (10). – Pp. 111–118.
46. Correll C.U., Kim E., Sliwa J.K., Hamm W., Gopal S., Mathews M., Venkatasubramanian R., Saklad S.R. Correction: Pharmacokinetic characteristics of long-acting injectable antipsychotics for schizophrenia: An overview // *CNS Drugs*. – 2025. – Vol. 39 (1). – Pp. 111–112. – <https://doi.org/10.1007/s40263-024-01138-4>
47. Kattalai Kailasam V., Chima V., Nnamdi U., Sharma K., Shah K. Risperidone-induced reversible neutropenia // *Neuropsychiatr Dis Treat*. – 2017. – Vol. 25 (13). – Pp. 1975–1977. – <https://doi.org/10.2147/NDT.S141472>
48. Semba J., Okui S. Risperidone-induced thrombocytopenia: A case report // *Gen Hosp Psychiatry*. – 2009. – Vol. 31 (1). – Pp. 97–98. – <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2008.06.005>
49. Chawath S., Ramdurg S., Badiger S., Chaukimath S.P. Risperidone-induced anaemia // *Natl Med J India*. – 2023. – Vol. 36 (1). – Pp. 22–23. – https://doi.org/10.25259/NMJ_115_20
50. Cowan C., Oakley C. Leukopenia and neutropenia induced by quetiapine // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. – 2007. – Vol. 30, no. 31 (1). – Pp. 292–294. – <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2006.07.003>
51. Shankar B.R. Quetiapine-induced leukopenia and thrombocytopenia // *Psychosomatics*. – 2007. – Vol. 48 (6). – Pp. 530–531. – <https://doi.org/10.1176/appi.psy.48.6.530>
52. Oluboka O., Haslam D., Lam T., Bown-Demarco D. Quetiapine-induced leukopenia: Possible dosage-related phenomenon // *Can J Psychiatry*. – 2003. – Vol. (1). – Pp. 65–66. – <https://doi.org/10.1177/070674370304800116>
53. Chih-Jen Wang M.D., Cheng-Chen Chang M.D., Si-Sheng Huang M.D. Leucopenia induced by quetiapine in a patient with history of clozapine-induced leukopenia // *Taiwanese J Psychiatry (Taipei)*. – 2011. – Vol. 25. – Pp. 191–194.
54. Buchman N., Strous R.D., Ulman A.M., Lerner M., Kotler M. Olanzapine- induced leukopenia with human leukocyte antigen profiling // *Int Clin Psychopharmacol*. – 2001. – Vol. 16. – Pp. 55–57. – <https://doi.org/10.1097/00004850-200101000-00007>
55. Nooijen P.M., Carvalho F., Flanagan R.J. Haematological toxicity of clozapine and some other drugs used in psychiatry // *Hum Psychopharmacol*. – 2011. – Vol. 26. – Pp. 112–119. – <https://doi.org/10.1002/hup.1181>
56. Malhotra K., Vu P., Wang D.H., Lai H., Faziola L.R. Olanzapine-induced neutropenia // *Ment Illn*. – 2015. – Vol. 7 (5871). – Pp. 18–20. – <https://doi.org/10.4081/mi.2015.5871>
57. Grover S., Hegde A., Agarwal M., Sachdeva M.S. Olanzapine-associated leukopenia and thrombocytopenia managed with lithium in a patient who developed leukopenia with clozapine in the past: A case report // *Prim Care Companion CNS Disord*. – 2012. – Vol. 14 (6). – PCC.12101367. – <https://doi.org/10.4088/PCC.12101367>
58. Dermovsek M.Z., Tavcar R. Olanzapine appears haematologically safe in patients who developed blood dyscrasia on clozapine and risperidone // *Int Clin Psychopharmacol*. – 2000. – Vol. 15 (4). – Pp. 237–238. – <https://doi.org/10.1097/00004850-200015040-00008>
59. Pickard L., Fordham N., Koh M. Amisulpride induced agranulocytosis: a case report // *Ann Hematol*. – 2016. – Vol. 95 (7). – Pp. 1193–1195. – <https://doi.org/10.1007/s00277-016-2656-4>
60. Mielczarek Z., Trędzor B., Piekarska-Bugiel K., Krysta K. Neutropenia in a schizophrenia patient following combined lurasidone and paliperidone therapy: a case report // *Postep Psychiatr Neurol*. – 2023. – Vol. 32 (3). – Pp. 152–155. – <https://doi.org/10.5114/ppn.2023.132474>
61. Sood S. Neutropenia with multiple antipsychotics including dose dependent neutropenia with lurasidone // *Clin Psychopharmacol Neurosci*. – 2017. – Vol. 15. – Pp. 413–415.
62. Rafi M., Goyal C., Reddy P., Reddy S. Lurasidon induced thrombocytopenia: Is it a signal of drug induced myelosuppression? // *Indian J Psychol Med*. – 2018. – Vol. 40. – Pp. 191–192.
63. Pisciotta V. Drug-induced agranulocytosis // *Drugs*. – 1978. – Vol. 15 (2). – Pp. 132–143. – <https://doi.org/10.2165/00003495-197815020-00003>
64. Mosolov S.N., Malin D.I., Ryvkin P.V., Sychev D.A. Lekarstvennyye vzaimodeystviya preparatov, primenjaemyh v psichiatricheskoj praktike // *Sovremennaa Terapija Psichiceskih Rasstrojstv*. – 2019. – № 51. – С. 2–35. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2019.50.40828>
65. Reese J.A., Li X., Hauben M., Aster R.H., Bougie D.W., Curtis B.R., George J.N., Vesely S.K. Identifying drugs that cause acute thrombocytopenia: an analysis using 3 distinct methods // *Blood*. – 2010. – Vol. 23, no. 116 (12). – Pp. 2127–2133. – <https://doi.org/10.1182/blood-2010-03-276691>
66. Aster R.H. Drug-induced thrombocytopenia // *Platelets*. – 4th ed. – A.D. Michelson, M. Cattaneo, A. Frelinger, P.J. Newman, eds. – Cambridge, MA, USA: Academic Press, 2019. – Pp. 725–739.

67. Ten Berg M.J., Huisman A., Souverein P.C., Schobben A.F.A.M., Egberts A.C.G., van Solinge W.W., van Den Bemt P.M.L.A. Drug-induced thrombocytopenia: A population study // *Drug Saf.* – 2006. – Vol. 29. – Pp. 713–721. – <https://doi.org/10.2165/00002018-200629080-00008>
68. Vayne C., Guéry E.A., Rollin J., Baglo T., Petermann R., Gruel Y. Pathophysiology and diagnosis of drug-induced immune thrombocytopenia // *J Clin Med.* – 2020. – Vol. 13, no. 9 (7). – Art. 2212. – <https://doi.org/10.3390/jcm9072212>
69. Lundh B., Hasselgren K.H. Hematological side effects from antihypertensive drugs // *Acta Med Scand Suppl.* – 1979. – Vol. 628. – Pp. 73–75. – <https://doi.org/10.1111/j.0954-6820.1979.tb00782.x>
70. Trimble M.A., Sketch M.H. Jr., Mehta R.H. Hemolytic anemia: A rare but potentially serious adverse effect of captopril // *Herz.* – 2007. – Vol. 32 (1). – Pp. 62–64. – <https://doi.org/10.1007/s00059-007-2956-5>
71. Myles N., Myles H., Xia S., Large M., Bird R., Galletly C., Kisely S., Siskind D. A meta-analysis of controlled studies comparing the association between clozapine and other antipsychotic medications and the development of neutropenia // *Aust N Z J Psychiatry.* – 2019. – Vol. 53 (5). – Pp. 403–412. – <https://doi.org/10.1177/0004867419833166>
72. Ali M., Mufti A.A., Razaq A., Zafar Ali H., Deforce D., Gansemans Y., van Nieuwerburgh F. A retrospective study on clozapine-induced blood dyscrasias in the first 20 weeks of therapy // *J Psychiatr Res.* – 2025. – Vol. 91. – Pp. 491–500. – <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2025.09.081>
73. Alhaj H.A., Samara J., Alnamous A., Karima R., Saber-Ayad M. Advancing drug safety in psychiatry: Insights from pharmacogenomics of hypersensitivity reactions // *Front Pharmacol.* – 2025. – Vol. 19 (16). – Art. 1651898. – <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1651898>
74. Okhuijsen-Pfeifer C., van der Horst M.Z., Luykx J.J. Op naar een gepersonaliseerde clozapinebehandeling // *Tijdschr Psychiatr.* – 2023. – Vol. 65 (2). – Pp. 107–112.
75. Islam F., Hain D., Lewis D., Law R., Brown L.C., Tanner J.A., Müller D.J. Pharmacogenomics of Clozapine-induced agranulocytosis: A systematic review and meta-analysis // *Pharmacogenomics J.* – 2022. – Vol. 22 (4). – Pp. 230–240. – <https://doi.org/10.1038/s41397-022-00281-9>
67. Ten Berg M.J., Huisman A., Souverein P.C., Schobben A.F.A.M., Egberts A.C.G., van Solinge W.W., van Den Bemt P.M.L.A. Drug-induced thrombocytopenia: A population study // *Drug Saf.* – 2006. – Vol. 29. – Pp. 713–721. – <https://doi.org/10.2165/00002018-200629080-00008>
68. Vayne C., Guéry E.A., Rollin J., Baglo T., Petermann R., Gruel Y. Pathophysiology and diagnosis of drug-induced immune thrombocytopenia // *J Clin Med.* – 2020. – Vol. 13, no. 9 (7). – Art. 2212. – <https://doi.org/10.3390/jcm9072212>
69. Lundh B., Hasselgren K.H. Hematological side effects from antihypertensive drugs // *Acta Med Scand Suppl.* – 1979. – Vol. 628. – Pp. 73–75. – <https://doi.org/10.1111/j.0954-6820.1979.tb00782.x>
70. Trimble M.A., Sketch M.H. Jr., Mehta R.H. Hemolytic anemia: A rare but potentially serious adverse effect of captopril // *Herz.* – 2007. – Vol. 32 (1). – Pp. 62–64. – <https://doi.org/10.1007/s00059-007-2956-5>
71. Myles N., Myles H., Xia S., Large M., Bird R., Galletly C., Kisely S., Siskind D. A meta-analysis of controlled studies comparing the association between clozapine and other antipsychotic medications and the development of neutropenia // *Aust N Z J Psychiatry.* – 2019. – Vol. 53 (5). – Pp. 403–412. – <https://doi.org/10.1177/0004867419833166>
72. Ali M., Mufti A.A., Razaq A., Zafar Ali H., Deforce D., Gansemans Y., van Nieuwerburgh F. A retrospective study on clozapine-induced blood dyscrasias in the first 20 weeks of therapy // *J Psychiatr Res.* – 2025. – Vol. 91. – Pp. 491–500. – <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2025.09.081>
73. Alhaj H.A., Samara J., Alnamous A., Karima R., Saber-Ayad M. Advancing drug safety in psychiatry: Insights from pharmacogenomics of hypersensitivity reactions // *Front Pharmacol.* – 2025. – Vol. 19 (16). – Art. 1651898. – <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1651898>
74. Okhuijsen-Pfeifer C., van der Horst M.Z., Luykx J.J. Op naar een gepersonaliseerde clozapinebehandeling // *Tijdschr Psychiatr.* – 2023. – Vol. 65 (2). – Pp. 107–112.
75. Islam F., Hain D., Lewis D., Law R., Brown L.C., Tanner J.A., Müller D.J. Pharmacogenomics of Clozapine-induced agranulocytosis: A systematic review and meta-analysis // *Pharmacogenomics J.* – 2022. – Vol. 22 (4). – Pp. 230–240. – <https://doi.org/10.1038/s41397-022-00281-9>

Фармакогенетические аспекты применения комбинации карипразина и клозапина у пациентов с терапевтически резистентной шизофренией

Современная терапия психических расстройств. —
2026. — № 1. — С. 57–64.
DOI: 10.48612/psyph/aez2-rv9r-kzu9

А.В. Кидяева^{1, 2}, А.С. Шумилова², Р.Ф. Насырова^{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

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Терапевтически резистентная шизофрения является одной из наиболее сложных клинических проблем психиатрии. Несмотря на рекомендацию клозапина как препарата первой линии, значительная доля пациентов не достигает ремиссии. Этим обусловлена необходимость поиска новых стратегий лечения, в частности, рациональной комбинированной терапии антипсихотиками.

Цель — оценить эффективность и фармакогенетические аспекты применения комбинации карипразина и клозапина при терапевтически резистентной шизофрении.

Методы. Поиск полнотекстовых статей, опубликованных с 01.01.2021 по 01.01.2026, проведен в базах данных PubMed, eLIBRARY.RU, Google Scholar.

Результаты. Анализ публикаций свидетельствует, что добавление карипразина к терапии клозапином является перспективной стратегией лечения пациентов с терапевтически резистентной шизофренией, особенно при доминировании негативной симптоматики. Это может быть обусловлено взаимодействующим фармакогенетическим действием этой комбинации. Карипразин, являясь частичным агонистом D₂-рецепторов с высокой аффинностью к D₃-рецепторам, может компенсировать относительно слабое воздействие клозапина на дофаминовые системы. Эффективность карипразина, в отличие от клозапина, вероятно, не зависит от полиморфизма гена *DRD3*. Помимо этого карипразин, в отличие от большинства антипсихотиков, не является субстратом Р-гликопротеина, что потенциально позволяет избежать развития псевдорезистентности, связанной с повышением активности этого транспортера при антипсихотической терапии.

Заключение. Несмотря на оптимистичные данные, указывающие на эффективность и безопасность комбинированной терапии карипразином и клозапином пациентов с терапевтически резистентной шизофренией, существующие доказательства основаны преимущественно на данных небольших исследований и клинических случаях. Для внедрения этой схемы лечения в широкую практику и разработки клинических рекомендаций необходимы крупные контролируемые исследования.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: терапевтически резистентная шизофрения, клозапин, карипразин, D₃-рецептор, Р-гликопротеин, фармакогенетика

КОНТАКТЫ: Кидяева Алла Викторовна, alla.kid@mail.ru, ORCID: 0009-0006-8999-9296

Шумилова Анна Сергеевна, vb_anna@mail.ru ORCID: 0009-0002-1194-2442

Насырова Регина Фаритовна, regina_nmrcpn@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1874-9434

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Кидяева А.В., Шумилова А.С., Насырова Р.Ф. Фармакогенетические аспекты применения комбинации карипразина и клозапина у пациентов с терапевтически резистентной шизофренией // Современная терапия психических расстройств. — 2026. — № 1. — С. 57–64. — DOI: 10.48612/psyph/aez2-rv9r-kzu9

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pharmacogenetic Aspects of the Use of a Combination of Cariprazine and Clozapine in Patients with Treatment-Resistant Schizophrenia

A.V. Kidyayeva^{1, 2}, A.S. Shumilova², R.F. Nasyrova^{1, 2}

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

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

SUMMARY

Background. Treatment-resistant schizophrenia is one of the most challenging clinical problems in psychiatry. Despite the recommendation of clozapine as a first-line agent, a significant proportion of patients fail to achieve remission. This necessitates the search for new treatment strategies, particularly rational combination therapy with antipsychotics.

Aim — to evaluate the efficacy and pharmacogenetic aspects of the cariprazine and clozapine combination in treatment-resistant schizophrenia.

Methods. A search of full-text articles published from January 1, 2021, to January 1, 2026, was conducted in the PubMed, eLIBRARY.RU, and Google Scholar databases.

Results. An analysis of publications demonstrates that the addition of cariprazine to clozapine therapy is a promising treatment strategy for patients with treatment-resistant schizophrenia, particularly when negative symptoms predominate. This may be due to the complementary pharmacogenetic effects of this combination. Cariprazine, a partial D₂ receptor agonist with high affinity for D₂ receptors, can compensate for the relatively weak effect of clozapine on dopamine systems. Unlike clozapine, the efficacy of cariprazine is likely independent of DRD3 gene polymorphism. Furthermore, unlike most antipsychotics, cariprazine is not a P-glycoprotein substrate, potentially avoiding the development of pseudoresistance associated with increased activity of this transporter during antipsychotic therapy.

Conclusion. Despite encouraging data indicating the efficacy and safety of combination therapy with cariprazine and clozapine in patients with treatment-resistant schizophrenia, existing evidence is based primarily on small studies and case reports. Large controlled studies are needed to introduce this treatment regimen into widespread practice and develop clinical guidelines.

KEYWORDS: treatment-resistant schizophrenia, clozapine, cariprazine, D₂ receptor, P-glycoprotein, pharmacogenetics

CONTACTS: Kidyayeva Alla Viktorovna, alla.kid@mail.ru, ORCID: 0009-0006-8999-9296

Shumilova Anna Sergeevna, vb_anna@mail.ru ORCID: 0009-0002-1194-2442

Nasyrova Regina Faritovna, regina_nmrcpn@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1874-9434

CITATION: Kidyayeva A.V., Shumilova A.S., Nasyrova R.F. Pharmacogenetic Aspects of the Use of a Combination of Cariprazine and Clozapine in Patients with Treatment-Resistant Schizophrenia // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. — 2026. — No. 1. — Pp. 57–64. — DOI: 10.48612/psych/aez2-rv9r-kzu9 [in Russian].

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

Введение

Шизофрения представляет собой хроническое психическое расстройство, в основе которого лежит устойчивая нейробиологическая дисрегуляция со значительной вариабельностью индивидуального ответа на терапию [1, 2]. Оптимальной стратегией лечения шизофрении служит монотерапия антипсихотиками (АП) [4]. Однако в клинической практике она недостаточно эффективна для 20–30 % пациентов [3]. Терапевтически резистентная шизофрения (ТРШ) диагностируется при отсутствии уменьшения выраженности психопатологической симптоматики и/или иных ключевых симптомов на фоне терапии двумя курсами АП различных химических классов в рекомендуемых терапевтических дозировках продолжительностью, как минимум, 6–8 недель каждый [5, 6]. Этот феномен приводит к снижению качества жизни пациентов, высокой частоте рецидивов, значительным экономическим затратам на лечение и худшему прогнозу [5].

С целью купирования психотической симптоматики при ТРШ рекомендовано применять клозапин в дозе 100–600 мг/сут [4]. Это единственный препарат, рекомендованный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration — FDA) для фармакологического лечения ТРШ [7]. Однако исследования показывают, что от 30 до 40 % пациентов с ТРШ не достигают ремиссии при монотерапии клозапином, что в настоящее время классифицируется как ультрарезистентная шизофрения [8, 9]. Причины формирования резистентности могут быть

связаны как с фармакодинамическими изменениями, вызывающими невосприимчивость рецепторных систем, так и с фармакокинетическими факторами, ограничивающими доступность АП рецепторам. Это приводит к необходимости поиска новых стратегий усиления терапии ТРШ, одной из которых является добавление к клозапину второго АП [10, 11]. В этом случае свою эффективность и безопасность показывают АП третьего поколения, в частности, карипразин [12]. Опубликованные описания клинических случаев демонстрируют эффективность карипразина в качестве монотерапии при ТРШ [13], в том числе с коморбидным злоупотреблением психоактивных веществ [14], и простой шизофрении [15].

Цель — оценить эффективность и фармакогенетические аспекты применения комбинации карипразина и клозапина при терапевтически резистентной шизофрении.

Методы

Поиск статей, опубликованных с 01.01.2021 по 01.01.2026, проведен в базах данных PubMed, eLIBRARY.RU, Google Scholar по ключевым словам *карипразин, клозапин, терапевтически резистентная шизофрения, генетика (cariprazine, clozapine, treatment-resistant schizophrenia, genetics)*. Первоначально было найдено 47 публикаций. Из них проанализированы 10 публикаций, наиболее точно удовлетворявших цели настоящей статьи (1 систематический и 1 нарративный обзоры, 1 про- и 1 ретроспективные исследования, 6 публикаций о клинических случаях).

Результаты

В опубликованных описаниях клинических случаев показана эффективность добавления карипразина в схему лечения при недостаточном ответе на клозапин ($n = 5$) [16, 17], особенно при преобладании в структуре расстройства негативной симптоматики ($n = 5$) [18], в том числе с дополнительным приемом венлафаксина для купирования аффективных нарушений ($n = 1$) [19]. Представлена успешная схема лечения ТРШ путем титрования дозы карипразина с одновременным постепенным снижением дозы клозапина до полной его отмены ($n = 3$). При этом значительное уменьшение как позитивных, так и негативных симптомов сохранялось в течение 14 месяцев после начала приема карипразина [20]. Также положительный эффект принес перевод на терапию карипразином пациентов с ТРШ, принимавших ранее пролонгированную форму палиперидона и клозапин ($n = 2$) [17]. При оценке эффективности лечения у 8 пациентов с ТРШ (средний возраст 36,5 лет; стандартное отклонение (standard deviation, SD) 6,4 года) при присоединении карипразина (1,5–6 мг/сут) к клозапину (200–650 мг/сут) наблюдалось значительное снижение медианного общего балла по шкале оценки позитивных и негативных симптомов (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) (с 59 до 22,5, $p < 0,05$), в том числе по позитивной (с 11,5 до 5,5, $p < 0,05$) и негативной (с 15,5 до 3, $p < 0,05$) подшкалам, что соответствует снижению среднего балла на 48, 33,8 и 65,8 % соответственно [21].

Ретроспективный анализ 916 медицинских карт пациентов с шизофренией выявил 12 человек, получавших комбинированное лечение карипразином (4,5 мг/сут; SD = 1,06) и клозапином (295,84 мг/сут; SD = 142,95) в течение 3–60 недель (Me (Q_1 ; Q_3): 32 (10; 40)). Оценка эффективности лечения проводилась по шкале общего клинического впечатления (Clinical Global Impression Scale, CGI-I). У большинства (9 из 12 пациентов, 75 %) наблюдался хороший ответ после 4–16 недель терапии (Me (Q_1 ; Q_3): 6 (4; 12)) в виде снижения выраженности позитивной, негативной, аффективной и тревожной симптоматики, а также улучшение общего функционирования [22].

В систематический обзор S. Pappa et al. (2025) было включено 52 клинических случая из 21 исследования эффективности и безопасности комбинации карипразина и клозапина у пациентов с недостаточным ответом на лечение шизофрении. Мужчины составляли 67 % пациентов, средний возраст — 37,7 лет, а средняя продолжительность заболевания — 13,8 лет. Карипразин заменял другой АП или служил добавкой к клозапину в 44,2 и 34,6 % случаев соответственно. Чаще всего доза карипразина составляла 4,5 мг/сут ($n = 17$), за ней следовали 3 мг/сут ($n = 14$), 6 мг/сут ($n = 13$), 1,5 мг/сут ($n = 7$) и 1,5 мг/сут через день ($n = 1$). Доза клозапина варьировалась от 37,5 до 900 мг/сут, при этом наиболее часто назначались дозы 200 мг/сут ($n = 9$), 400 мг/сут ($n = 8$), 300 и 100 мг/сут (обе $n = 4$). Позитивная симптоматика наблюдалась до начала лечения у 90 % пациентов, негативная — у 81 %. Комбинированная терапия снизила выраженность симптомов в 66 и 83 % случаев соответственно. У 19 пациентов общие баллы по шкале PANSS снизились на 43,4 %, при этом по подшкалам PANSS снижение составило 23,0 и 59,1 % соответственно [23]. Наибольшую перспективность демонстрирует добавление карипразина к клозапину пациентам с ТРШ с преобладанием негативной симптоматики и/или при выраженных дозозависимых нежелательных лекарственных реакциях (НЛР) клозапина [24] (см. таблицу).

Перспективность комбинации карипразина и клозапина может быть обусловлена их взаимодополняющим фармакогенетическим действием, включающим в себя два ключевых аспекта: фармакодинамический, обусловленный генетически детерминированной чувствительностью рецепторного аппарата и сигнальных путей к воздействию АП, и фармакокинетический, определяемый генетическим контролем процессов абсорбции, распределения, метаболизма и экскреции АП.

Фармакодинамика

В отличие от других АП, карипразин демонстрирует более высокую аффинность к дофаминовым рецепторам подтипа D_3 , чем D_2S или D_2L (K_i к ним составляет 0,085, 0,49 и 0,69 нМ соответственно) [25]. D_3 -рецептор кодируется геном *DRD3*, аллель Т

Таблица. Сравнение исследований, посвященных лечению клозапином и карипразином терапевтически резистентной шизофрении

Table. Comparison of studies on the treatment of treatment-resistant schizophrenia with clozapine and cariprazine

Автор, год публикации	Дизайн / количество пациентов	Предшествующая терапия	Финальная терапия	Результат
Berardis D. et al., 2021 [16]	Серия клинических случаев / 2	Амисульприд, арипипразол, галоперидол, клозапин 450 мг/сут, оланзапин, палиперидон	Клозапин 400 мг/сут + карипразин 3 мг/сут	Снижение балла PANSS, снижение ИМТ, социально-трудовая реадaptация
		Галоперидол, клозапин 350 мг/сут, оланзапин, палиперидон	Клозапин 300 мг/сут + карипразин 3 мг/сут	Снижение балла PANSS, снижение ИМТ
Viegas F. et al., 2022 [17]	Клинический случай / 1	Клозапин 800 мг/сут + амисульприд 50 мг/сут, оланзапин, рисперидон	Клозапин 800 мг/сут + карипразин 3 мг/сут	Клиническое улучшение, социальная реадaptация

Автор, год публикации	Дизайн / количество пациентов	Предшествующая терапия	Финальная терапия	Результат
Oloyede E. et al., 2022 [18]	Серия клинических случаев / 5	Амисульприд, арипипразол, кветиапин, клозапин 350 мг/сут, луразидон, оланзапин	Клозапин 350 мг/сут + карипразин 3 мг/сут	Клиническое улучшение, снижение балла SANS, социально-трудовая реадaptация
		Вальпроат натрия, венлафаксин, галоперидол, клозапин 325 мг/сут, рисперидон, флуфеназин, хлорпромазин, циталопрам	Клозапин 250 мг/сут + венлафаксин 225 мг/сут + вальпроат натрия 800 мг/сут + карипразин 1,5 мг/сут	Клиническое улучшение, снижение балла SANS, снижение массы тела, социальная реадaptация
		Арипипразол, галоперидол, оланзапин, палиперидон, рисперидон, клозапин 325 мг/сут	Клозапин 325 мг/сут + карипразин 1,5 мг/сут	Клиническое улучшение, снижение балла SANS, социальная реадaptация
		Амисульприд, кветиапин, клозапин 600 мг/сут, миртазапин, оланзапин	Клозапин 600 мг/сут + карипразин 1,5 мг/сут	Клиническое улучшение, снижение балла SANS, социальная реадaptация
		Амисульприд, арипипразол, галоперидол, зуклопентиксол, клозапин 400 мг/сут, оланзапин, пипотиазин, рисперидон	Клозапин 700 мг/сут + карипразин 1,5 мг/сут	Клиническое улучшение, снижение балла SANS, социальная реадaptация
Dmuhovskis A. et al., 2024 [19]	Клинический случай / 1	Арипипразол, кветиапин, оланзапин, рисперидон	Клозапин 100 мг/сут + венлафаксин 75 мг/сут + карипразин 6 мг/сут	Улучшение по CGI-S и CGI-I, социально-трудовая реадaptация
Duque-Yemal J.D. et al., 2022 [20]	Серия клинических случаев / 3	Клозапин 400 мг/сут, оланзапин, рисперидон	Карипразин 6 мг/сут	Клиническое улучшение, социальная реадaptация
		Арипипразол, галоперидол, клозапин 500 мг/сут, оланзапин, палиперидон, рисперидон	Карипразин 6 мг/сут	Клиническое улучшение, социальная реадaptация
		Клозапин 400 мг/сут, палиперидон, рисперидон	Карипразин 6 мг/сут	Клиническое улучшение, социальная реадaptация
Pappa S. et al., 2022 [21]	Пилотное исследование / 8	Арипипразол, клозапин + амисульприд, луразидон, рисперидон	Клозапин 200–650 мг/сут + карипразин 1,5–6 мг/сут	Снижение балла PANSS
Siwek M. et al., 2024 [22]	Ретроспективный анализ медицинских карт / 12	Нет данных	Клозапин (295,84 мг/сут; SD = 142,95) + карипразин (4,5 мг/сут; SD = 1,06)	Улучшение по CGI-I
Pappa S. et al., 2025 [23]	Систематический обзор / 52	38,5 % оланзапин, 34,6 % рисперидон, 32,7 % арипипразол, 23,1 % галоперидол, 11,5 % кветиапин и другие психотропные препараты	Клозапин (37,5–900 мг/сут) + карипразин (1,5–6 мг/сут)	Клиническое улучшение, снижение балла PANSS, улучшение по CGI-S, CGI-I, GAF, социально-трудовая реадaptация

Примечание. PANSS — шкала оценки позитивных и негативных синдромов; SANS — шкала оценки негативных симптомов; CGI-S — шкала общего клинического впечатления — тяжесть болезни; CGI-I — шкала общего клинического впечатления — глобальное улучшение; GAF — шкала глобальной оценки функционирования.

Note. PANSS — Positive and Negative Syndrome Scale; SANS — Scale for the Assessment of negative symptoms; CGI-S — Clinical Global Impression-Severity; CGI-I — Clinical Global Impression — Improvement Scale; GAF — Global Assessment of Functioning.

однонуклеотидного варианта (ОНВ) rs6280 которого может быть связана с более высоким риском терапевтической резистентности при шизофрении из-за изменения сродства рецептора к дофамину [26]. Метаанализ, проведенный E.G. Jönsson et al. (2003) ($n = 233$), обнаружил, что аллель Ser OHB Ser9Gly гена *DRD3* ассоциирована с худшим ответом на клозапин по сравнению с аллелем Gly [27]. В исследовании R. Hwang et al. (2010) в европеоидной группе из 758 пациентов было выявлено снижение эффективности клозапина при наличии аллеля A rs6280 *DRD3* [28]. Таким образом, полиморфизм гена *DRD3* может способствовать формированию ультрарезистентной шизофрении.

В исследовании M. de Pieri et al. (2023) ($n = 20$) частота аллелей rs1800497 ($p = 0,005$, отношение шансов (ОШ) 45 95%-ный доверительный интервал (95%-ный ДИ): 2,1-938) и rs6277 ($p = 0,016$, ОШ 15 95%-ный ДИ: 0,9-251) *DRD2*, кодирующего белки D₂-рецептора, была значительно выше у пациентов, не ответивших на терапию, тогда как частота аллелей rs6280 *DRD3* существенно не отличалась между двумя группами. Авторы сделали вывод, что rs6280 *DRD3* не связан с ответом на лечение карипразином в популяции пациентов европеоидной расы с шизофренией и биполярным расстройством, в отличие от полиморфизмов rs1800497 и rs6277 *DRD2* [29]. Таким образом, ультрарезистентность при неблагоприятном полиморфизме *DRD3*, вероятно, может быть преодолена дополнительным приемом карипразина.

Фармакокинетика

Все больше данных свидетельствует о том, что фармакокинетические механизмы, в частности, транспорт АП через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), играют ключевую роль в формировании индивидуальной вариабельности результатов лечения [30]. К белкам-транспортерам относятся белок множественной лекарственной устойчивости Р-гликопротеин 1 (Р-гр) (*ABCB1* или *MDR1*), белок резистентности рака молочной железы 2 (*ABCG2*), белок 1, ассоциированный с множественной лекарственной устойчивостью (*ABCC1*), и другие транспортеры, расположенные на эндотелиальных клетках сосудов головного мозга [31]. Наиболее полно исследованным белком-транспортером в настоящее время является Р-гр, кодируемый высокополиморфным геном *ABCB1* [32]. Среди пациентов с психическими расстройствами, не отвечающими в достаточной мере на терапию, количество носителей низкофункциональных аллелей гена *ABCB1* достигает 77 % [33]. В настоящее время это является серьезной проблемой при терапии АП, поскольку подавляющее большинство АП представляют собой субстраты Р-гр [34].

Повышенная активность Р-гр может обуславливать терапевтическую резистентность при шизофрении [35] в связи с усилением оттока АП через ГЭБ и снижением их воздействия на рецепторную систему головного мозга [36]. Исследования продемонстрировали повышение активности Р-гр у пациентов с шизофренией, получающих терапию АП. При позитронно-эмиссионной томографии наблюдалось значительное снижение дозы поглощения субстрата

Р-гр — верапамила — в височной коре, базальных ганглиях и миндалевидном теле пациентов, а также тенденция к значительному ее снижению во всем головном мозге по сравнению со здоровыми лицами [35]. Исследование F.E. Çevik et al. (2025), проведенное на выборке из 60 пациентов с шизофренией и 60 здоровых контрольных лиц [37], показало, что в группе шизофрении изначальная экспрессия генов *ABCC1* и *ABCB1* была значительно ниже, чем в контрольной ($p < 0,001$), и повысилась в течение АП-терапии, хотя все равно не достигла уровня контрольной группы. Более высокая исходная экспрессия *ABCC1* была ассоциирована с более выраженной тяжестью симптомов шизофрении до начала лечения, тогда как более высокая исходная экспрессия *ABCB1* была связана с худшим клиническим ответом. Авторы сделали вывод, что экспрессия *ABCC1* и *ABCB1*, вероятно, подавляется во время обострения шизофрении и частично восстанавливается при АП-терапии [37].

Хроническое воспаление и окислительный стресс ухудшают функционирование ГЭБ и могут значительно ингибировать транскрипцию *ABCB1* [38, 39]. Транскриптомные и посмертные исследования демонстрируют снижение экспрессии генов, связанных с ГЭБ, при шизофрении, особенно в лобных областях головного мозга [40, 41]. Интересно, что частичное восстановление экспрессии *ABCB1* после лечения АП не привело к полной нормализации уровней белков-транспортеров. Это может быть связано с тем, что АП-терапия уменьшает воспаление, способствуя тем самым улучшению транскрипции генов белков-транспортеров, но напрямую не восстанавливает функционирование ГЭБ [42].

В свою очередь, сниженная базовая экспрессия *ABCB1* при обострении шизофрении может объяснять повышенную чувствительность пациентов к АП-субстратам Р-гр. Их воздействие на ГЭБ приводит к компенсаторному повышению экспрессии и активности Р-гр, усиливая эффлюкс таких АП из головного мозга. Это снижает внутримозговую концентрацию АП ниже терапевтического порога и способствует возобновлению или усилению психотической симптоматики, формируя тем самым псевдорезистентность.

Известно, что в эффлюксе клозапина принимают участие белки-транспортеры, кодируемые генами *ABCB1*, *ABCC1* и *ABCG2* [43]. Гомозиготные носители аллеля Т rs1045642 *ABCB1* имели повышенные уровни клозапина и норклозапина в сыворотке ($p = 0,054$) [43]. В исследовании 200 пациентов с ТРШ было установлено, что генотип СТ *ABCB1* был более распространен в группе пациентов, ответивших на лечение клозапином, в то время как минорный генотип ТТ *ABCB1* был распространен в группе пациентов, не ответивших на лечение. Средняя доза клозапина и распределение частоты генотипов rs1045642 *ABCB1* значительно различались в двух группах ($p < 0,05$) [44]. Также у носителей минорного генотипа 3435ТТ *ABCB1* уровень клозапина в плазме был в 1,6 раза выше, чем у носителей мажорного ($p = 0,046$) [45]. Пациентам с мажорным генотипом СС rs1045642 требуются более высокие дозы клозапина для достижения тех же концентраций в плазме, что и пациентам с генотипами СТ

или ТТ [46]. Пациенты — носители минорной аллели rs2032582 (2677T>G/A) *ABCB1* показывали более низкий клиренс клозапина в однофакторном анализе ($n = 12$) [47]. I. Piatkov et al. (2017) обнаружили, что гомозиготный минорный генотип rs212090 *ABCC1* был связан с повышенным уровнем клозапина и норклозапина в сыворотке ($p = 0,054$ и $0,010$ соответственно) [43]. Сильнее всего влияет на экспозицию клозапина в головном мозге, вероятно, вариант rs2231142 *ABCG2*. Активность эффлюкса клозапина через ГЭБ *in vivo* у носителей минорного генотипа 421AA оценивается примерно в 23 % от таковой у носителей мажорного генотипа 421CC [48].

Стратегией обхода псевдорезистентности может стать использование комбинации карипразина и клозапина. Карипразин и его метаболиты десметилкарипразин и дидесметилкарипразин, согласно результатам исследований *in vitro*, не являются субстратами Р-гр и *ABCG2* [49], в связи с чем его концентрация в головном мозге не должна существенно меняться при модуляции проницаемости ГЭБ, что можно отнести к несомненным преимуществам препарата. При этом слабое ингибирование карипразином Р-гр может позволить снизить принимаемую пациентом дозу клозапина, что, в свою очередь, позволяет минимизировать риск НЛР клозапина [50].

Обсуждение

С фармакологической точки зрения, сочетание препаратов с взаимодополняющими фармакодинамическими и фармакокинетическими профилями служит ключевым моментом в политерапии АП. Проведенный анализ литературных данных подтвердил, что сочетание карипразина и клозапина позволяет усилить терапевтический эффект друг друга и демонстрирует эффективность в отношении ТРШ с улучшением как позитивных, так и негативных симптомов [16–23].

Учитывая, что карипразин обладает сильными свойствами частичного агониста D_2 -рецепторов и, что особенно важно, еще более высокой аффинностью к D_3 -рецепторам, введение препарата в схему терапии ТРШ представляет собой фармакологически рациональную стратегию усиления действия клозапина, который имеет относительно слабое взаимодействие с этими подтипами дофаминовых рецепторов. Это может способствовать преодолению рецептор-опосредованной резистентности, позволяя воздействовать на дофаминергические пути, остающиеся недостаточно модулированными при монотерапии клозапином. Особый интерес представляет потенциальная возможность преодоления резистентности, ассоциированной с полиморфизмом rs6280 гена *DRD3*, кото-

рый, по некоторым данным, связан со сниженным ответом на клозапин [27, 28]. Поскольку эффективность карипразина, согласно исследованию M. de Pieri et al. (2023), не зависит от этого полиморфизма [29], его добавление может обеспечить клинический эффект у данной генетической подгруппы пациентов, реализуя принцип персонализированного подхода.

Комбинация клозапина, чей эффлюкс зависит от активности белков-транспортеров, с карипразином, не являющимся субстратом Р-гр и *ABCG2*, потенциально позволяет минимизировать риск развития псевдорезистентности, возникающей из-за адаптивного повышения активности ГЭБ при АП-терапии. Клозапин является субстратом этих транспортеров, а его концентрация в мозге и, следовательно, эффективность могут существенно изменяться в зависимости от полиморфизмов генов *ABCB1* и *ABCG2* [43–48]. Напротив, карипразин и его активные метаболиты *in vitro* не являются субстратами Р-гр и *ABCG2* [49]. Это означает, что его поступление в мозг в терапевтических значимых концентрациях более предсказуемо и менее подвержено влиянию индивидуальных вариаций активности ГЭБ.

Более того, слабое ингибирующее действие карипразина на Р-гр [50] теоретически может повышать концентрацию клозапина в мозге, что позволяет применять более низкие дозы последнего для достижения эффекта, снижая риски НЛР [51]. Таким образом, можно избежать феномена так называемой отрицательной резистентности, обусловленной интолерантностью к терапии. Лимитирующим фактором терапии клозапином нередко выступает индивидуальная гиперчувствительность, которая фактически не позволяет использовать потенциально эффективный препарат в адекватной дозе и достичь терапевтического окна концентрации препарата в плазме из-за развития у пациента НЛР [52, 53].

Заключение

Таким образом, комбинированная терапия карипразином и клозапином представляет собой фармакологически обоснованный перспективный метод лечения ТРШ, в том числе ультрарезистентных форм, направленный на преодоление как истинной (фармакодинамической), так и псевдорезистентности (фармакокинетической). Однако, несмотря на обнадеживающие результаты исследований, текущие данные основаны преимущественно на описаниях клинических случаев, сериях наблюдений и ограниченных исследованиях. Требуются более крупные контролируемые исследования для более точной оценки профиля эффективности и безопасности, а также для определения наиболее подходящей целевой группы пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jauhar S., Johnstone M., McKenna P.J. Schizophrenia // Lancet. – 2022. – Vol. 399 (10323). – Pp. 473–486. – [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01730-Xe](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01730-Xe)
2. Карлссон А., Лекрубье И. Дофаминовая теория патогенеза шизофрении. – Лондон: Taylor & Francis, 2004. – 188 с.
3. Kane J.M., Agid O., Baldwin M.L., Howes O., Lindenmayer J.P., Marder S., Olsson M., Potkin S.G., Correll C.U. Clinical guidance on the identification and management of treatment-resistant schizophrenia // J Clin Psychiatry. – 2019. – Vol. 80 (2). – <https://doi.org/10.4088/JCP.18com12123>

REFERENCES

1. Jauhar S., Johnstone M., McKenna P.J. Schizophrenia // Lancet. – 2022. – Vol. 399 (10323). – Pp. 473–486. – [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01730-Xe](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01730-Xe)
2. Karlsson A., Lekrube I. Dopaminergic theory of schizophrenia pathogenesis. – London: Taylor & Francis, 2004. – 188 s.
3. Kane J.M., Agid O., Baldwin M.L., Howes O., Lindenmayer J.P., Marder S., Olsson M., Potkin S.G., Correll C.U. Clinical guidance on the identification and management of treatment-resistant schizophrenia // J Clin Psychiatry. – 2019. – Vol. 80 (2). – <https://doi.org/10.4088/JCP.18com12123>

4. Клинические рекомендации. Шизофрения // Рубрикатор клинических рекомендаций. – 2024. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/451_3 (дата обращения 27.01.2026).
5. Correll C.U., Agid O., Crespo-Facorro B. et al. A guideline and checklist for initiating and managing clozapine treatment in patients with treatment-resistant schizophrenia // *CNS Drugs*. – 2022. – Vol. 36 (7). – Pp. 659–679. – <https://doi.org/10.1007/s40263-022-00932-2>
6. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Оленева Е.В., Алфимов П.В. Современные методы преодоления терапевтической резистентности при шизофрении // Биологические методы терапии психических расстройств Докладная медицина – клинической практике / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: Эко, 2012. С. 102–117.
7. Sultan R.S., Olsson M., Correll C.U., Duncan E.J. Evaluating the effect of the changes in FDA guidelines for clozapine monitoring // *J Clin Psychiatry*. – 2017. – Vol. 78 (8). – Pp. 933–939. – <https://doi.org/10.4088/JCP.16m11152>
8. Pandey A., Kalita K.N. Treatment-resistant schizophrenia: how far have we traveled? // *Front Psychiatry*. – 2022. – Vol. 13. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.994425>
9. Shumilova A.S., Kidyayeva A.V., Nasyrova R.F. Evolution of the Concept of Treatment-Resistant Schizophrenia // *Personalized Psychiatry and Neurology*. – 2025. – Vol. 5 (2). – Pp. 37–48. – <https://doi.org/10.52667/2712-9179-2025-5-2-37-48>
10. Chakrabarti S. Clozapine resistant schizophrenia: Newer avenues of management // *World J Psychiatry*. – 2021. – Vol. 11 (8). – Pp. 429–448. – <https://doi.org/10.5498/wjp.v11i8.429>
11. Булатова Д.Р., Малин Д.И. Аугментации клозапина другими антипсихотиками при резистентной шизофрении (анализ рандомизированных контролируемых исследований) // Современная терапия психических расстройств. – 2025. – № 4. – С. 28–37. – <https://doi.org/10.48612/psyp/mkbu-d67z-puxb>
12. Асдуллин А.Р., Бомов П.О., Богод Ю.А. Применение антипсихотиков третьего поколения в сочетании с клозапином при терапии резистентной шизофрении // Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2025. – Т. 59, № 2. – С. 114–121. – <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2025-2-1147>
13. Montgomery A., Rogowska M., Dratcu L. Cariprazine – an alternative treatment for clozapine-resistant schizophrenia? // *Clin Psychopharmacol Neurosci*. – 2023. – Vol. 21 (1). – Pp. 202–206. – <https://doi.org/10.9758/cpn.2023.21.1.202>
14. Становая В.В., Шаманина М.В., Иванов М.В., Абрамова А.А., Перейма В.Ф., Черняков И.В. Клинический случай применения карипразина при терапевтически резистентной паранойидной шизофрении коморбидной с аддитивным расстройством // Современная терапия психических расстройств. – 2020. – № 4. – С. 47–52. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2020.27.12.006>
15. Насырова Р.Ф. Клинический случай применения карипразина при терапевтически резистентной простой шизофрении // Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2022. – Т. 56, № 4. – С. 101–106. – <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2022-4-101-106>
16. Berardis D., Rapini G., Olivieri L., Giardini A., Lauretis I., Serroni N., Orsolini L., Fornaro M., Iasevoli F., Trotta S., Cottura P., Vellante F., Alessandrini M., Giannantonio M.D. Cariprazine add-on in inadequate clozapine response: A report on two cases // *Clin Psychopharmacol Neurosci*. – 2021. – Vol. 19 (1). – Pp. 174–178. – <https://doi.org/10.9758/cpn.2021.19.1.174>
17. Viegas F., Ferreira T., Campos C. Using cariprazine to ameliorate negative symptoms and metabolic side effects of clozapine and paliperidone – clinical cases // *Neuropsychiatr Dis Treat*. – 2022. – Vol. 18. – Pp. 1145–1149. – <https://doi.org/10.2147/NDT.S343747>
18. Oloyede E., Clark I., Mace S., Whiskey E., Taylor D. Clozapine augmentation with cariprazine for negative symptoms: a case series and literature review // *Ther Adv Psychopharmacol*. – 2022. – Vol. 12. – <https://doi.org/10.1177/20451253211066642>
19. Dmuhovskis A., Taube M. Cariprazine and clozapine combination for the treatment of psychosis in a young, female patient with schizophrenia: A case report // *Front Psychiatry*. – 2024. – Vol. 15. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2024.1452980>
20. Duque-Yemal J.D., Avila J.C. Switching clozapine to cariprazine in three patients with persistent symptoms of schizophrenia: A case series // *Neuropsychiatr Dis Treat*. – 2022. – Vol. 18. – <https://doi.org/10.2147/NDT.S367922>
21. Pappa S., Kalniunas A., Sharma H., Raza-Syed A., Kamal M., Larkin F. Efficacy and safety of cariprazine augmentation in patients treated with clozapine: A pilot study // *Ther Adv Psychopharmacol*. – 2022. – Vol. 12. – <https://doi.org/10.1177/20451253221132087>
22. Siwek M., Chrobak A.A., Gorostowicz A., Król P., Dudek D. Cariprazine augmentation of clozapine in schizophrenia – a retrospective chart review // *Front Pharmacol*. – 2024. – Vol. 14. – <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1321112>
23. Pappa S., Csehi R., Caldwell-Dunn E., Dombi Z.B., Hjorth S. Cariprazine and clozapine: A systematic review of a promising antipsychotic combination for treatment-resistant schizophrenia // *Int J Neuropsychopharmacol*. – 2025. – Vol. 28 (8). – Pp. 1–17. – <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyaf053>
24. Абриталин Е.Ю., Борисов Д.А. Применение комбинации клозапина и карипразина при терапевтически резистентной шизофрении (обзор литературных данных) // Современная терапия психических расстройств. – 2025. – № 3. – С. 54–62. – <https://doi.org/10.48612/psyp/t6rp-v3zd-hvp5>
25. Citrome L. Cariprazine: chemistry, pharmacodynamics, pharmacokinetics, and metabolism, clinical efficacy, safety, and tolerability // *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. – 2013. – Vol. 9 (2). – Pp. 193–206. – <https://doi.org/10.1517/17425255.2013.759211>
26. Кравцов В.В., Филиппов И.А., Вайман Е.Э., Шнайдер Н.А., Насырова Р.Ф. Фармакогенетические аспекты дофаминергической системы в фармакодинамике клозапина // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2020. – Т. 120, № 7. – С. 134–141. – <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120071134>
27. Jönsson E.G., Kaiser R., Brockmüller J., Nimgaonkar V.L., Crocq M.A. Meta-analysis of the dopamine D3 receptor gene (DRD3) Ser9Gly variant and schizophrenia // *Psychiatr Genet*. – 2004. – Vol. 14(1). – Pp. 9–12. – <https://doi.org/10.1097/00041444-200403000-00002>
28. Hwang R., Zai C., Tiwari A., Müller D.J., Arranz M.J., Morris A.G., McKenna P.J., Munro J., Potkin S.G., Lieberman J.A., Meltzer H.Y., Kennedy J.L. Effect of dopamine D3 receptor gene polymorphisms and clozapine treatment response: Exploratory analysis of nine polymorphisms and meta-analysis of the Ser9Gly variant // *Pharmacogenomics J*. – 2010. – Vol. 10 (3). – Pp. 200–218. – <https://doi.org/10.1038/tpj.2009.65>
29. De Pieri M., Ferrari M., Marino F., Traber R., Bolla E., Cosentino M. Functional single nucleotide polymorphisms in dopaminergic receptors D2 predict clinical response to cariprazine // *Front Pharmacol*. – 2023. – Vol. 14. – <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1182393>
4. Klinicheskie rekomendacii. Shizofreniya // Rubrikator klinicheskikh rekomendacij. – 2024. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/451_3 (data obrashheniya 27.01.2026).
5. Correll C.U., Agid O., Crespo-Facorro B. et al. A guideline and checklist for initiating and managing clozapine treatment in patients with treatment-resistant schizophrenia // *CNS Drugs*. – 2022. – Vol. 36 (7). – Pp. 659–679. – <https://doi.org/10.1007/s40263-022-00932-2>
6. Mosolov S.N., Cukarzi Je.Je., Oleneva E.V., Alfimov P.V. Sovremennyye metody preodoleniya terapevtsicheskoy rezistentnosti pri shizofrenii // Biologicheskiye metody terapii psichicheskikh rasstrojstv Dokazatel'naja medicina – klinicheskoy praktike / pod red. S.N. Mosolova. – M.: Jeho, 2012. S. 102–117.
7. Sultan R.S., Olsson M., Correll C.U., Duncan E.J. Evaluating the effect of the changes in FDA guidelines for clozapine monitoring // *J Clin Psychiatry*. – 2017. – Vol. 78 (8). – Pp. 933–939. – <https://doi.org/10.4088/JCP.16m11152>
8. Pandey A., Kalita K.N. Treatment-resistant schizophrenia: how far have we traveled? // *Front Psychiatry*. – 2022. – Vol. 13. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.994425>
9. Shumilova A.S., Kidyayeva A.V., Nasyrova R.F. Evolution of the Concept of Treatment-Resistant Schizophrenia // *Personalized Psychiatry and Neurology*. – 2025. – Vol. 5 (2). – Pp. 37–48. – <https://doi.org/10.52667/2712-9179-2025-5-2-37-48>
10. Chakrabarti S. Clozapine resistant schizophrenia: Newer avenues of management // *World J Psychiatry*. – 2021. – Vol. 11 (8). – Pp. 429–448. – <https://doi.org/10.5498/wjp.v11i8.429>
11. Bulatova D.R., Malin D.I. Augmentacii klozapina drugimi antipsihotikami pri rezistentnoj shizofrenii (analiz randomizirovannykh kontroliruemykh issledovanij) // Sovremennaja terapija Psichicheskikh Rasstrojstv. – 2025. – № 4. – S. 28–37. – <https://doi.org/10.48612/psyp/mkbu-d67z-puxb>
12. Asadullin A.R., Bormov P.O., Bogod Ju.A. Primenenie antipsihotikov tret'ego pokolenija v sochetanii s klozapinom pri terapii rezistentnoj shizofrenii // Obzorenije psichiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M. Behtereva. – 2025. – T. 59, № 2. – S. 114–121. – <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2025-2-1147>
13. Montgomery A., Rogowska M., Dratcu L. Cariprazine – an alternative treatment for clozapine-resistant schizophrenia? // *Clin Psychopharmacol Neurosci*. – 2023. – Vol. 21 (1). – Pp. 202–206. – <https://doi.org/10.9758/cpn.2023.21.1.202>
14. Stanovaja V.V., Shamanina M.V., Ivanov M.V., Abramova A.A., Perejma V.F., Chernjakov I.V. Klinicheskij sluchaj primenenija kariprazina pri terapevtsicheskij rezistentnoj paranoidnoj klozapinnoj komorbidnoj s additivnym rasstrojstvom // Sovremennaja terapija Psichicheskikh Rasstrojstv. – 2020. – № 4. – S. 47–52. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2020.27.12.006>
15. Nasyrova R.F. Klinicheskij sluchaj primenenija kariprazina pri terapevtsicheskij rezistentnoj prostoju shizofrenii // Obzorenije psichiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M. Behtereva. – 2022. – T. 56, № 4. – S. 101–106. – <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2022-4-101-106>
16. Berardis D., Rapini G., Olivieri L., Giardini A., Lauretis I., Serroni N., Orsolini L., Fornaro M., Iasevoli F., Trotta S., Cottura P., Vellante F., Alessandrini M., Giannantonio M.D. Cariprazine add-on in inadequate clozapine response: A report on two cases // *Clin Psychopharmacol Neurosci*. – 2021. – Vol. 19 (1). – Pp. 174–178. – <https://doi.org/10.9758/cpn.2021.19.1.174>
17. Viegas F., Ferreira T., Campos C. Using cariprazine to ameliorate negative symptoms and metabolic side effects of clozapine and paliperidone – clinical cases // *Neuropsychiatr Dis Treat*. – 2022. – Vol. 18. – Pp. 1145–1149. – <https://doi.org/10.2147/NDT.S343747>
18. Oloyede E., Clark I., Mace S., Whiskey E., Taylor D. Clozapine augmentation with cariprazine for negative symptoms: a case series and literature review // *Ther Adv Psychopharmacol*. – 2022. – Vol. 12. – <https://doi.org/10.1177/20451253211066642>
19. Dmuhovskis A., Taube M. Cariprazine and clozapine combination for the treatment of psychosis in a young, female patient with schizophrenia: A case report // *Front Psychiatry*. – 2024. – Vol. 15. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2024.1452980>
20. Duque-Yemal J.D., Avila J.C. Switching clozapine to cariprazine in three patients with persistent symptoms of schizophrenia: A case series // *Neuropsychiatr Dis Treat*. – 2022. – Vol. 18. – <https://doi.org/10.2147/NDT.S367922>
21. Pappa S., Kalniunas A., Sharma H., Raza-Syed A., Kamal M., Larkin F. Efficacy and safety of cariprazine augmentation in patients treated with clozapine: A pilot study // *Ther Adv Psychopharmacol*. – 2022. – Vol. 12. – <https://doi.org/10.1177/20451253221132087>
22. Siwek M., Chrobak A.A., Gorostowicz A., Król P., Dudek D. Cariprazine augmentation of clozapine in schizophrenia – a retrospective chart review // *Front Pharmacol*. – 2024. – Vol. 14. – <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1321112>
23. Pappa S., Csehi R., Caldwell-Dunn E., Dombi Z.B., Hjorth S. Cariprazine and clozapine: A systematic review of a promising antipsychotic combination for treatment-resistant schizophrenia // *Int J Neuropsychopharmacol*. – 2025. – Vol. 28 (8). – Pp. 1–17. – <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyaf053>
24. Abritalin E.Ju., Borisov D.A. Primenenie kombinacii klozapina i kariprazina pri terapevtsicheskij rezistentnoj shizofrenii (obzor literaturnykh dannyh) // Sovremennaja terapija Psichicheskikh Rasstrojstv. – 2025. – № 3. – S. 54–62. – <https://doi.org/10.48612/psyp/t6rp-v3zd-hvp5>
25. Citrome L. Cariprazine: chemistry, pharmacodynamics, pharmacokinetics, and metabolism, clinical efficacy, safety, and tolerability // *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. – 2013. – Vol. 9 (2). – Pp. 193–206. – <https://doi.org/10.1517/17425255.2013.759211>
26. Kravcov V.V., Filippov I.A., Vajman E.Je., Shnajder N.A., Nasyrova R.F. Farmakogeneticheskie aspekty dofaminergicheskoy sistemy v farmakodinamike klozapina // Zhurnal neurologii i psichiatrii imeni S.S. Korsakova. – 2020. – T. 120, № 7. – S. 134–141. – <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120071134>
27. Jönsson E.G., Kaiser R., Brockmüller J., Nimgaonkar V.L., Crocq M.A. Meta-analysis of the dopamine D3 receptor gene (DRD3) Ser9Gly variant and schizophrenia // *Psychiatr Genet*. – 2004. – Vol. 14(1). – Pp. 9–12. – <https://doi.org/10.1097/00041444-200403000-00002>
28. Hwang R., Zai C., Tiwari A., Müller D.J., Arranz M.J., Morris A.G., McKenna P.J., Munro J., Potkin S.G., Lieberman J.A., Meltzer H.Y., Kennedy J.L. Effect of dopamine D3 receptor gene polymorphisms and clozapine treatment response: Exploratory analysis of nine polymorphisms and meta-analysis of the Ser9Gly variant // *Pharmacogenomics J*. – 2010. – Vol. 10 (3). – Pp. 200–218. – <https://doi.org/10.1038/tpj.2009.65>
29. De Pieri M., Ferrari M., Marino F., Traber R., Bolla E., Cosentino M. Functional single nucleotide polymorphisms in dopaminergic receptors D2 predict clinical response to cariprazine // *Front Pharmacol*. – 2023. – Vol. 14. – <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1182393>

30. Luptáková D., Vallianatou T., Nilsson A., Shariatgorji R., Hammarlund-Udenaes M., Loryan I., Andrén P.E. Neuropharmacokinetic visualization of regional and subregional unbound antipsychotic drug transport across the blood-brain barrier // *Mol Psychiatry*. – 2021. – Vol. 26 (12). – Pp. 7732–7745. – <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01267-y>
31. Otmakhov A.P., Proydina D.S., Kibirova A.Y., Kidyayeva A.V., Nasyrova R.F. The role of pharmacogenetic testing in optimizing antipsychotic therapy // *Personalized Psychiatry and Neurology*. – 2024. – Vol. 4 (4). – Pp. 26–34. – <https://doi.org/10.52667/2712-9179-2024-4-4-26-34>
32. Carrascal-Laso L., Isidoro-García M., Ramos-Gallego I., Franco-Martin M.A. Review: Influence of the CYP450 genetic variation on the treatment of psychotic disorders // *J Clin Med*. – 2021. – Vol. 10 (18). – Art. 4275. – <https://doi.org/10.3390/jcm10184275>
33. Boyko I.R., Shnyder N.A., Grechikina V.V. et al. Frequency of "Poor Transporter" phenotype among patients with mental disorders: Pilot study // *Personal Psychiatry Neurol*. – 2024. – Vol. 4 (3). – Pp. 37–44. – <https://doi.org/10.52667/2712-9179-2024-4-3-37-44>
34. Nasyrova R.F., Shnyder N.A., Osipova S.M. et al. Genetic predictors of antipsychotic efflux impairment via blood-brain barrier: Role of transport proteins // *Genes*. – 2023. – Vol. 14 (5). – Art. 1085. – <https://doi.org/10.3390/genes14051085>
35. De Klerk O.L., Willemsen A.T., Bosker F.J., Bartels A.L., Hendrikse N.H., den Boer J.A., Dierckx R.A. Regional increase in P-glycoprotein function in the blood-brain barrier of patients with chronic schizophrenia: A PET study with [¹¹C]verapamil as a probe for P-glycoprotein function // *Psychiatry Res*. – 2010. – Vol. 183 (2). – Pp. 151–156. – <https://doi.org/10.1016/j.pscychres.2010.05.002>
36. Miller D.S. Regulation of ABC transporters at the blood-brain barrier // *Clin Pharmacol Ther*. – 2015. – Vol. 97. – Pp. 395–403. – <https://doi.org/10.1002/cpt.64>
37. Çevik F.E., Guzel Tanoglu E., Cakmur K.N., Esen M.F., Uzun F.R., Erkan M. Antipsychotic treatment-associated modulation of ABC transporter genes (ABCC1, ABCB1, and ABCA2) in schizophrenia: A longitudinal expression study // *Genes (Basel)*. – 2025. – Vol. 16 (12). – Art. 1471. – <https://doi.org/10.3390/genes16121471>
38. Lv S., Luo C. Blood-brain barrier dysfunction in schizophrenia: Mechanisms and implications (Review) // *Int J Mol Med*. – 2025. – Vol. 56. – Art. 153. – <https://doi.org/10.3892/ijmm.2025.5594>
39. Kealy J., Greene C., Campbell M. Blood-brain barrier regulation in psychiatric disorders // *Neurosci Lett*. – 2020. – Vol. 726. – Art. 133664. – <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.06.033>
40. Fillman S.G., Cloonan N., Catts V.S., Miller L.C., Wong J., McCrossin T., Cairns M., Weickert C.S. Increased inflammatory markers identified in the dorsolateral prefrontal cortex of individuals with schizophrenia // *Mol Psychiatry*. – 2013. – Vol. 18 (2). – Pp. 206–214. – <https://doi.org/10.1038/mp.2012.110>
41. Gandal M.J., Zhang P., Hadjimihael E., Walker R.L., Chen C., Liu S., Won H., van Bakel H., Varghese M., Wang Y. et al. Transcriptome-wide isoform-level dysregulation in ASD, schizophrenia, and bipolar disorder // *Science*. – 2018. – Vol. 362. – <https://doi.org/10.1126/science.aat8127>
42. Perkins D.O., Jeffries C.D., Clark S.R., Upthegrove R., Wannan C.M.J., Wray N.R., Li Q.S., Do K.Q., Walker E., Paul Amminger G. et al. Body fluid biomarkers and psychosis risk in The Accelerating Medicines Partnership Schizophrenia Program: Design considerations // *Schizophrenia*. – 2025. – Vol. 11 (1). – Art. 78. – <https://doi.org/10.1038/s41537-025-00610-4>
43. Piatkov I., Caetano D., Assur Y., Lau S.L., Jones T., Boyages S.C., McLean M. ABCB1 and ABCC1 single-nucleotide polymorphisms in patients treated with clozapine // *Pharmacogenomics Pers Med*. – 2017. – Vol. 10. – Pp. 235–242. – <https://doi.org/10.2147/PGPM.S142314>
44. Patil A.N., Pattanaik S., Kaur A., Banerjee D., Grover S. ABCB1 and DRD3 polymorphism as a response predicting biomarker and tool for pharmacogenetically guided clozapine dosing in Asian Indian treatment resistant schizophrenia patients // *Asian J Psychiatr*. – 2020. – Vol. 48. – Art. 101918. – <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2019.101918>
45. Jaquenoud Sirot E., Knezevic B., Morena G.P., Harenberg S., Oneda B., Crettol S., Ansermot N., Baumann P., Eap C.B. ABCB1 and cytochrome P450 polymorphisms: Clinical pharmacogenetics of clozapine // *J Clin Psychopharmacol*. – 2009. – Vol. 29 (4). – Pp. 319–326. – <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3181acc372>
46. Consoli G., Lastella M., Ciapparelli A., Catena Dell'Ossio M., Ciofi L., Guidotti E., Danesi R., Dell'Ossio L., Del Tacca M., Di Paolo A. ABCB1 polymorphisms are associated with clozapine plasma levels in psychotic patients // *Pharmacogenomics*. – 2009. – Vol. 10 (8). – Pp. 1267–1276. – <https://doi.org/10.2217/pgs.09.51>
47. Albitar O., Harun S.N., Sheikh Ghadzi S.M. Semi-physiological pharmacokinetic model of clozapine and nortriptyline in healthy, non-smoking volunteers: The impact of race and genetics // *CNS Drugs*. – 2024. – Vol. 38 (7). – Pp. 571–581. – <https://doi.org/10.1007/s40263-024-01092-1>
48. Dickens D., Rädisch S., Chidzu G.N., Giannoudis A., Cross M.J., Malik H., Schaeffeler E., Sison-Young R.L., Wilkinson E.L., Goldring C.E., Schwab M., Pirmohamed M., Nies A.T. Cellular uptake of the atypical antipsychotic clozapine is a carrier-mediated process // *Mol Pharm*. – 2018. – Vol. 15 (8). – Pp. 3557–3572. – <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.8b00547>
49. Periclou A., Phillips L., Ghahramani P., Kapás M., Carrothers T., Khariton T. Population pharmacokinetics of cariprazine and its major metabolites // *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. – 2021. – Vol. 46. – Pp. 53–59. – <https://doi.org/10.1007/s13318-020-00650-4>
50. Health Canada. Approved drug products: VRAYLAR (Cariprazine) oral capsules. – 2022. – URL: <https://allergan-web-cdn-prod.azureedge.net/allergancanadaspecialty/allergancanadaspecialty/media/actavis-canada-specialty/en/products/pms/vraylar-pm-eng-22apr2022.pdf> (accessed January 27, 2026).
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. Сиволоп Ю.П., Портнова А.А. Клозапин: терапевтический потенциал и возможности снижения терапевтических рисков // *Современная терапия психических расстройств*. – 2025. – № 4. – С. 55–60. – <https://doi.org/10.48612/psych/d8t8-1aak-2gv3>
53. Sosin D.N., Hasanova A.K., Moshchevitsky S.J., Mosolov S.N. Фармакогенетические предикторы метаболических нарушений при применении клозапина // *Современная терапия психических расстройств*. – 2024. – № 4. – С. 30–40. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.88.88.004>
30. Luptáková D., Vallianatou T., Nilsson A., Shariatgorji R., Hammarlund-Udenaes M., Loryan I., Andrén P.E. Neuropharmacokinetic visualization of regional and subregional unbound antipsychotic drug transport across the blood-brain barrier // *Mol Psychiatry*. – 2021. – Vol. 26 (12). – Pp. 7732–7745. – <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01267-y>
31. Otmakhov A.P., Proydina D.S., Kibirova A.Y., Kidyayeva A.V., Nasyrova R.F. The role of pharmacogenetic testing in optimizing antipsychotic therapy // *Personalized Psychiatry and Neurology*. – 2024. – Vol. 4 (4). – Pp. 26–34. – <https://doi.org/10.52667/2712-9179-2024-4-4-26-34>
32. Carrascal-Laso L., Isidoro-García M., Ramos-Gallego I., Franco-Martin M.A. Review: Influence of the CYP450 genetic variation on the treatment of psychotic disorders // *J Clin Med*. – 2021. – Vol. 10 (18). – Art. 4275. – <https://doi.org/10.3390/jcm10184275>
33. Boyko I.R., Shnyder N.A., Grechikina V.V. et al. Frequency of "Poor Transporter" phenotype among patients with mental disorders: Pilot study // *Personal Psychiatry Neurol*. – 2024. – Vol. 4 (3). – Pp. 37–44. – <https://doi.org/10.52667/2712-9179-2024-4-3-37-44>
34. Nasyrova R.F., Shnyder N.A., Osipova S.M. et al. Genetic predictors of antipsychotic efflux impairment via blood-brain barrier: Role of transport proteins // *Genes*. – 2023. – Vol. 14 (5). – Art. 1085. – <https://doi.org/10.3390/genes14051085>
35. De Klerk O.L., Willemsen A.T., Bosker F.J., Bartels A.L., Hendrikse N.H., den Boer J.A., Dierckx R.A. Regional increase in P-glycoprotein function in the blood-brain barrier of patients with chronic schizophrenia: A PET study with [¹¹C]verapamil as a probe for P-glycoprotein function // *Psychiatry Res*. – 2010. – Vol. 183 (2). – Pp. 151–156. – <https://doi.org/10.1016/j.pscychres.2010.05.002>
36. Miller D.S. Regulation of ABC transporters at the blood-brain barrier // *Clin Pharmacol Ther*. – 2015. – Vol. 97. – Pp. 395–403. – <https://doi.org/10.1002/cpt.64>
37. Çevik F.E., Guzel Tanoglu E., Cakmur K.N., Esen M.F., Uzun F.R., Erkan M. Antipsychotic treatment-associated modulation of ABC transporter genes (ABCC1, ABCB1, and ABCA2) in schizophrenia: A longitudinal expression study // *Genes (Basel)*. – 2025. – Vol. 16 (12). – Art. 1471. – <https://doi.org/10.3390/genes16121471>
38. Lv S., Luo C. Blood-brain barrier dysfunction in schizophrenia: Mechanisms and implications (Review) // *Int J Mol Med*. – 2025. – Vol. 56. – Art. 153. – <https://doi.org/10.3892/ijmm.2025.5594>
39. Kealy J., Greene C., Campbell M. Blood-brain barrier regulation in psychiatric disorders // *Neurosci Lett*. – 2020. – Vol. 726. – Art. 133664. – <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.06.033>
40. Fillman S.G., Cloonan N., Catts V.S., Miller L.C., Wong J., McCrossin T., Cairns M., Weickert C.S. Increased inflammatory markers identified in the dorsolateral prefrontal cortex of individuals with schizophrenia // *Mol Psychiatry*. – 2013. – Vol. 18 (2). – Pp. 206–214. – <https://doi.org/10.1038/mp.2012.110>
41. Gandal M.J., Zhang P., Hadjimihael E., Walker R.L., Chen C., Liu S., Won H., van Bakel H., Varghese M., Wang Y. et al. Transcriptome-wide isoform-level dysregulation in ASD, schizophrenia, and bipolar disorder // *Science*. – 2018. – Vol. 362. – <https://doi.org/10.1126/science.aat8127>
42. Perkins D.O., Jeffries C.D., Clark S.R., Upthegrove R., Wannan C.M.J., Wray N.R., Li Q.S., Do K.Q., Walker E., Paul Amminger G. et al. Body fluid biomarkers and psychosis risk in The Accelerating Medicines Partnership Schizophrenia Program: Design considerations // *Schizophrenia*. – 2025. – Vol. 11 (1). – Art. 78. – <https://doi.org/10.1038/s41537-025-00610-4>
43. Piatkov I., Caetano D., Assur Y., Lau S.L., Jones T., Boyages S.C., McLean M. ABCB1 and ABCC1 single-nucleotide polymorphisms in patients treated with clozapine // *Pharmacogenomics Pers Med*. – 2017. – Vol. 10. – Pp. 235–242. – <https://doi.org/10.2147/PGPM.S142314>
44. Patil A.N., Pattanaik S., Kaur A., Banerjee D., Grover S. ABCB1 and DRD3 polymorphism as a response predicting biomarker and tool for pharmacogenetically guided clozapine dosing in Asian Indian treatment resistant schizophrenia patients // *Asian J Psychiatr*. – 2020. – Vol. 48. – Art. 101918. – <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2019.101918>
45. Jaquenoud Sirot E., Knezevic B., Morena G.P., Harenberg S., Oneda B., Crettol S., Ansermot N., Baumann P., Eap C.B. ABCB1 and cytochrome P450 polymorphisms: Clinical pharmacogenetics of clozapine // *J Clin Psychopharmacol*. – 2009. – Vol. 29 (4). – Pp. 319–326. – <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3181acc372>
46. Consoli G., Lastella M., Ciapparelli A., Catena Dell'Ossio M., Ciofi L., Guidotti E., Danesi R., Dell'Ossio L., Del Tacca M., Di Paolo A. ABCB1 polymorphisms are associated with clozapine plasma levels in psychotic patients // *Pharmacogenomics*. – 2009. – Vol. 10 (8). – Pp. 1267–1276. – <https://doi.org/10.2217/pgs.09.51>
47. Albitar O., Harun S.N., Sheikh Ghadzi S.M. Semi-physiological pharmacokinetic model of clozapine and nortriptyline in healthy, non-smoking volunteers: The impact of race and genetics // *CNS Drugs*. – 2024. – Vol. 38 (7). – Pp. 571–581. – <https://doi.org/10.1007/s40263-024-01092-1>
48. Dickens D., Rädisch S., Chidzu G.N., Giannoudis A., Cross M.J., Malik H., Schaeffeler E., Sison-Young R.L., Wilkinson E.L., Goldring C.E., Schwab M., Pirmohamed M., Nies A.T. Cellular uptake of the atypical antipsychotic clozapine is a carrier-mediated process // *Mol Pharm*. – 2018. – Vol. 15 (8). – Pp. 3557–3572. – <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.8b00547>
49. Periclou A., Phillips L., Ghahramani P., Kapás M., Carrothers T., Khariton T. Population pharmacokinetics of cariprazine and its major metabolites // *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. – 2021. – Vol. 46. – Pp. 53–59. – <https://doi.org/10.1007/s13318-020-00650-4>
50. Health Canada. Approved drug products: VRAYLAR (Cariprazine) oral capsules. – 2022. – URL: <https://allergan-web-cdn-prod.azureedge.net/allergancanadaspecialty/allergancanadaspecialty/media/actavis-canada-specialty/en/products/pms/vraylar-pm-eng-22apr2022.pdf> (accessed January 27, 2026).
51. Kidyayeva A.V., Nasyrova R.F. Rol' kariprazina v profilaktike i korrektsii kardiometabolicheskikh narushenij antipsihoticheskoy farmakoterapii // *Sovremennaya terapiya psichicheskikh Rasstrojstv*. – 2024. – № 3. – С. 51–57. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.75.87.005>
52. Sivolap Ju.P., Portnova A.A. Klozapin: terapevticheskij potencial i vozmozhnosti snizheniya terapevticheskikh riskov // *Sovremennaya terapiya psichicheskikh Rasstrojstv*. – 2025. – № 4. – С. 55–60. – <https://doi.org/10.48612/psych/d8t8-1aak-2gv3>
53. Sosin D.N., Hasanova A.K., Moshchevitsky S.J., Mosolov S.N. Farmakogeneticheskie prediktory metabolicheskikh narushenij pri primenении klozapina // *Sovremennaya terapiya psichicheskikh Rasstrojstv*. – 2024. – № 4. – С. 30–40. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.88.88.004>