

Фактор психофармакотерапии в вариантах течения COVID-19 у пациентов психиатрического стационара

Незнанов Н.Г.^{1,2}, Лиманкин О.В.^{3,4}, Шабельник А.В.¹, Азарова Л.А.³,
Лутова Н.Б.¹, Бочарова М.О.^{1,5}, Сорокин М.Ю.¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия

²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, Россия

³Психиатрическая больница №1 им. П.П. Кащенко, Санкт-Петербург, Россия

⁴Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

⁵Королевский колледж Лондона, Лондон, Великобритания

Оригинальная статья

Резюме. Цель исследования. Оценить взаимосвязь критериев тяжести и длительности течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 с принимаемой психофармакотерапией у пациентов психиатрического стационара. **Материал и методы.** 169 историй болезни завершённых клинических случаев течения COVID-19 в специализированном инфекционно-психиатрическом отделении г. Санкт-Петербург с мая 2020 по январь 2021 года. Использовали корреляционный, дисперсионный, регрессионный анализы для показателей тяжёлое/лёгкое течение COVID-19 и длительность сохранявшегося вирусывыделения SARS-CoV-2. Оценивали клинико-лабораторные показатели пациентов и получаемую психофармакотерапию: антидепрессанты, антипсихотики, ингибиторы кислой сфингомиелиназы (FIASMA-активные препараты). **Результаты.** Сердечно-сосудистые заболевания стали предиктором тяжёлого течения COVID-19 при их сочетании с нарастающим индексом тромбоцитарно-лимфоцитарного соотношения (PLR), повышая риск тяжёлого течения более чем в 2 раза. Приём любых психотропных средств был ассоциирован с увеличением риска тяжёлого течения на 0,9% по мере повышения на каждую единицу индекса системного воспаления PLR у пациентов с умственной отсталостью (F70-79 МКБ-10) при их сравнении с больными заболеваниями группы шизофрении (F20-29). Высокие показатели индекса PLR и применение FIASMA-активных препаратов были связаны с повышением длительности течения COVID-19, а антидепрессивная терапия и повышенные показатели С-реактивного белка — со снижением прогнозируемой длительности вирусывыделения в 13,8% случаев. Дополнительный учёт в регрессивной модели нозологии психического расстройства повышал долю объясняемой дисперсии до 22,8%. **Заключение.** Применение тимоаналептической терапии в периоды подъёма заболеваемости, предшествующие вероятному инфицированию SARS-CoV-2 лиц с психическими расстройствами, может рассматриваться как протективный фактор в случае заболевания COVID-19. Не получено подтверждений неблагоприятного влияния антипсихотиков на длительность и тяжесть течения COVID-19. Необходимы дальнейшие исследования эффектов FIASMA-активных психофармакологических средств в нозологически однородных группах.

Ключевые слова: психофармакология, психические расстройства, пандемия, антидепрессивные средства, антипсихотические средства, инфекционный контроль, изоляция пациентов.

Информация об авторах

Незнанов Николай Григорьевич — e-mail: spbinst@bekhterev.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5618-4206>

Лиманкин Олег Васильевич — e-mail: limankin@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6318-7536>

Шабельник Антон Вадимович — e-mail: dr.shabelnik.psy@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0001-5872-7195>

Азарова Лариса Альбертовна — e-mail: azarova812@me.com, <https://orcid.org/0000-0002-1144-2782>

Лутова Наталья Борисовна — e-mail: lutova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9481-7411>

Бочарова Мария Олеговна — e-mail: mariia.bocharova@kcl.ac.uk, <https://orcid.org/0000-0002-2113-699X>

Сорокин Михаил Юрьевич* — e-mail: m.sorokin@list.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2502-6365>

Как цитировать: Незнанов Н.Г., Лиманкин О.В., Шабельник А.В., Азарова Л.А., Лутова Н.Б., Бочарова М.О., Сорокин М.Ю. Фактор психофармакотерапии в вариантах течения COVID-19 у пациентов психиатрического стационара. «Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева». 2024; 58:2:79-88. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2024-2-856>.

Конфликт интересов: Незнанов Николай Григорьевич является главным редактором. Лиманкин Олег Васильевич, Лутова Наталья Борисовна являются членами редакционного совета.

Psychopharmacotherapy factor in the variants of COVID-19 course in psychiatric inpatients

Nikolai G. Neznanov^{1,2}, Oleg V. Limankin^{3,4}, Anton V. Shabelnik¹, Larisa A. Azarova³ Natalia B. Lutova¹, Maria O. Bocharova^{1,5}, Mikhail Yu. Sorokin¹

¹V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia

²Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

³St. Petersburg Psychiatric Hospital No. 1 named after P.P. Kashchenko, Russia

⁴I.I. Mechnikov North-western Medical State University, Saint Petersburg, Russia

⁵King's College London, London, United Kingdom

Research article

Summary. The aim of this study is to examine the relationship between the severity and duration criteria of COVID-19 and the psychopharmacotherapy administered to patients in within a psychiatric hospital. **Materials and Methods.** We analyzed 169 case histories involving completed clinical cases of COVID-19 treatment in a specialized infectious psychiatric department in St. Petersburg, covering the period from May 2020 to January 2021. Correlation, dispersion, and regression analyses were employed to evaluate severe and mild COVID-19 progression indicators, as well as the duration of persistent SARS-CoV-2 viral shedding. We assessed the clinical and laboratory parameters in patients, along with the psychopharmacotherapy administered, including antidepressants, antipsychotics, and acid sphingomyelinase inhibitors (FIASMA-active drugs). **Results.** Cardiovascular diseases emerged as a predictor of severe COVID-19 when combined with an increasing platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), increasing the risk of severe course by over two-fold. The use of any psychotropic agents was associated with a 0.9% increase in the risk of severe course of COVID-19 for each unit increase in the systemic inflammation index PLR, specifically in patients with intellectual disability (ICD-10 codes F70-79), when compared to patients with schizophrenia (ICD-10 codes F20-29). High PLR values and the use of FIASMA-active drugs were associated with prolonged COVID-19 duration, while antidepressant therapy and elevated C-reactive protein levels were associated with a reduced predicted duration of viral shedding in 13.8% of variance. Additional consideration of the nosology of psychiatric disorders in the regression model increased the proportion of explained variance to 22.8%. **Conclusion.** Consideration should be given to thymoanaleptic therapy for individuals with psychiatric disorders during periods of increased disease incidence leading up to potential SARS-CoV-2 infection, as it may serve as a protective factor against COVID-19. Furthermore, there is no evidence to suggest adverse effects of antipsychotics on the severity and duration of COVID-19. Further research is required to investigate the effects of FIASMA-active psychopharmacological agents within nosologically homogeneous groups.

Keywords: Psychopharmacology, Mental Disorders, Pandemics, Antidepressive Agents, Antipsychotic Agents, Infection Control, Patient Isolation.

Information about the authors

Nikolai G. Neznanov— e-mail: spbinst@bekhterev.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5618-4206>

Oleg V. Limankin — e-mail: limankin@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6318-7536>

Anton V. Shabelnik — e-mail: dr.shabelnik.psy@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0001-5872-7195>

Larisa A. Azarova — e-mail: azarova812@me.com, <https://orcid.org/0000-0002-1144-2782>

Natalia B. Lutova— e-mail: lutova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9481-7411>

Maria O. Bocharova — e-mail: mariia.bocharova@kcl.ac.uk, <https://orcid.org/0000-0002-2113-699X>

Mikhail Yu. Sorokin* — e-mail: m.sorokin@list.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2502-6365>

To cite this article: Neznanov NG, Limankin OV, Shabelnik AV, Azarova LA, Lutova NB, Bocharova MO, Sorokin MYu. Psychopharmacotherapy factor in the variants of COVID-19 course in psychiatric inpatients. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2024; 58:2:79-88. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2024-2-856>. (In Russ.)

Conflict of interest: Nikolai G. Neznanov is an Editor in Chief. Oleg V. Limankin, Natalia B. Lutova are members of the editorial board.

В процессе развития пандемии COVID-19 предметом широкого обсуждения профессиональным сообществом стали алгоритмы применения лекарственных средств и их доз для курации психиатрических пациентов [1, 10, 15]. Известно, что многие психофармакологические

препараты обладают противовоспалительными, а также антибактериальным и противовирусным эффектами [7, 10, 15, 17]. При пиковых показателях заболеваемости новой коронавирусной инфекцией эти дополнительные по отношению к психотропным свойства применяемых в психи-

атрии лекарственных средств приобрели особое значение.

Стратегия медикаментозной терапии психических расстройств в условиях распространения SARS-CoV-2 определяется противоположными по своей направленности клиническими факторами. Лица с психическими расстройствами с одной стороны, находятся в группе риска по неблагоприятным психологическим реакциям на пандемию [20] и нуждаются в их смягчении для предотвращения обострений хронического заболевания. Профилактика дистрессовых реакций, вероятно, востребована и для более широких слоёв населения, где на фоне распространения COVID-19 отмечается рост первичной заболеваемости психическими расстройствами [3]. С другой стороны, психиатрическому контингенту пациентов свойственны высокие показатели смертности на фоне инфицирования SARS-CoV-2 [12]. Здесь негативные эффекты даже низких доз психофармакологических средств в отношении рисков метаболических нарушений [13] негативным образом сочетаются с общей предрасположенностью пациентов с психическими расстройствами к сердечно-сосудистым заболеваниям [2]. Существуют убедительные данные, что в патогенезе COVID-19 звено сердечно-сосудистых нарушений занимает значимое место. В частности, по данным систематического обзора, включившего анализ 197 клинических случаев инфицирования SARS-CoV-2, ведущими механизмами поражения нервной системы были гипоксия мозга, возникавшая как по ишемическому, так и геморрагическому типам [14]. Еще одним фактором, определяющим сложности однозначной трактовки роли психофармакотерапии для пациентов с психическими расстройствами в ситуации пандемии, являются известные побочные эффекты антидепрессантов и антипсихотиков, совпадающие с патогенетическими механизмами COVID-19: влияние на популяцию иммунокомпетентных клеток, свёртывающую систему крови, активность дыхательного центра и т.д. В то же время, не менее убедительными выглядят последние исследования безопасности долгосрочного психиатрического лечения, где приём антипсихотиков оказывается протективным фактором против всех причин смертности и в частности — кардиологических [9,21]. За годы пандемии накоплено много сведений о протективном влиянии антидепрессантов, и в частности, флувоксамина при заболевании COVID-19 [16]. Однако, эффективность этого препарата в отношении предотвращения тяжёлого течения инфекции остаётся не до конца подтвержденной [8]. Наконец, одним из перспективных направлений дальнейших исследований в ситуации пандемии является свойство функционального ингибирования многими психофармакологическими средствами кислой сфингомиелиназы (FIASMA-активных препаратов), что, вероятно, может обеспечивать нейропротективный эффект при инфицировании SARS-CoV-2 [10]. К последним принято относить: amitriptyline, clomipramine, duloxetine, escitalopram, fluoxetine,

fluvoxamine, imipramine, paroxetine, sertraline, а также aripiprazole, chlorpromazine, chlorprothixene, fluphenazine, flupenthixol, perphenazine, promazine, sertindole, thioridazin, trifluoperazine и hydroxyzine.

Сведения о неспецифической противовоспалительной, противоинфекционной, а также специфической FIASMA-ассоциированной активности психофармакологических средств определяют необходимость прицельного изучения течения новой коронавирусной инфекции у пациентов с двойным диагнозом психического расстройства и COVID-19.

Гипотеза исследования состояла в предположении о протективном эффекте приёма антидепрессантов и антипсихотиков у лиц, инфицированных SARS-CoV-2. Дополнительной тестируемой гипотезой стало потенциальное положительное влияние приёма FIASMA-активных психофармакологических средств на течение COVID-19.

Цель исследования: оценить взаимосвязь критериев тяжести и длительности течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 с принимаемой психофармакотерапией у пациентов психиатрического стационара.

Материалы и методы

Критерием средней и более тяжести COVID-19 (далее — тяжёлое течение) считали наличие любого из условий определения средней тяжести течения новой коронавирусной инфекции, предложенных Минздравом России (Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Версия 17 (14.12.2022)) или летального исхода заболевания. Для этого учитывали уровень сатурации менее 95%, С-реактивного белка более 10 мг/л, пиковое значение температуры тела выше 38 градусов за время госпитализации, наличие подтверждённого с помощью компьютерной томографии или рентгенографии воспалительного поражения лёгких.

Размер выборки рассчитали для случаев парного сравнения групп с ожидаемыми размером эффекта 0.5, мощностью 80% и $\alpha=0.05$. Поскольку в исследовательской выборке предполагалось соотношение групп тяжёлого и лёгкого течения 1:3, минимальными достаточными размерами групп стали 34 и 102 пациента соответственно.

В анализ медицинской документации пациентов психиатрического стационара, инфицированных SARS-CoV-2, были включены 169 историй болезни завершённых клинических случаев СПб ГБУЗ «Больница им. П.П. Кащенко. Учтены случаи поступлений в специализированное инфекционное отделение для лечения COVID-19 при наличии подтвержденного методом ПЦР инфицирования SARS-CoV-2. За время существования временного инфекционно-психиатрического стационара с мая 2020 по январь 2021 года были выбраны случаи госпитализаций в течение 1-го месяца периода (первая волна пандемии, 40 случаев (23.7%)), в ноябре 2020 — январе 2021 года

(пиковый период 2-ой волны пандемии, 129 случаев (76.3%)). Извлекали данные о показателях общего и биохимического анализов крови, функции внешнего дыхания, анамнестические данные пациентов. Рассчитывали отношение массы к квадрату роста пациентов (ИМТ) и абсолютного числа тромбоцитов к лимфоцитам (PLR). Последний индекс рассматривается как перспективный маркер прогноза течения COVID-19 [6].

Статистическую обработку и расчёт размера выборки проводили с использованием *jamovi* (Version 2.3) <https://www.jamovi.org>. Распределение оценивали по критерию Шапиро-Уилка, для сравнения групп использовали U-критерий Манна-Уитни (для порядковых шкал), t-Стьюдента (для шкал отношений), таблицы сопряжённости и χ^2 -Пирсона (для номинальных шкал). Корреляционный анализ проводили с использованием критерия Спирмена. Рассчитывали уравнения логистической и линейной регрессий, для показателя тяжёлого/лёгкое течение COVID-19, длительность сохранявшегося вирусывыделения SARS-CoV-2. Группы сравнения помимо тяжести течения COVID-19 компоновали по фактору получаемой психотерапии: антидепрессанты, антипсихотики, FIASMA-активные препараты до госпитализации и группы получавших/не получавших аналогичные группы препаратов во время оказания стационарной помощи. Учитывали препараты, курс лечения которыми составлял не менее двух недель. Центральные тенденции представлены средними арифметическими (M(S.D.)), где не указано иное (Me[IQR]). При выполнении критериев нормального распределения результаты межгрупповых сравнений приведены с указанием размера эффекта по Cohen's d, для параметров с ненормальным распределением использовали ранговую бисериальную корреляцию (rbc), Cramer's V — для номинальных признаков.

Результаты

Описание выборки

Проанализированы случаи госпитализации 117 мужчин (69.2% выборки) и 52 женщин (30.8%). Средний возраст пациентов составил 55[29] лет, средние: ИМТ 39.6[11.3], сатурация 96[2]%, температура тела 36.7[0.2], скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 10[17.5]мм/ч, индекс PLR 120.0[66.4], уровень С-реактивного белка (СРБ) 2.5[4.8]г/л, длительность госпитализации в связи с продолжающимся вирусывыделением SARS-CoV-2 24[13] дней. Сопутствующими COVID-19 были следующие психические расстройства по номенклатуре МКБ-10: F2 — 77 человек (45.5%); F0 — 52 человек (30.7%); F1 — 16 человек (9.5%); F7 — 14 человек (8.3%); F3 — 6 человек (3.6%); F6 — 4 человека (2.4%). В подтверждение литературным сведениям [9], наиболее распространёнными в выборке были перенесённые в течение жизни сердечно-сосудистые заболевания у 100 человек (59.2%). Заболевания дыхательной системы имели 59 человек (34.9%), неврологические — 52 че-

ловека (30.7%), эндокринологические — 25 человек (14.8%). К группе среднего или более тяжёлого течения COVID-19 по критериям, перечисленным в секции методов, были отнесены 49 пациентов (30.0%), причём 7 случаев (4.1%) — по критерию летального исхода.

До госпитализации антидепрессанты получали 11 пациентов (6.5%), антипсихотики — 133 (78.7%), FIASMA-активные препараты из них — 52 (30.8%), а во время госпитализации антидепрессанты — 10 (5.9%), антипсихотики — 141 (83.4%), FIASMA-активные препараты из них — 54 (32.0%). В соответствии с выдвинутой гипотезой о специфической противоифекционной активности антидепрессантов и антипсихотиков, сведения об иной применявшейся психотерапии были использованы только при оценке роли психотропной полипрагмазии. В исследованной выборке до госпитализации антиконвульсанты получал 21 человек (12.4%), бензодиазепины — 24 (14.2%). Во время госпитализации терапия антиконвульсантами была назначена 28 пациентам (16.5%), бензодиазепинами — 13 (7.7%). Наиболее редко назначавшимся типом психотерапии были антидементивные препараты: мемантин до и/или во время госпитализации получали 12 человек. В целом в период, предшествовавший заболеванию COVID-19, терапию одним психотерапевтическим препаратом получали 94 человека (55.6%), двумя препаратами — 43 человека (25.4%), тремя и более — 3 человека (1.8%), не получали психотерапии 29 человек (17.2%). В течение госпитализации в инфекционно-психиатрический стационар монотерапию получали 114 пациентов (67.5%), два препарата — 33 пациента (19.5%), три и более — 4 пациента (2.4%), а без приёма психотерапевтических средств оставались 18 человек (10.7%).

Корреляционный и дисперсионный анализы факторов течения COVID-19

Предсказуемыми стали отрицательные корреляционные связи функции внешнего дыхания с возрастом, уровнем СРБ, температурой тела (Табл.1). Одновременно высокая температура тела была ассоциирована с повышением клинко-биохимических показателей течения COVID-19: индекса PLR, уровня СРБ.

Соответственно, по данным дисперсионного анализа в группе тяжёлого течения новой коронавирусной инфекции был выше возраст пациентов (M.Dif.=11.9 лет; $p=0.001$; Cohen's $d=0.66$) и на уровне тенденции — индекс PLR (M.Dif.=40.2; $p=0.07$; $rbc=0.19$). Эта группа пациентов чаще ($\chi^2=4.39$; $df=1$; $p=0.036$; Cramer's $V=0.16$) имела сопутствующие заболевания дыхательной системы (46.9%), чем подгруппа с лёгким течением (30.0%), аналогично чаще ($\chi^2=7.63$; $df=1$; $p=0.006$; Cramer's $V=0.21$) у них зафиксированы сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе (75.5%), чем у пациентов с благоприятным курсом течения COVID-19 (52.5%).

Таблица 1. Корреляционные связи демографических и клинических параметров пациентов, rho (p-level)
Table 1. Correlations of Demographic and Clinical Parameters in Patients, rho (p-level)

	Возраст пациента	PLR	Уровень СРБ	Сатурация (максимальное значение)
Уровень СРБ	0.227 (p=0.020)	0.229 (p=0.020)	—	—
Сатурация (максимальное значение)	-0.175 (p=0.023)	-0.108 (p=0.181)	-0.255 (p=0.009)	—
Температурата (максимальное значение)	0.123 (p=0.111)	0.164 (p=0.041)	0.318 (p<0.001)	-0.313 (p<0.001)

Примечание к таблице 1: PLR — индекс тромбоцитарно-лимфоцитарного соотношения; СРБ — С-реактивный белок.

Table 1 Note: PLR — Platelet-to-Lymphocyte Ratio; СРБ — C-Reactive Protein.

Таблица 2. Коэффициенты логистической регрессии для исхода «тяжёлое течение» COVID-19
Table 2. Logistic Regression Coefficients for the «Severe Outcome» of COVID-19

Предиктор	Отношение шансов (OR)	95% доверительный интервал (95% CI)	p-level
Наличие сердечно-сосудистых заболеваний	2.345	1.062-5.117	0.035
Индекс PLR	1.006	1.001-1.011	0.013
Константа	0.098	0.038-0.250	<0.001

В подгруппе пациентов, получавших FIASMA-активную психофармакотерапию до госпитализации, выявлена большая длительность сохранявшегося вирусывыделения (M.Dif.=3.0; p=0.049; rbc=0.16), чем среди не получавших FIASMA-активные препараты. Аналогично, при FIASMA-активной психофармакотерапии в рамках стационарной помощи была больше продолжительность заболевания COVID-19 (M.Dif.=3.0; p=0.048; rbc=0.16), чем при FIASMA-неактивной.

Приём антипсихотиков как до, так и во время госпитализации был ассоциирован в соответствующих подгруппах с удлинением продолжительности вирусносительства SARS-CoV-2 (M.Dif.=4.0; p=0.027; rbc=0.21 и M.Dif.=5.0; p=0.046; rbc=0.20).

Регрессионные модели предикторов течения COVID-19

Логистическая регрессия с альтернативными вариантами течения COVID-19 в лёгкой или тяжёлой форме содержала в итоговой модели индекс PLR и анамнез сердечно-сосудистых заболеваний (R^2 McF=0.0692; AIC=180; χ^2 =12.9; df=2; p=0.002): высокие показатели тромбоцитарно-лейкоцитарного соотношения и сердечно-сосудистая отягощённость были связаны с повышением вероятности тяжёлого течения COVID-19 (Табл.2).

Таким образом, фактор психофармакотерапии не продемонстрировал достоверного эффекта в отношении тяжести инфекционного процесса в общей выборке. Однако, при включении в модель переменной основного психиатрического диагноза пациентов, в число значимых предикторов вошёл фактор психофармакологической полипрагмазии, с одновременным повышением доли объясняе-

мых исходов тяжёлого течения COVID-19: доля объясняемой дисперсии возраста с 6.9% до 13.8% (R^2 McF=0.138; AIC=181; χ^2 =25.8; df=9; p=0.002).

В частности, для пациентов с умственной отсталостью (F70-79 МКБ-10) повышение индекса системного воспаления PLR на 1 единицу было связано с увеличением риска тяжёлого течения COVID-19 на 0.9% в случае приёма ими одного (p=0.003) или двух психотропных препаратов (p=0.039). В сравнении с отсутствием какого-либо психофармакологического лечения в рамках инфекционно-психиатрического стационара у пациентов с умственной отсталостью риск тяжёлого течения инфекции при приёме одного психотропного препарата возрастал на 13.4%, а при приёме двух — на 21.0% (Табл.3).

При построении линейной регрессии прогнозирования длительности вирусывыделения SARS-CoV-2 были получены 3 альтернативных варианта предикции. В первую модель вошли приём антидепрессантов до госпитализации, FIASMA-активной психофармакотерапии после заболевания COVID-19, и наличие сопутствующей эндокринологической патологии (R^2 =0.0854; AIC=1299; F=5.14(3), p=0.002). Альтернативная модель включала приём антидепрессантов до госпитализации, нейролептиков до госпитализации, а также наличие сопутствующей эндокринологической патологии и объясняла несколько больший процент дисперсии результатов (R^2 =0.0864; AIC=1299; F=5.2(3), p=0.002). Однако, в итоговую модель, в соответствии с наименьшим критерием Акаике из всех альтернативных решений регрессии и максимальной доли объясняемой дисперсии, были

Таблица 3. Коэффициенты логистической регрессии для исхода «тяжёлое течение» COVID-19 с поправкой на психиатрические нозологические группы
Table 3. Logistic Regression Coefficients for «Severe Outcome» of COVID-19 with Adjustment for Psychiatric Nosological Groups

Предиктор	Отношение шансов (OR)	95% доверительный интервал (95% CI)	p-level
Индекс PLR	1.009	1.004-1.014	0.001
Фактор нозологии в сравнении с заболеваниями группы шизофрении The factor of nosology compared to diseases within the schizophrenia group.			
Диагноз F0	1.121	0.234-5.368	0.321
Диагноз F1	1.771	0.384-8.175	0.464
Диагноз F3	6.79e-8	0.000-Inf	0.994
Диагноз F6	0.917	0.062-13.585	0.585
Диагноз F7	0.207	0.022-1.962	0.026
Психотерапия во время госпитализации в сравнении с её отсутствием. Psychopharmacotherapy during hospitalization compared to its absence.			
1 препарат	0.134	0.036-0.501	0.003
2 препарата	0.210	0.048-0.923	0.039
≤3 препарата	2.32e-8	0.000-Inf	0.988
Константа	0.529	0.078-3.594	0.931

Таблица 4. Коэффициенты линейной регрессии для длительности течения COVID-19
Table 4. Linear Regression Coefficients for COVID-19 Duration

Предиктор	Вес	p-level	Стандартизованная оценка	95% доверительный интервал (95% CI)
Индекс PLR	0.0408	0.015	0.250	0.049—0.452
Приём FIASMA-активных препаратов до госпитализации	6.6738	0.019	0.539	0.089—0.989
Приём антидепрессантов до госпитализации	-11.0391	0.020	-0.892	(-1.639)—(-0.144)
Уровень СРБ	-0.1674	0.014	-0.256	(-0.461)—(-0.052)
Константа	20.8525	<0.001	-	-

включены индекс PLR, приём антидепрессантов и FIASMA-активной психотерапии до госпитализации, а также уровень СРБ ($R^2=0.138$; $AIC=822$; $F=4(4)$, $p=0.005$). При этом высокие показатели тромбоцитарно-лейкоцитарного соотношения и применение FIASMA-активных препаратов были связаны с повышением длительности течения COVID-19, а антидепрессивная терапия и повышенные показатели СРБ — со снижением прогнозируемой длительности вирусывыделения (Табл.4).

Интересно, что при введении в итоговую модель нозологического параметра, её прогностические свойства существенно повышались ($R^2=0.228$; $AIC=820$; $F=3.11(9)$, $p=0.003$). Так, установка диагнозов F0 и F6 МКБ-10 в сравнении с диагностированием расстройств группы шизофрении (F2 МКБ-10), была ассоциирована с повышением веса предикторов PLR (0.0515, $SE=0.0165$, $t=3.126$,

$p=0.002$) и СРБ (-0.1749, $SE=0.0666$, $t=-2.626$, $p=0.010$), но снижением для применения FIASMA-активных препаратов (5.9158, $SE=2.7506$, $t=2.151$, $p=0.034$) и антидепрессивной терапии (-10.2835, $SE=4.9305$, $t=-2.086$, $p=0.040$).

Обсуждение

Исследование продемонстрировало сложную иерархию сочетания социально-демографических и клинико-лабораторных предикторов, значимых для формирования разных вариантов течения COVID-19 у пациентов психиатрического стационара.

Так предварительно выявленный по данным корреляционного и дисперсионного анализов параметр возраста пациентов не показал прогностической значимости ни для длительности течения инфекционного заболевания, ни для его тяжести.

Также интересно, что из всех вариантов соматической отягощённости лишь сердечно-сосудистые заболевания стали предикторами тяжёлого течения COVID-19 в выборке и только при условии их сочетания с активно нарастающим системным воспалительным процессом, отражённым в повышенном тромбоцитарно-лимфоцитарном соотношении по индексу PLR. В последнем случае риски развития тяжёлого течения коронавирусной инфекции повышались более чем в 2 раза, однако это определяло в совокупности лишь около 7% дисперсии вариантов её течения. Таким образом, полученные данные подтверждают известную роль сердечно-сосудистых заболеваний и индекса системного воспаления PLR в прогнозе неблагоприятного течения новой коронавирусной инфекции [6, 14]. Фактор психофармакологического лечения был значимым предиктором тяжести течения COVID-19 только в одной нозологической группе пациентов инфекционно-психиатрического стационара: у пациентов с умственной отсталостью (F70-79 МКБ-10) при их сравнении с больными заболеваниями группы шизофрении (F20-29 МКБ-10). Здесь приём любых психотропных средств был ассоциирован с увеличением риска тяжёлого течения коронавирусной инфекции на 0.9% по мере повышения на каждую единицу индекса системного воспаления PLR.

В отношении прогноза длительности течения инфекционного заболевания у пациентов психиатрического стационара предикторами-кандидатами по данным дисперсионного анализа и альтернативных моделей регрессивного анализа выступили наличие эндокринологической патологии в анамнезе и особенности психофармакотерапии как на этапах до заболевания COVID-19, так и после госпитализации пациентов в инфекционно-психиатрический стационар. Это подтвердило гипотезу исследования лишь частично, поскольку итоговая модель с наибольшей долей объясняемой дисперсии при минимизации рисков переобученности, кроме воспалительного индекса PLR и уровня СРБ как критериев системного воспаления включала лишь предшествовавшую госпитализации психофармакотерапию. В частности, нашло подтверждение предположение о протективной роли предшествовавшей тимоаналептической терапии [12, 15, 16], которая, однако реализуется лишь у пациентов с активно прогрессирующим инфекционным процессом по индексу PLR и вне связи с FIASMA-активностью психофармакотерапии. Эти данные могут рассматриваться как дополнительное обоснование использования антидепрессантов в ситуации широкого распространения стрессовых реакций [5], тревожных и депрессивных синдромов в периоды пандемических процессов [4].

Как и в зарубежных исследованиях [18], нами не найдены подтверждения негативного влияния на течение новой коронавирусной инфекции приёма антипсихотической терапии на доинфекционном этапе и после госпитализации в инфекционно-психиатрический стационар. С другой

стороны, потенциальные положительные эффекты тимоаналептической терапии на госпитальном этапе лечения COVID-19 не нашли подтверждения. Зафиксировано отсутствие значимого эффекта и при приёме FIASMA-активных антидепрессантов и антипсихотиков на госпитальном этапе, после инфицирования SARS-CoV-2, что являлось закономерным результатом в соответствии с проведёнными ранее исследованиями [10, 11, 18, 19].

Неожиданными стали данные о том, что на догоспитальном этапе как приём FIASMA-активных нейрореплетиков, как и антидепрессантов связан с ухудшением прогноза по длительности течения COVID-19. Негативное влияние предиктора «приём FIASMA-активных психофармакологических средств до госпитализации» было менее выражено в подгруппах пациентов с органическими психическими расстройствами, расстройствами личности и поведения взрослого возраста, чем у больных шизофренией. Таким образом, эта негативная закономерность является чувствительной к фактору нозологии, что согласуется с имеющимися данными в литературе о разной степени уязвимости лиц с отдельными психическими расстройствами [12]. Для окончательной оценки эффекта FIASMA-активных нейрореплетиков и антидепрессантов полученный результат необходимо подтвердить в дальнейших исследованиях более обширных и нозологически однородных групп пациентов.

Важно учитывать, что данные об эффективности FIASMA-активной психофармакотерапии были получены ранее в отношении предотвращения смерти и интубации в сплошной выборке пациентов общесоматического стационара, получавших на момент заболевания COVID-19 антидепрессанты или антипсихотики по различным показаниям [11, 18, 19]. Материал данного исследования составлял более специфичную выборку пациентов с тяжёлыми психическими расстройствами, требующими лечения в условиях психиатрического стационара. Известным фактом является существенная иммунологическая скомпроментированность пациентов, имеющих хронические психические расстройства [7]. При этом мерой оценки потенциальной эффективности психофармакологических средств в данном исследовании были выбраны иные критерии инфекционного процесса: длительность вирусоносительства и размер клинической группы пациентов с тяжёлым течением COVID-19, где смертельные случаи составили слишком малую долю для проведения статистического анализа по критериям осуществлённых ранее исследований.

Следует отдельно отметить, что в исследовании не были учтены дозы применявшихся психотропных средств. Анализ доз препаратов не проводили в силу сложности их учёта при постепенном наращивании дозировки. Кроме того, дополнительный учёт дозы существенно усложняет статистические алгоритмы анализа в ситуации, когда динамика инфекционного процесса зависит от большого числа иных социально-демографиче-

ских и клинических переменных. В свою очередь, компетентность врачей психиатрического стационара позволяет допустить, что вариабельность доз психотропных препаратов была обоснована критериями переносимости и эффективности. Таким образом, учёт дозы целесообразно проводить с поправкой на скорость индивидуального метаболизма лекарственных средств у пациента, что выходило за рамки доступного для анализа материала исследования.

Заключение

Необходимость длительного приёма пациентами с двойным диагнозом психического расстройства и COVID-19 поддерживающей психотропной терапии может быть связана с дополнительными клиническими возможностями по оптимизации ведения инфекционного заболевания. Применение тимоаналептической терапии в периоды подъема заболеваемости, предшествующие вероятному инфицированию пациента SARS-CoV-2, может рассматриваться как протективный фактор в случае заболевания COVID-19. Не получено подтверждений неблагоприятного влияния антипсихотиков на длительность и тяжесть течения COVID-19. Однако, при назначении любой психотропной те-

рапии пациентам с умственной отсталостью важно учитывать баланс ожидаемых пользы и риска, поскольку отсутствие психофармакологической терапии на фоне активно протекающего воспалительного процесса у этой группы пациентов связано со снижением риска тяжёлого течения COVID-19. Таким образом, использование психофармакологических средств (антидепрессантов и антипсихотиков) для смягчения и профилактики нежелательных дистрессовых реакций по типу экзакербаций расстройства в экстраординарных условиях пандемии для группы лиц, страдающих психическими расстройствами, за исключением случаев наличия умственной отсталости, является безопасным с точки зрения рисков неблагоприятного течения COVID-19. Необходимы дальнейшие исследования эффектов FIASMA-активных психофармакологических средств на материале более крупных и нозологически однородных выборок, в том числе с учётом доз препаратов. При этом индекс тромбоцитарно-лимфоцитарного соотношения PLR и уровень С-реактивного белка могут эффективно использоваться в качестве маркеров системного воспаления у пациентов с двойным диагнозом психического расстройства и COVID-19.

Литература / References

1. Мосолов С.Н., Малин Д.И., Цукарзи Э.Э., Костюкова Е.Г. Особенности психофармакотерапии пациентов с коронавирусной инфекцией (COVID-19). Современная терапия психических расстройств. 2020;(2):34-39. Mosolov SN, Malin DI, Tsukarzi EE, Kostyukova EG. Drug Therapy for Patients with Mental Disorders Who Have a Coronavirus Infection (COVID-19). *Sovremennaya terapiya psichicheskikh rasstrojstv*. 2020;(2):34-39. (InRuss.). <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2020.18.69.001>
2. Мосолов С.Н., Федорова Е.Ю. Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний при биполярном расстройстве. Биологические факторы и терапия. *Терапевтический архив*. 2022;94(4):579-583. Mosolov SN, Fedorova EYu. The risk of developing cardiovascular disease in bipolar disorder. *biological factors and therapy. Terapevticheskii arkhiv*. 2022;94(4):579-583. (InRuss.). <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.04.201455>.
3. Незнанов Н.Г., Сорокин М.Ю., Скрипов В.С., Есина К.М. Эпидемиология психических расстройств как маркер психиатрических факторов пандемии COVID-19. *Российский психиатрический журнал*. 2023;(1):4-13. Neznanov NG, Sorokin MY, Skripov VS, Esina KM. Epidemiology of mental disorders as a marker of psychiatric factors of the COVID-19 pandemic. *Rossiiskii psichiatricheskii zhurnal*. 2023;(1):4-13. (InRuss.).
4. Сорокин М.Ю. Аффективные и когнитивные симптомы у перенесших COVID-19 пациентов: организационные выводы об оказании психиатрической помощи в периоды пандемии и по её окончании. *Бюллетень медицинской науки*. 2022;(3):117-127. Sorokin MYu. Affective and cognitive symptoms in COVID-19 survivors: Implications for organization of Psychiatric Services in the post pandemic and within pandemic period. *Byulleten' medicinskoj nauki*. 2022;(3):117-127. (InRuss.). https://doi.org/10.31684/25418475_2022_3_117.
5. Сорокин М.Ю., Лутова Н.Б., Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г., Касьянов Е.Д., Рукавишников Г.В. и др. Структура тревожных переживаний и стресс как факторы готовности к вакцинации против коронавирусной инфекции. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2021;55(2):52-61. Sorokin MYu, Lutova NB, Mazo GE, Neznanov NG, Kasyanov ED, Rukavishnikov GV et al. Structure of anxiety and stress as factors of COVID-19 vaccine acceptance. *Obozrenie psichiatrii i medicinskoj psichologii imeni V.M. Bekhtereva*. 2021;55(2):52-61. (InRuss.). <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2021-55-2-52-61>. (In Russ.)
6. Сулиман Л., Элвасефи М., Фарраг Н.С., Таваб Х.А., Абделвахаб Х.В. Сравнение показателей соотношений тромбоциты / лимфоциты и нейтрофилы / лимфоциты в качестве предикторов исхода COVID-19. *Пульмонология*. 2022;32(6):849-853. Suliman L, Elwasefy M, Farrag NS, Tawab HA, Abdelwahab HW. The platelet-to-lymphocyte ra-

- tio versus neutrophil-to-lymphocyte ratio in prediction of covid-19 outcome. *Pul'monologiya*. 2022;32(6):849–53. (InRuss.). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-6-849-853>.
7. Bhatt S, Dhar AK, Samanta MK, Suttee A. Effects of current psychotropic drugs on inflammation and immune system. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2023;407–434. https://doi.org/10.1007/978-981-19-7376-5_18
 8. Bramante CT, Huling JD, Tignanelli CJ, Buse JB, Liebovitz DM, Nicklas JM, et al. Randomized trial of metformin, ivermectin, and fluvoxamine for covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2022;387(7):599–610. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2201662>
 9. Correll CU, Solmi M, Croatto G, Schneider LK, Rohani-Montez SC, Fairley L, et al. Mortality in people with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of relative risk and aggravating or attenuating factors. *World Psychiatry*. 2022;21(2):248–71. <https://doi.org/10.1002/wps.20994>.
 10. Hoertel N, Rezaei K, Sánchez-Rico M, Delgado-Álvarez A, Kornhuber J, Gulbins E, et al. Medications modulating the acid sphingomyelinase/ceramide system and 28-day mortality among patients with SARS-COV-2: An observational study. *Pharmaceuticals*. 2023;16(8):1107. <https://doi.org/10.3390/ph16081107>
 11. Hoertel N, Sánchez-Rico M, Gulbins E, Kornhuber J, Carpinteiro A, Abellán M, et al. Association between FIASMA psychotropic medications and reduced risk of intubation or death in individuals with psychiatric disorders hospitalized for severe COVID-19: An observational multicenter study. *Translational Psychiatry*. 2022;12(1). <https://doi.org/10.1038/s41398-022-01804-5>
 12. Hoertel N, Sánchez-Rico M, de la Muela P, Abellán M, Blanco C, Leboyer M, et al. Risk of death in individuals hospitalized for covid-19 with and without psychiatric disorders: An observational multicenter study in France. *Biological Psychiatry Global Open Science*. 2023;3(1):56–67. <https://doi.org/10.1016/j.bpsgos.2021.12.007>
 13. Højlund M, Støvring H, Andersen K, Correll CU, Hallas J. Impact of low-dose quetiapine-use on glycosylated hemoglobin, triglyceride and Cholesterol Levels. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2022;147(1):105–16. <https://doi.org/10.1111/acps.13515>
 14. Maiese A, Manetti AC, Bosetti C, Del Duca F, La Russa R, Frati P, et al. SARS-Cov-2 and the brain: A review of the current knowledge on neuropathology in Covid-19. *Brain Pathology*. 2021;31(6). <https://doi.org/10.1111/bpa.13013>
 15. Mueller JK, Riederer P, Müller WE. Neuropsychiatric drugs against covid-19: What is the clinical evidence? *Pharmacopsychiatry*. 2022;55(01):7–15. <https://doi.org/10.1055/a-1717-238115>.
 16. Reis G, dos Santos Moreira-Silva EA, Silva DC, Thabane L, Milagres AC, Ferreira TS, et al. Effect of early treatment with fluvoxamine on risk of emergency care and hospitalisation among patients with covid-19: The together randomised, platform clinical trial. *The Lancet Global Health*. 2022;10(1):e42–e51. [https://doi.org/10.1016/s2214-109x\(21\)00448-4](https://doi.org/10.1016/s2214-109x(21)00448-4)
 17. Rukavishnikov G, Leonova L, Kasyanov E, Leonov V, Neznanov N, Mazo G. Antimicrobial activity of antidepressants on normal gut microbiota: Results of the in vitro study. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. 2023;17. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2023.1132127>
 18. Sánchez-Rico M, Edán-Sánchez A, Olfson M, Alvarado JM, Airagnes G, Rezaei K, et al. Antipsychotic use and 28-day mortality in patients hospitalized with COVID-19: A Multicenter Observational Retrospective Study. *European Neuropsychopharmacology*. 2023;75:93–104. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2023.06.005>
 19. Sánchez-Rico M, Rezaei K, Delgado-Álvarez A, Limosin F, Hoertel N, Alvarado JM. Comorbidity patterns and mortality among hospitalized patients with psychiatric disorders and COVID-19. *Brazilian Journal of Psychiatry*. 2023;45(4). <https://doi.org/10.47626/1516-4446-2023-3076>
 20. Sorokin MY, Kasyanov ED, Rukavishnikov GV, Khobeysh MA, Makarevich OV, Neznanov NG, et al. Determinants of stress levels and behavioral reactions in individuals with affective or anxiety disorders during the COVID-19 pandemic in Russia. *Frontiers in Sociology*. 2022;7. <https://doi.org/10.3389/fsoc.2022.870421>
 21. Taipale H, Tanskanen A, Mehtälä J, Vattulainen P, Correll CU, Tiihonen J. 20-year follow-up study of physical morbidity and mortality in relationship to antipsychotic treatment in a nationwide cohort of 62,250 patients with schizophrenia (FIN20). *World Psychiatry*. 2020;19(1):61–68. <https://doi.org/10.1002/wps.20699>

Сведения об авторах

Незнанов Николай Григорьевич — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М.Бехтерева» Минздрава России; заведующий кафедрой психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: spbinst@bektterev.ru

Лиманкин Олег Васильевич — д.м.н., заслуженный работник здравоохранения РФ, главный врач Санкт-Петербургской психиатрической больницы № 1 им. П.П. Кащенко; профессор кафедры психо-

терапии, медицинской психологии и сексологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: limankin@mail.ru

Шабельник Антон Вадимович — ординатор отделения интегративной фармако-психотерапии психических расстройств ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: dr.shabelnik.psy@mail.ru

Азарова Лариса Альбертовна — заместитель главного врача Санкт-Петербургской психиатрической больницы №1 им. П.П. Кащенко, Санкт-Петербург, Россия. E-mail:azarova812@me.com

Лутова Наталья Борисовна — д.м.н., руководитель отделения интегративной фармако-психотерапии психических расстройств ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: lutova@mail.ru

Бочарова Мария Олеговна — к.м.н., младший научный сотрудник отделения интегративной фармако-психотерапии психических расстройств ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России; научный сотрудник отдела психиатрии пожилого возраста, Королевский колледж Лондона, Лондон, Великобритания. E-mail: mariia.bocharova@kcl.ac.uk

Сорокин Михаил Юрьевич — к.м.н., старший научный сотрудник отделения интегративной фармако-психотерапии психических расстройств, учёный секретарь ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: m.sorokin@list.ru

Поступила 06.09.2023

Received 06.09.2023

Принята в печать 05.03.2024

Accepted 05.03.2024

Дата публикации 24.06.2024

Date of publication 24.06.2024