

## ДИНАМИКА КОНЦЕНТРАЦИИ МОЗГОВОГО НЕЙРОТРОФИЧЕСКОГО ФАКТОРА В ПРОЦЕССЕ ТЕРАПИИ ПСИХИЧЕСКОЙ СПУТАННОСТИ ТИАПРИДОМ

Л. Круглов<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, профессор,  
М. Кумов<sup>2</sup>,  
Н. Молодцова<sup>2</sup>,  
И. Голощапова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский научно-исследовательский  
психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева,  
Санкт-Петербургский государственный университет

<sup>2</sup>Санкт-Петербургская психиатрическая больница №1  
им. П.П. Кащенко

E-mail: levsavkrug@gmail.com

*Сравниваются клинические результаты применения тиаприда и кветиапина у больных с психической спутанностью и динамика концентрации мозгового нейротрофического фактора (BDNF) на фоне указанной терапии. Динамика концентрации BDNF характеризовалась ее снижением при сходных клинических результатах терапии. Приводятся возможные объяснения этого, делается вывод о сходстве результативности и безопасности применения тиаприда и атипичного антипсихотика в аспекте потенциального влияния на процессы, контролируемые BDNF.*

**Ключевые слова:** психиатрия, мозговой нейротрофический фактор, деменция, психическая спутанность, тиаприд.

Увеличение продолжительности жизни и рост доли пожилых людей среди населения способствуют повышению значимости связанных с этим медико-социальных проблем. В частности, существенно возрастает актуальность проблемы когнитивных нарушений. Даже обычное старение сопровождается негативными тенденциями такого рода; тем более это относится к случаям развития разных по этиологии и степени выраженности расстройств внимания, памяти, интеллекта и снижения качественных характеристик мышления. При значительной глубине подобных нарушений, достигающей степени деменции, снижается уровень социального функционирования, способности к самообслуживанию. Очевидно, что в последнем случае возникает необходимость повседневной помощи пациентам, что, в свою очередь, влечет за собой бремя тяжелой нагрузки на их близких и составляет весомую статью общественных расходов.

Собственно когнитивные нарушения сами по себе не становятся в большинстве случаев причиной госпитализации в психиатрический стационар, однако именно при этих нарушениях, а иногда — и в непосредственной клинической связи с ними развиваются некоторые формы психопатологических и поведенческих расстройств, характерные для пожилых.

Психопатологические расстройства дополняют неблагоприятные факторы деменции в позднем возрасте, затрудняют

уход за пациентами, снижают перспективы их жизни без институционализации, а лечение в подобных случаях сопряжено с трудностями, обусловленными, в частности, известной резистентностью к терапии психопатологической симптоматики, что во многом обусловлено органическими изменениями головного мозга.

К подобным нарушениям относятся и состояния психической спутанности. Повышенный риск их возникновения у пациентов со значительно выраженными когнитивными нарушениями во многом предопределяется способствующими этому клиническими механизмами. Дело в том, что само развитие психической спутанности в старости наряду с нередко присутствующими экзогенными факторами обусловлено и возникновением дезориентировки вследствие ухудшения памяти преимущественно на текущую информацию (амнестическая дезориентировка).

Представления о взаимосвязи психической спутанности с когнитивным снижением соответствуют и общей характеристике нейрохимических изменений при этих расстройствах. В частности, известно, что они обусловлены сочетанием типичной для деменций холинергической блокады с активизацией допаминовой нейромедиации [1].

До сих пор дискутируется оптимальный выбор лечения состояний психической спутанности [2, 3]; так, постоянно обсуждаются возможности снижения риска побочных эффектов психофармакотерапии при сохранении эффективности лечения.

Актуален вопрос об оптимальных вариантах терапии состояний острой спутанности. Применения только препаратов общесоматического, вазоактивного и нейрометаболического действия в этих случаях часто недостаточно, и возникает необходимость выбора рациональной психотропной терапии, прежде всего — для купирования явлений двигательного беспорядка. В последние годы поиск соответствующих медикаментозных средств ведется главным образом в группе атипичных антипсихотиков. Но и из препаратов, скорее относимых к традиционным нейролептикам, можно выбрать средства с благоприятным профилем переносимости и безопасности. Очевидна значимость этого подхода, если учесть преклонный возраст пациентов, органическую недостаточность центральной нервной системы и, как правило, наличие сосудистой отягощенности. Эти факторы обуславливают повышенный риск побочных эффектов, который необходимо учитывать при лечении пациентов с психической спутанностью.

Оптимизация подходов к оказанию помощи подобным больным в конечном счете неизбежно затрагивает клинико-патогенетические аспекты. Поэтому углубление представлений о существенных в данном случае нейрохимических взаимосвязях и возможностях их изменений при разных вариантах лечения — важное направление изучения деменций позднего возраста, в том числе сопровождающихся поведенческими и психопатологическими симптомами. Значительно повысилось, в частности, внимание исследователей к мозговому нейротрофическому фактору (BDNF). Это обусловлено, с одной стороны, возможностью определения его концентрации в крови при достаточной информативности этого фактора в церебральном аспекте с учетом хорошего прохождения BDNF через гематоэнцефалический барьер. С другой стороны, получен ряд данных, указывающих на вполне определенные тенденции динамики его концентрации при нейродегенеративных заболеваниях, а также при депрессии на фоне эффективной терапии [4, 5], из чего

делается вывод о возможной патогенетической роли BDNF при нервно-психических отклонениях, особенно при расстройствах позднего периода жизни, для которого даже при нормальном старении характерно снижение концентрации BDNF [6, 7].

Между тем анализ динамики концентрации BDNF в процессе терапии пациентов с подобной симптоматикой пока не становился предметом специальных исследований. В частности, не изучалась динамика BDNF на фоне терапии препаратами (например, тиапридом), продемонстрировавшими эффективность, переносимость и безопасность при лечении острых проявлений психической спутанности [8]. Мы поставили перед собой цель провести подобный анализ, в том числе — в сравнении с аналогичными данными, полученными при использовании атипичного антипсихотика.

В геронтопсихиатрических отделениях Санкт-Петербургской психиатрической больницы №1 им. П.П. Кашенко наблюдали 28 пациентов с церебрально-органической патологией позднего возраста (болезнь Альцгеймера, цереброваскулярные нарушения). Средний возраст больных — 77,3±4,7 года. Согласно избранным критериям включения в исследование, эти пациенты страдали когнитивными нарушениями; кроме того, с применением международной методики САМ (Confusion Assessment Method) у них был установлен делирий (рубрика F05 по классификации МКБ-10). В исследование не включали пациентов с резко выраженными соматоневрологическими нарушениями, способными повлиять на результаты биохимических анализов.

Изученные пациенты были подобраны, исходя из попарной эквивалентности по основным клинико-статистическим параметрам, и составили 2 группы по 14 человек, в одной из которых терапия спутанности с достижением по крайней мере незначительного улучшения состояния проводилась преимущественно тиапридом (100–200 мг/сут), а в другой — кветиапином (25–75 мг/сут). Указанное лечение сочеталось с антидементивной и нейрометаболической терапией. При наличии цереброваскулярных показаний назначались также вазоактивные средства (винпоцетин, пентоксифиллин).

В ходе исследования применялись шкалы MMSE, CDR и CGI. Характер органического поражения головного мозга верифицировался по данным магнитно-резонансной или компьютерной томографии, а также результатам консультативного осмотра невролога. Концентрацию BDNF в крови определяли с использованием набора реактивов Quantikine ELISA фирмы R&D Systems и иммуноферментного анализатора фирмы I Mac. Все больные прошли также стандартное для психиатрических стационаров лабораторно-инструментальное обследование, включая биохимический анализ крови.

У 50,0% включенных в исследование пациентов имелись когнитивные нарушения, достигавшие по шкале CDR степени тяжелой деменции, у 28,6% — умеренной, а у 21,4% — мягкой (включая предементный этап когнитивного снижения).

Лабораторные показатели и клинические результаты лечения оценивали на этапе включения пациентов в исследование и через 21 день систематической терапии.

В процессе математико-статистической обработки полученных данных было установлено несоответствие изученной выборки нормальному распределению, в связи с чем дальнейший сравнительный анализ проведен с определени-

ем медианы (Me) и квартилей ( $Q_1$ ,  $Q_3$ ), а также с использованием непараметрических критериев Фишера (F) и Манна–Уитни (U).

У 8 (57,1%) пациентов 1-й группы (получавших тиаприд) на завершающем этапе стационарного лечения наблюдалось существенное улучшение состояния по шкале CGI; проявления ажитации или двигательного беспокойства были полностью устранены; дезориентировка затрагивала только показатели времени и носила дисмнестический характер. У остальных 6 (42,9%) человек улучшение было незначительным и характеризовалось главным образом урежением эпизодов дезориентировки, прекращением явлений ажитации при сохранении элементов повышенной суетливости.

Во 2-й группе (использовался кветиапин) существенное улучшение состояния отмечено у 7 (50,0%) больных; у остальных наблюдалась лишь незначительная положительная динамика.

Статистически значимых различий между указанными распределениями терапевтического эффекта по критерию F не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Концентрация BDNF к началу терапии и ее изменения на фоне лечения представлены в табл. 1, из данных которой следует, что на фоне лечения концентрация BDNF статистически значимо снизилась у больных, получавших как тиаприд, так и кветиапин.

Учитывая данные об определенной роли воспалительного процесса в развитии психической спутанности [9], у изученных больных был проведен также анализ динамики показателей C-реактивного белка (СРБ) в процессе терапии (табл. 2). Установлено, что в начале и конце терапии уровни СРБ у обследованных не различались, а в динамике ее проведения обоими препаратами происходило их снижение.

Приведенные данные показывают, что в отличие от некоторых других психопатологических нарушений, прежде всего – депрессии, при которых отмечен рост концентрации BDNF в процессе терапии [10], при состояниях психической спутанности может наблюдаться обратная динамика. При этом это касается ситуаций, когда результаты лечения в целом характеризуются положительными сдвигами (по крайней мере – на уровне незначительных изменений по шкале CGI), которых и можно было ожидать в ситуации достаточно тяжелой церебрально-органической патологии.

Снижение уровня СРБ в процессе терапии острых проявлений психической спутанности представляется вполне закономерным в контексте возможной роли воспалительных процессов в их возникновении, что отмечалось выше. Сама структура рассматриваемых состояний наиболее близка к тем вариантам психопатологии, в основе которых может лежать воспаление. При этом, конечно, следует иметь в виду, что уровень СРБ – важный, но не единственный показатель наличия и напряженности изменений воспалительного характера, и то, что подобные изменения находятся в сложной взаимосвязи с компонентами окислительного стресса и нейротрофинами.

Так, в литературе отмечается, что активизация свободнорадикальных механизмов с развитием окислительного стресса – одно из патогенетических звеньев воспалительных

Таблица 1

## Концентрация BDNF к началу курса лечения и на этапе его завершения; нг/мл

Больные	К началу лечения, Me [ $Q_1$ ; $Q_3$ ]	К концу лечения, Me [ $Q_1$ ; $Q_3$ ]
Получавшие тиаприд	27,8 [24,2; 31,5]	19,5 [16,7; 21,0]**
Получавшие кветиапин	26,4 [24,9; 29,8]	20,3 [18,4; 23,2]**

**Примечание.** В сравнении с началом лечения: \* –  $U=167,7$ ; \*\* –  $U=159,4$ ; здесь и в табл. 2: в обоих случаях –  $p < 0,05$ .

Таблица 2

## Анализ динамики показателей СРБ в процессе терапии; мг/л

Больные	К началу лечения, Me [ $Q_1$ ; $Q_3$ ]	К концу лечения, Me [ $Q_1$ ; $Q_3$ ]
Получавшие тиаприд	12,5 [11,3; 13,7]	7,8 [7,0; 9,6]*
Получавшие кветиапин	11,2 [9,9; 12,1]	8,6 [8,0; 9,1]**

**Примечание.** В сравнении с началом лечения: \* –  $U=165,3$ ; \*\* –  $U=162,9$ .

процессов любого генеза, а также поражений центральной нервной системы [11]. Нейродегенеративные заболевания и просто старение, включая соответствующие изменения головного мозга, также протекают с картиной доминирования прооксидантной системы [12], причем истощение запасов BDNF как раз может характеризовать оксидативный стресс, поскольку BDNF играет защитную роль при этом состоянии [13].

Наряду с изложенным полученные данные представляют интерес в контексте возможного влияния антипсихотической терапии на уровень BDNF. В эксперименте установлено его снижение в процессе применения соответствующих препаратов (в большей степени это касалось традиционных нейролептиков) [14]. Более того, оказалось, что переход с последних на атипичные антипсихотики обеспечивает тенденцию к восстановлению уровня BDNF. Исследования в клинике также выявили относительную стабильность рассматриваемого показателя при лечении атипичными препаратами данного ряда [15].

Результаты настоящей работы показали известное соответствие динамики концентрации BDNF в процессе терапии тиапридом (формально относящимся к традиционным нейролептикам) таковой при лечении достаточно широко используемым атипичным антипсихотиком кветиапином, что можно рассматривать как аргумент в пользу благоприятного профиля переносимости и безопасности тиаприда.

На фоне терапии тиапридом состояний психической спутанности при церебрально-органической патологии позднего возраста имеет место снижение уровня BDNF, что может объясняться сложными нейробиохимическими взаимодействиями, обусловленными, в частности, редуцирующей воспалительных процессов, активизируемых при явлениях спутанности. Эффективность и безопасность тиаприда в аспекте его потенциального влияния на BDNF-зависимые механизмы существенно не уступают таковым у атипичного антипсихотика кветиапина.

## Литература

- Hsieh T., Fong T., Marcantonio E. et al. Cholinergic deficiency hypothesis in delirium: a synthesis of current evidence // J. Gerontol. Biol. Med. Sci. – 2008; 63 (7): 764–72.

2. Campbell N., Boustani M., Ayub A. et al. Pharmacological management of delirium in hospitalized adults--a systematic evidence review // J. Gen. Intern. Med. – 2009; 24 (7): 848–53.
3. Fong T., Tulebaev S., Inouye S. Delirium in elderly adults: diagnosis, prevention and treatment // Nat. Rev. Neurol. – 2009; 5 (4): 210–20.
4. Diniz B., Reynolds C., Begley M. et al. Brain-derived neurotrophic factor levels in late-life depression and co-morbid mild cognitive impairment: a longitudinal study // J. Psychiatr. Res. – 2014; 49 (2): 96–101.
5. Platenik J., Fisar Z., Buchal R. et al. GSK3B, CREB, and BDNF in peripheral blood of patients with Alzheimer's disease and depression // Progress in neuropsychopharmacol. biol. psychiat. – 2014; 50 (3): 83–93.
6. Budni J., Bellettini-Santos T., Francielle M. et al. The involvement of BDNF, NGF and GDNF in aging and Alzheimer's disease // Aging Dis. – 2015; 5 (6): 331–41.
7. Passaro A., Nora E., Morieri M. et al. Brain-derived neurotrophic factor plasma levels: relationship with dementia and diabetes in the elderly population // J. Gerontol. Biol. Sci. Med. Sci. – 2015; 70 (3): 294–302.
8. Круглов Л.С., Беленцова Т.М., Беленцова В.С. Применение препарата тиаприд при состояниях острой психической спутанности в позднем возрасте // Рос. психиат. журн. – 2012; 4: 53–7.
9. Ha'la M. Pathophysiology of postoperative delirium: systemic inflammation as a response to surgical trauma causes diffuse microcirculatory impairment // Med. Hypotheses. – 2007; 68 (1): 194–6.
10. Post R. The role of BDNF in bipolar and unipolar disorder: clinical and theoretical implications // J. Psychiatr. Res. – 2007; 41: 979–90.
11. Дубинина Е.Е., Щедрина Л.Е. Окислительный стресс: общие понятия об активных формах кислорода и компонентах антиоксидантной системы. Окислительный стресс в психиатрии и неврологии / СПб: 2016; с. 15–58.
12. Liochev S. Reactive oxygen species and the free radical theory of aging // Free Radical Biology and Medicine. – 2013; 60: 1–4.
13. Hacıoglu G., Senturk A., Ince I. et al. Assessment of oxidative stress parameters of brain-derived neurotrophic factor heterozygous mice in acute stress model // Iranian J. Basic Med. Sci. – 2016; 19 (4): 388–93.
14. Anikumar P., Alvin T., Sahebarao M. Differential effects of long-term treatment with typical and atypical antipsychotics on NGF and BDNF levels in rat striatum and hippocampus // Schizophrenia Research. – 2006; 82 (1): 95–106.
15. Chen C., Huang T. Effects of antipsychotics on the serum BDNF levels in schizophrenia // Psychiatry Res. – 2011; 189 (3): 327–30.

## **THE TIME COURSE OF CHANGES IN THE CONCENTRATION OF BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR DURING THIAPRIDE THERAPY FOR MENTAL CONFUSION**

*Professor L. Kruglov<sup>1</sup>, MD; M. Kumov<sup>2</sup>; N. Molodtsova<sup>2</sup>; I. Goloshchapov<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>V.M. Bekhterev Saint Petersburg Psychoneurology Research Institute University*

*<sup>2</sup>P.P. Kashchenko Saint Petersburg Mental Hospital One*

*The paper considers the clinical results of using thiapride and quetiapine in patients with mental confusion and the time course of changes in the concentration of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) during the above treatment. The changes in the BDNF concentration were characterized by its reduction with the similar clinical results of therapy. There are possible explanations for this and a conclusion about the similarity of the effectiveness and safety of using thiapride and the atypical antipsychotic in the aspect of their potential effects on the processes controlled by BDNF.*

**Key words:** psychiatry, brain-derived neurotrophic factor, dementia, mental confusion, thiapride.