

Шизофрения и токсоплазмоз: ассоциация с кататоническими симптомами

Schizophrenia and toxoplasmosis: association with catatonic symptoms

doi: 10.17650/2712-7672-2020-1-1-22-29

Оригинальное исследование

Dmitry Romanov^{1,2}, Alexey Brazhnikov¹,
Denis Andreyuk^{3,4}, Natalia Zakharova³,
Lidia Bravve³, Vasilisa Kovaleva⁵,
Evgenia Abbazova⁵, Dmitry Goncharov⁵,
Irina Titova⁵, Elvira Domonova⁵, George Kostyuk³

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
(Sechenov University)

² Mental Health Research Center, Moscow, Russia

³ Mental-health clinic No. 1 named after N.A. Alexeev,
Moscow, Russia

⁴ M.V. Lomonosov Moscow State University, Faculty
of Economics

⁵ N.F. Gamaleya Federal Research Center for Epidemiology
and Microbiology, Ministry of Health of Russia

Дмитрий Романов^{1,2}, Алексей Бражников¹,
Денис Андреюк^{3,4}, Наталья Захарова³,
Лидия Бравве³, Василиса Ковалева⁵, Евгения
Аббазова⁵, Дмитрий Гончаров⁵, Ирина Титова⁵,
Эльвира Домонова⁵, Георгий Костюк³

¹ Первый Московский государственный медицинский
университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский
Университет)

² Научный центр психического здоровья, Москва, Россия

³ Психиатрическая клиническая больница № 1
им. Н.А. Алексеева, Москва, Россия

⁴ Московский государственный университет
им. М.В. Ломоносова, Экономический факультет

⁵ Национальный исследовательский центр эпидемиологии
и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России

ABSTRACT

INTRODUCTION: The association between schizophrenia and toxoplasmosis has been demonstrated in a number of studies: the prevalence of schizophrenia is significantly higher in toxoplasmosis positive subjects than in those with *T.gondii* negative status. However, the clinical significance of this association remains poorly understood.

OBJECTIVES: To identify clinical phenomena that are typical for toxoplasmosis-associated (*T.gondii* seropositive) schizophrenia compared to Toxoplasma-seronegative schizophrenia.

METHODS: A retrospective database analysis of serum samples from 105 inpatients with schizophrenia (ICD-10 code: F20; including 55 male patients; mean age of 27.4 ± 6.4 years) was carried out. The clinical examination involved a structured interview including ICD-10 and E. Bleuler's criteria for schizophrenia and psychometric tests (Positive and Negative Scales of PANSS). Serum antibodies (IgG) to *T.gondii* were identified using ELISA. The statistical significance of any differences were evaluated using the non-parametric Mann-Whitney (U) and χ^2 tests.

RESULTS: The proportion of seropositive patients in the sample was 16.2 %. Comparing schizophrenia patients, who were seropositive or seronegative for toxoplasmosis, there were no statistically significant differences for the mean total PANSS score, mean PANSS-P, PANSS-N or PANSS-G scores. For the majority of PANSS items, differences were also statistically insignificant, except for G5 and G6 – mannerism and posturing. Seropositive patients had a higher score for this item than seronegative patients: 3.5 versus 2.1 points (U=389.5; $p=0.001$). Depression, on the contrary, was less pronounced in seropositive than seronegative patients: 1.4 versus 2.4 points (U=509.5; $p=0.023$). In addition, in seropositive patients,

the frequency of symptoms such as mutism according to ICD-10 criteria for schizophrenia was significantly higher (23.5% versus 3.4%, $\chi^2=9.27$, $p=0.013$), and the whole group of catatonic symptoms according to the E. Bleuler's criteria for schizophrenia was higher (52.9% versus 28.4%, $\chi^2=3.916$, $p=0.048$).

CONCLUSION: The association between a positive toxoplasmosis status in patients with schizophrenia and catatonic symptoms has been revealed for the first time and should be verified in larger studies.

АННОТАЦИЯ

ВВЕДЕНИЕ: Ассоциация шизофрении и токсоплазмоза верифицирована в ряде исследований: среди инфицированных шанс диагностики шизофрении статистически значимо выше, чем при отрицательном статусе по *T.gondii*. При этом клиническая значимость такой связи сих пор недостаточно определена.

ЦЕЛИ: Выявление клинических феноменов, свойственных ассоциированной с токсоплазмозом (сероположительной) шизофрении, в сопоставлении с сероотрицательной шизофренией.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ: Ретроспективно проанализирована база данных, составленная на основе коллекции образцов сыворотки крови 105 госпитализированных больных шизофренией (F20 по МКБ-10; 55 мужчин, средний возраст $27,4 \pm 6,4$ года). Клиническое обследование осуществляли с применением структурированного интервью, включавшего критерии МКБ-10 и Э. Блейлера для шизофрении, а также психометрически — с использованием шкалы положительных и отрицательных симптомов шизофрении (PANSS). В сыворотке крови методом иммуноферментного анализа определяли антитела класса IgG к *T.gondii*. Статистическую значимость различий определяли с помощью непараметрических критериев Манна-Уитни (U) и χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ: Доля сероположительных пациентов в выборке исследования составила 16,2%. При сопоставлении сероположительных и сероотрицательных больных шизофренией не было обнаружено статистически значимых различий по среднему суммарному баллу шкалы PANSS и по подшкалам PANSS-P, PANSS-N, PANSS-G. По подавляющему большинству пунктов PANSS различия также оказались статистически недостоверны, за исключением пунктов G5 и G6 — манерность и поза (более высокий балл отмечен у сероположительных больных: 3,5 балла против 2,1 балла (U = 389,5; $p=0,001$)), а также депрессии, которая, напротив, была менее выражена у сероположительных пациентов — 1,4 балла против 2,4 балла (U = 509,5; $p = 0,023$). Кроме того, при сероположительной шизофрении оказалась статистически значимо выше частота обнаружения такого симптома из установленных в МКБ-10 для диагностики шизофрении симптомов, как мутизм (23,5% против 3,4%, $\chi^2 = 9,27$, $p=0,013$), а также всей группы кататонических симптомов по критериям шизофрении Э. Блейлера (52,9% против 28,4%, $\chi^2 = 3,916$, $p=0,048$).

ВЫВОДЫ: Данные об ассоциации положительного статуса по токсоплазмозу у больных шизофренией с кататоническими феноменами получены впервые и требуют репликации на более крупных выборках.

Keywords: schizophrenia; toxoplasmosis; *T.gondii*; catatonia; Positive and Negative Syndrome Scale; PANSS

Ключевые слова: шизофрения; токсоплазмоз; *T.gondii*; кататония; шкала позитивных и негативных синдромов; PANSS

ВВЕДЕНИЕ

Значимая ассоциация шизофрении и токсоплазмоза, вызываемого нейротропным патогеном *T.gondii*, верифицирована в ряде клинико-эпидемиологических исследований с обобщением результатов которых можно ознакомиться, например, в мета-анализе

J.Gutiérrez-Fernández и соавт. [1]. Согласно последнему, ассоциация позитивного статуса по *T.gondii* и шизофрении характеризуется высокой статистической значимостью, а отношение шансов (ОШ) составляет 2,50 (95% ДИ = 1,40–4,47), т.е. при инфицировании *T.gondii* шанс диагностики шизофрении в 2,5 раза

выше, нежели при негативном статусе по *T.gondii*. В целом в мета-анализах и некоторых крупных эпидемиологических исследованиях ОШ варьирует от 1,47 (95 % ДИ =1,03-2,09) [2] до 2,73 (95 % ДИ =2,10-3,60) [3, 4].

Данные о частоте инфицирования больных шизофренией (серопозитивных по IgG) также находятся в достаточно широком диапазоне: от 16,2 % до 46 % [5, 6].

По некоторым данным, в отечественной популяции больных шизофренией показатель распространённости инфицирования достигает 40 %: в выборке 62 из 155 больных шизофренией оказались серопозитивны по токсоплазмозу (IgG) против 39 из 152 здоровых испытуемых группы контроля (25 %) — отношение шансов 1,93 [7].

Клиническая значимость серопозитивного статуса по *T.gondii* при шизофрении до сих пор остаётся недостаточно определена, как и возможные корреляты на симптоматическом, синдромальном, дименсиональном уровне, а имеющиеся на этот счёт данные в значительной степени противоречивы.

Сопоставление больных шизофренией, серопозитивных по токсоплазмозу, с серонегативными осуществляется лишь в единичных исследованиях. Так, в публикации F. Dickerson и соавт. [5] в выборке 358 больных шизофренией серопозитивные пациенты отличались значимо от серонегативных только по гендерной принадлежности (чаще женский пол, $p=0,021$). При этом не было зарегистрировано значимых отличий по возрасту, расовой принадлежности, уровню образования, возрасту дебюта и длительности шизофрении, а также по суммарному баллу шкал PANSS и RBANS, статусу курильщика, частоте диабета или приема антипсихотиков.

Согласно данным T. Çelik и соавт. [6] в выборке больных шизофренией (90 набл.) с серопозитивным статусом ассоциирован только континуальный (непрерывный) тип течения заболевания. Для таких параметров как критика к заболеванию или форма шизофрении по МКБ-10 (параноидная, недифференцированная, резидуальная, дезорганизованная, кататоническая) аналогичной связи не выявлено.

Нами обнаружено небольшое количество научных работ, в которых изложены результаты клинко-лабораторных ассоциаций токсоплазмоза при шизофрении с отдельными дименсиями психического заболевания. Так, в исследовании G. P. Amtinger и соавт. [8] установлено, что более высокий уровень IgG

к *T.gondii* в плазме значимо ассоциирован с большей тяжестью позитивной симптоматики по клинической шкале BPRS в группе больных с ультравысоким риском развития психоза (аттенуированные или кратковременные психотические симптомы).

По данным D. Holub и соавт. [9], инфицированные больные шизофренией статистически значимо отличались от серонегативных по тяжести симптомов ($p=0,032$), измерявшихся с помощью шкалы PANSS за счет позитивной субшкалы PANSS (PANSS-P), но не за счет субшкал негативной симптоматики (PANSS-N) и общей психопатологии (PANSS-G). При этом по данным авторов, у инфицированных мужчин шизофрения манифестировала приблизительно на год раньше по сравнению с неинфицированными, тогда как среди женщин — напротив, на три года позже. Кроме того, серопозитивные больные шизофренией находились в стационаре во время последней на момент исследования госпитализации в среднем на 33 дня дольше по сравнению с серонегативными ($p=0,003$).

В одном из крупнейших исследований ассоциации шизофрении и токсоплазмоза, включавшем 600 больных с первым эпизодом шизофрении [10], получены сопоставимые данные. При отсутствии значимых различий по таким параметрам как пол, возраст, уровень образования, длительность заболевания, возраст манифестации шизофрении, условия проживания (город, сельская местность), семейная отягощенность психическими заболеваниями, авторами было показано следующее. Больные шизофренией и хроническим токсоплазмозом отличались от серонегативных пациентов с эндогенным заболеванием значимо более высокими показателями подшкалы для позитивных симптомов (суммарный балл по PANSS-P — 20,8 против 19,4), а также для домена когнитивных симптомов (суммарный балл — 8,5 против 7,7) и домена психомоторного возбуждения (суммарный балл — 9,5 против 7,9), при этом — напротив, значимо более низким показателем по подшкале негативных симптомов (суммарный балл по PANSS-N — 16,4 против 17,8). При этом ни в одной из указанных публикаций не приводится анализ различий по отдельным пунктам шкалы PANSS либо симптомам шизофрении.

Соответственно, цель исследования — выявление клинических феноменов, свойственных ассоциированной с токсоплазмозом (серопозитивной) шизофрении в сопоставлении с серонегативной.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования. Предпринят ретроспективный анализ базы данных коллекции образцов сыворотки крови больных шизофренией. Пациенты включены базу данных в рамках исследовательских программ «Междисциплинарные подходы к изучению психического здоровья человека и общества», выполняющихся на базе ПКБ №1 им. Н.А. Алексеева с 2017 г. Работа получила одобрение независимого междисциплинарного комитета по этической экспертизе клинических исследований от 14 июля 2017 г. (протокол № 12). Коллекция образцов сыворотки крови больных шизофренией собрана в период с января 2019 по февраль 2020 гг.

Критерии включения: диагноз шизофрении F20 согласно критериям МКБ-10; возраст больных — более 18 лет; информированное согласие на участие в исследовании, в т.ч. на изучение биологических образцов (сыворотка крови).

Критерии не включения: органическая патология ЦНС (F0) по критериям МКБ-10; зависимость от ПАВ (F1) согласно критериям МКБ-10; аффективные психозы (F3) согласно критериям МКБ-10; аутоиммунные заболевания в стадии обострения, потенциально способные исказить результаты серологического исследования.

Клиническое обследование пациентов осуществлялось в первые дни госпитализации двумя врачами-психиатрами с применением единого структурированного интервью. Наряду с учетом социодемографических параметров и ряда клинических характеристик шизофрении проводилось детальное структурированное интервью, включающее критерии диагностики шизофрении МКБ-10 (важные для диагностики симптомы, один или более из которых наблюдаются на протяжении большей части эпизода длительностью один месяц или более), дополненные критериями E.Bleuler [11], а также — психометрической оценкой симптомов с помощью шкалы PANSS [12, 13].

Забор крови проводился однократно из кубитальной вены утром натощак в период с 8.00 до 8.30 в пробирки с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА), транспортировка в лабораторию осуществлялась в течение двух часов при соблюдении требований сохранности материала. Кровь центрифугировали при 750g в течение 15 мин. при 22°C и отбирали

плазму, которую затем использовали для анализа. Замороженные образцы хранились при температуре от –18 °C до –24 °C.

Методы серологического анализа. В сыворотках крови, взятых однократно, определяли антитела классов IgG к *T.gondii*, методом ИФА с помощью наборов «ТоксоплаСтрипG» (ТУ 9398-005-4037-1634-2008).

Методы статистического анализа. Различия количественных порядковых переменных (средних суммарных баллов PANSS, подшкал PANSS для позитивной, негативной симптоматики и общей психопатологии, а также отдельных пунктов PANSS) оценивались с помощью критерия Манн-Уитни (M-U). Непараметрический критерий хи-квадрат (χ^2) применяли для сравнения частот категориальных переменных (отдельных симптомов шизофрении согласно критериям МКБ-10 и критериям Э. Блейлера). Уровень статистической значимости различий принят за 0,05.

Характеристика выборки. В исследование включено 105 больных шизофренией (мужчины — 55, женщины — 50). Средний возраст — 27,4±6,4 лет, диапазон от 18 до 50 лет, медиана — 27 лет. Возраст продрома 19,1±7,4 лет, возраст манифестного приступа — 23,9±7,2 года. Длительность заболевания от начала продромальных явлений — 8,6±7,1 лет, от первого манифестного приступа — 3,7±4,6 лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Доля серопозитивных пациентов в выборке исследования составила 16,2% (17 из 105 наблюдений). При сопоставлении больных шизофренией серопозитивных и серонегативных по токсоплазмозу не было обнаружено статистически значимых различий по таким параметрам как средний суммарный балл PANSS, средние баллы по подшкалам PANSS-P, PANSS-N, PANSS-G, хотя имела место общая тенденция к более высокому среднему суммарному баллу для всех подшкал и суммарного балла PANSS среди больных, серопозитивных по токсоплазмозу (табл. 1).

По подавляющему большинству пунктов PANSS различия также оказались статистически недостоверны, за исключением двух пунктов шкалы общей психопатологии G5 и G6 (табл. 2). Речь идет о пункте «G5. Манерность и поза» (G5 Mannerisms and posturing), суммарный балл по которому у серопозитивных больных оказался статистически значимо выше — 3,5 баллов против 2,1 баллов ($p=0,002$),

Таблица 1. Результаты сопоставления параметров PANSS больных шизофренией в зависимости от серопозитивного (Ig+) или серонегативного (Ig-) статуса (M±SD)

Параметр	Ig+ (n=17)	Ig- (n=88)	U	p
Среднее значение суммарного балла по PANSS (Σ)	103,7±23,8	96,0±28,6	735,0	0,266
Среднее значение по субшкале позитивных симптомов PANSS-P	26,4±6,1	23,8±8,4	881,0	0,182
Среднее значение по субшкале негативных симптомов PANSS-N	28,2±9,4	24,9±9,8	837,5	0,262
Среднее значение по шкале общей психопатологии PANSS-G	49,3±11,7	47,0±13,2	739,5	0,525

и о пункте «G5. Депрессия» (G6 Depression), суммарный балл которого, напротив, у серопозитивных пациентов был статистически значимо ниже — 1,4 баллов против 2,4 ($p=0,025$).

Учитывая статистическую значимость различий по пункту G5 («Манерность и поза»), был предпринят дополнительный анализ клинических данных. Проанализированы различия между группами серопозитивных и серонегативных больных по категориальным признакам, также включающим описания двигательных феноменов, наблюдающихся при шизофрении, прежде всего, кататонических. В соответствии с критериями МКБ-10 при шизофрении с серопозитивным вариантом по токсоплазмозу статистически значимо чаще обнаруживали мутизм (23,5 % против 3,4 %, $\chi^2=9,27$, $p=0,013$), но не другие кататонические феномены, а по критериям Э. Блейлера (1911) статистически значимое различие установили для всей группы кататонических симптомов (52,9 % против 28,4 %, $\chi^2=3,916$, $p=0,048$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Установленная в настоящем исследовании доля серопозитивных пациентов в выборке больных шизофренией (16,2 %) совпадает с нижними значениями диапазона, приводимыми в литературе — 16,2 — 46 % [5, 10], хотя и значительно ниже полученного в одном из отечественных исследований, также выполненном на популяции больных шизофренией московского региона (40 %) [7]. Вероятно, отчасти это может быть связано с более молодым возрастом в выборке больных настоящего исследования (средний и медианный показатели возраста — 27 лет), многие из которых были обследованы по поводу первого психического эпизода.

Сравнение серопозитивных и серонегативных по токсоплазмозу больных шизофренией в нашем исследовании не позволило обнаружить статистически

значимых различий по среднему суммарному баллу PANSS, а также по средним баллам по подшкалам PANSS-P, PANSS-N, PANSS-G. В этом плане наши данные сопоставимы с результатами F. Dickerson и соавт. [5], также не установивших различий по суммарному баллу шкалы PANSS, и D. Holub и соавт. [9], в свою очередь не зафиксировавших различий по субшкалам негативной симптоматики (PANSS-N) и общей психопатологии (PANSS-G). Однако в исследовании D. Holub и соавт. [9], как и в публикации H.L. Wang и соавт. [10], в отличие от наших данных, среди серопозитивных по токсоплазмозу больных шизофренией определен значимо более высокий балл субшкалы позитивной симптоматики (PANSS-P). В нашем исследовании, хотя суммарные баллы по подшкале PANSS-P были выше среди серопозитивных больных, различия не достигали уровня статистической значимости. Кроме того, в работе H.L. Wang и соавт. [10] серопозитивные больные отличались значимо более низким показателем по подшкале негативных симптомов, чего не наблюдается ни в нашем исследовании, ни в работах других авторов [5,9].

При этом данных относительно отдельных пунктов PANSS, за счет которых, прежде всего, могут формироваться указанные выше различия, как и сведения об отдельных симптомах шизофрении, зарегистрированных другими методами, на момент подготовки настоящей публикации в доступной литературе нам обнаружить не удалось.

Зафиксированные в нашем исследовании статистически значимые различия по пункту G5 («Манерность и поза») указывают на большую выраженность у серопозитивных больных таких относимых к кататоническим моторных симптомов как неловкость, неестественность движений, дискоординация, причудливые и фиксированные позы, застывание, ритуалы и стереотипии, регистрировавшихся согласно инструкции к шкале PANSS на основании наблюдений врачом

Таблица 2. Сравнение средних баллов по пунктам PANSS в зависимости от серопозитивного (Ig+) или серонегативного (Ig-) статуса (M±SD)

Пункты шкалы	IgG+ (n=17), средний балл	IgG- (n=88), средний балл	U	P
P1.Бред	5,41±1,50	4,52±1,89	540,50	0,064
P2. Дезорганизация мышления	4,71±1,40	3,95±1,71	564,00	0,116
P3.Галлюцинаторное поведение	3,24±2,49	3,28±2,23	723,00	0,820
P4. Психомоторное возбуждение	3,12±1,76	2,75±1,67	655,00	0,403
P5.Грандиозность	2,53±1,55	2,45±1,81	704,50	0,683
P6.Подозрительность/преследование	4,59±1,23	4,11±1,38	583,50	0,160
P7.Враждебность	2,76±1,60	2,60±1,81	697,00	0,642
N1. Уплотненный аффект	4,06±1,68	3,63±1,67	651,00	0,386
N2. Эмоциональная отстраненность	4,29±1,40	3,60±1,52	549,00	0,087
N3. Снижение коммуникабельности	3,88±1,45	3,20±1,63	585,00	0,164
N4. Пассивная/апатическая социальная самоизоляция	3,94±1,68	3,84±1,60	721,50	0,813
N5. Нарушения абстрактного мышления	4,29±1,57	3,57±1,64	561,50	0,111
N6. Снижение спонтанности и речевой активности	3,71±1,72	3,50±1,71	694,50	0,637
N7. Стереотипность мышления	4,00±1,54	3,53±1,72	618,50	0,278
G1. Соматизация	2,06±1,56	1,90±1,40	695,00	0,601
G2. Тревога	3,18±1,24	3,28±1,38	674,50	0,507
G3. Чувство вины	1,53±1,33	1,66±1,29	691,00	0,513
G4. Напряженность	2,76±1,30	3,09±1,46	650,50	0,382
G5. Манерность и поза	3,53±1,74	2,11±1,68	389,50	0,001
G6. Депрессия	1,41±0,94	2,41±1,76	509,50	0,023
G7. Двигательная заторможенность	2,35±1,62	1,94±1,46	644,50	0,305
G8. Некооперативность	2,71±1,69	2,60±1,65	729,00	0,863
G9. Необычное содержание мышления	4,00±1,17	3,48±1,39	593,00	0,164
G10. Дезориентировка	1,88±1,17	1,65±1,05	671,50	0,434
G11. Нарушения внимания	4,18±1,63	3,61±1,64	593,00	0,191
G12. Нарушение суждений и критики	4,88±1,65	4,37±1,71	606,50	0,234
G13. Волевые нарушения	4,31±1,25	3,74±1,55	561,00	0,184
G14. Снижение контроля побуждений	2,88±1,69	2,91±1,71	745,50	0,982
G15. Аутизация	4,47±1,46	4,06±1,65	630,00	0,294
G16. Активная социальная изоляция	4,00±1,37	3,94±1,50	726,50	0,848

за поведением пациентов в ходе беседы (а также сведениях от персонала и родственников) [12,13]. Данные об ассоциации серопозитивного по токсоплазмозу статуса с кататоническими симптомами в нашем исследовании подкреплены результатами, согласно которым у серопозитивных больных статистически значимо чаще обнаруживался мутизма

(по критериям МКБ-10) и вся группы кататонических симптомов по критериям Э. Блейлера (1911).

В качестве рабочей гипотезы, объясняющей обнаруженную ассоциацию позитивного по токсоплазмозу статуса и кататонических феноменов при шизофрении, может быть высказано предположение о сопряженном с нейротропным эффектом инфекции мягком

неврологическом дефиците, способном имитировать и/или амплифицировать моторную шизофреническую симптоматику. Необходимо отметить, что такое предположение согласуется с современной концептуализацией кататонии в DSM-5 и МКБ-11 в качестве симптомокомплекса, наблюдающегося при широком круге заболеваний, как шизофренического спектра, так и при органической патологии ЦНС.

В качестве клинических указаний, косвенно подтверждающих данную гипотезу, могут рассматриваться некоторые исследования органических психозов при токсоплазменной инфекции, как врожденной, так и приобретенной [14, 15]. В упомянутых работах приводится психопатологическая характеристика шизофреноформных психозов, ассоциированных с токсоплазмозом, часть из которых квалифицируется как онейроидно-кататонические состояния по типу иллюзорно-интерпретативных онейроидов с неглубоким помрачением сознания. Такие психозы, по выражению авторов исходно «можно было расценить как галлюцинаторно-параноидные состояния» [15] с феноменом психического автоматизма и бредом двойников либо ипохондрическим бредом типа Капгра, а также религиозным и любовным бредом [14]. При более глубоком помрачении сознания у больных наблюдалась отчетливая кататоническая симптоматика (явления субступора или стереотипного возбуждения). Однако в некоторых наблюдениях исследователи фиксировали (по мере купирования феноменов помрачения сознания) также синдром люцидной кататонии. При этом исследователями указывается на тот факт, что при прогрессирующем протекающем токсоплазмозе клинически симптоматика длительное время проявлялась чередованием обострений в виде субступорозных состояний, сменяющихся психомоторным возбуждением, в результате чего на начальных этапах некоторым «большим длительное время ставился диагноз кататонической формы шизофрении» [14].

В качестве биологических оснований, соотносящихся с рабочей гипотезой, сформулированной исходя из результатов настоящего исследования, могут рассматриваться некоторые положения, выдвигаемые другими авторами [10, 16–18]. Так, гетерогенность психопатологических и неврологических симптомов, ассоциированных с токсоплазменной инвазией, может быть связана с паттернами распределения цист паразита в мозге хозяина. Вероятно, преимущественная

топическая локализация цист в дофаминергических структурах в части случаев может обуславливать развитие шизофреноформной симптоматики либо амплификацию тех или иных шизофренических феноменов, например, кататонических проявлений, рассматриваемых в современных исследованиях как транснозологический конструкт. Согласно представлениям некоторых авторов, механизм, лежащий в основе наблюдаемой ассоциации, может быть обусловлен способностью *T.gondii* к повышению дофаминергической активности [19, 20] либо влиянию на метаболизм триптофана в соответствующих структурах [21], что требует проверки в дальнейших морфологических и нейровизуализационных исследованиях.

Обсуждение обнаруженной в настоящем исследовании ассоциации с позитивным статусом по токсоплазмозу депрессивной симптоматики не входит в задачи настоящей публикации. Однако в качестве возможного объяснения могут быть привлечены данные клинико-эпидемиологического исследования А.Б. Смулевича и соавт. [22], посвященного соотношению депрессивных симптомов с другими синдромами при шизофрении, в котором обнаружена отрицательная корреляция частоты возникновения депрессивного синдрома и кататонии при оценке на момент обследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами результаты могут иметь значение для дальнейших исследований природы ассоциации позитивного статуса по токсоплазмозу с клиническими проявлениями шизофрении и лежащих в ее основе механизмов.

Учитывая противоречивость данных литературы в отношении ассоциации серопозитивного по токсоплазмозу статуса с отдельными дименсиями по шкале PANSS (прежде всего, с позитивными и негативными), по всей вероятности, делать однозначные выводы о такой связи представляется преждевременным. Необходимы дальнейшие исследования на более крупных выборках и/или мета-анализ доступных публикаций.

При этом сведений об ассоциации серопозитивного статуса с кататоническими симптомами при шизофрении в доступной литературе нам обнаружить не удалось и такая связь, по всей видимости, обсуждается впервые, чем определяется новизна настоящего

исследования. Наши данные об ассоциации с кататонической симптоматикой нуждаются в репликации и дальнейшем подтверждении с привлечением биологических методов, соотносимых с клиническими характеристиками шизофрении. Область практического применения полученных данных включает аспекты дифференциальной диагностики эндогенных и органических психозов, а соответственно — дифференцированной терапии с учетом возможной роли токсоплазменной инфекции при шизофрении и ее потенциальной патопластической роли в плане клинических проявлений эндогенного заболевания.

Вклад авторов: Д.В. Романов, А.Ю. Бражников, Г.П. Костюк, Д.С. Андреюк, Д.Б. Гончаров: разработка и согласование дизайна исследования. Д.С. Андреюк, Н.В. Захарова, Л.В. Бравве: получение клинических данных для анализа, предварительный анализ полученных клинических данных. В.А. Ковалева, Е.В. Аббазова, Д.Б. Гончаров, И.В. Титова, Э.А. Домонова: получение иммунологических данных для анализа, предварительный анализ полученных иммунологических данных. А.Ю. Бражников, Д.В. Романов: статистическая обработка, обобщение и финальный анализ полученных данных. Д.В. Романов, Д.Б. Гончаров: написание текста рукописи. В.А. Ковалева, Д.В. Романов: обзор публикаций по теме статьи.

Финансирование: Статья была написана без дополнительного финансирования.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информированное согласие: Все пациенты подписали форму информированного согласия на участие в исследовании и тестировании биологических образцов.

Информация об авторах:

***Дмитрий Владимирович Романов**, д.м.н., профессор кафедры психиатрии и психосоматики института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», ведущий научный сотрудник отдела по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств ФГБНУ Научный центр психического здоровья; ORCID: 0000-0002-1822-8973; PИHЦ AuthorID: 189414
E-mail: dm.v.romanov@mail.ru

Алексей Юрьевич Бражников, к.м.н., доцент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» ORCID: 0000-0002-5587-8860

Денис Сергеевич Андреюк, к.б.н., старший научный сотрудник Учебного центра ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы», доцент Экономического факультета Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, г. Москва; ORCID: 0000-0002-3349-5391

Наталья Вячеславовна Захарова, к.м.н., врач-психиатр, старший научный сотрудник Учебного центра ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы», ORCID: 0000-0001-7354-7216

Лидия Викторовна Бравве, врач-ординатор ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы»; ORCID 0000-0001-5380-4406

Василиса Алексеевна Ковалева, лаборант-исследователь, ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почётного академика Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России; ORCID: 0000-0003-0215-4938

Евгения Витальевна Аббазова, к.м.н., научный сотрудник ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почётного академика Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России; ORCID: 0000-0001-6328-8142

Дмитрий Борисович Гончаров, к.б.н., зав. лабораторией протозойных инфекций ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почётного академика Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России; ORCID: 0000-0002-0250-4902

Ирина Викторовна Титова, к.м.н., старший научный сотрудник ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почётного академика Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России

Эльвира Алексеевна Домонова, к.б.н., старший научный сотрудник отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, ORCID: 0000-0001-8262-3938

Георгий Петрович Костюк, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист-психиатр Департамента здравоохранения города Москвы, главный врач ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы»; ORCID: 0000-0003-4320-3644

*автор, ответственный за переписку

Список литературы

1. Gutiérrez-Fernández J, Luna Del Castillo Jde D, Mañanes-González S, Carrillo-Ávila JA, Gutiérrez B, Cervilla JA, Sorlózano-Puerto A. Different presence of Chlamydia pneumoniae, herpes simplex virus type 1, human herpes virus 6, and Toxoplasma gondii in schizophrenia: meta-analysis and analytical study. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2015 Mar 27;11:843-52. doi: 10.2147/NDT.S79285. PMID: 25848282; PMCID: PMC4384747.
2. Burgdorf KS, Trabjerg BB, Pedersen MG, Nissen J, Banasik K, Pedersen OB, Sørensen E, Nielsen KR, Larsen MH, Erikstrup C, Bruun-Rasmussen P, Westergaard D, Thøner LW, Hjalgrim H, Paarup HM, Brunak S, Pedersen CB, Torrey EF, Werge T, Mortensen PB, Yolken RH, Ullum H. Large-scale study of Toxoplasma and Cytomegalovirus shows an association between infection and serious psychiatric disorders. *Brain Behav*

- Immun. 2019 Jul;79:152-158. doi: 10.1016/j.bbi.2019.01.026. Epub 2019 Jan 29. PMID: 30685531.
3. Torrey EF, Bartko JJ, Lun ZR, Yolken RH. Antibodies to *Toxoplasma gondii* in patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Bull.* 2007 May;33(3):729-36. doi: 10.1093/schbul/sbl050. Epub 2006 Nov 3. PMID: 17085743; PMCID: PMC2526143.
 4. Torrey EF, Bartko JJ, Yolken RH. *Toxoplasma gondii* and other risk factors for schizophrenia: an update. *Schizophr Bull.* 2012 May;38(3):642-7. doi: 10.1093/schbul/sbs043. Epub 2012 Mar 23. PMID: 22446566; PMCID: PMC3329973.
 5. Dickerson F, Boronow J, Stallings C, Origoni A, Yolken R. *Toxoplasma gondii* in individuals with schizophrenia: association with clinical and demographic factors and with mortality. *Schizophr Bull.* 2007 May;33(3):737-40. doi: 10.1093/schbul/sbm005. Epub 2007 Feb 20. PMID: 17314085; PMCID: PMC2526149.
 6. Celik T, Kartalci S, Aytas O, Akarsu GA, Gozukara H, Unal S. Association between latent toxoplasmosis and clinical course of schizophrenia – continuous course of the disease is characteristic for *Toxoplasma gondii*-infected patients. *Folia Parasitol (Praha).* 2015 Jan 1;62:2015.015. doi: 10.14411/fp.2015.015. PMID: 25960559.
 7. Stepanova EV, Kondrashin AV, Sergiev VP, Morozova LF, Turbabina NA, Maksimova MS, Romanov DV, Kinkulkina MA, Lazareva AV, Morozov EN. Toxoplasmosis and mental disorders in the Russian Federation (with special reference to schizophrenia). *PLoS One.* 2019 Jul 10;14(7):e0219454. doi: 10.1371/journal.pone.0219454. PMID: 31291336; PMCID: PMC6636601.
 8. Amminger GP, McGorry PD, Berger GE, Wade D, Yung AR, Phillips LJ, Harrigan SM, Francey SM, Yolken RH. Antibodies to infectious agents in individuals at ultra-high risk for psychosis. *Biol Psychiatry.* 2007 May 15;61(10):1215-7. doi: 10.1016/j.biopsych.2006.09.034. Epub 2007 Jan 3. PMID: 17207471.
 9. Holub D, Flegr J, Dragomirecká E, Rodriguez M, Preiss M, Novák T, Čermák J, Horáček J, Kodym P, Libiger J, Höschl C, Motlová LB. Differences in onset of disease and severity of psychopathology between toxoplasmosis-related and toxoplasmosis-unrelated schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* 2013 Mar;127(3):227-38. doi: 10.1111/acps.12031. Epub 2012 Nov 5. PMID: 23126494.
 10. Wang HL, Wang GH, Li QY, et al. Prevalence of *Toxoplasma* infection in first-episode schizophrenia and comparison between *Toxoplasma*-seropositive and *Toxoplasma*-seronegative schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica.* 2006 Jul;114(1):40-48. DOI: 10.1111/j.1600-0447.2006.00780.x.
 11. Bleuler E. *Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien.* Handbuch der Psychiatrie (Herausgeb. von G. Aschaffenburg). Spezieller Teil. 4. Abteilung, 1. Haelfte. Leipzig und Wien: Franz Deuticke; 1911.
 12. Kay SR, Opler LA, Lindenmayer JP. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS): rationale and standardisation. *Br J Psychiatry Suppl.* 1989 Nov;(7):59-67. PMID: 2619982.
 13. Mosolov SN. Shkaly psihometricheskoy ocenki simptomatiki shizofrenii i koncepcija pozitivnyh i negativnyh rasstrojstv [Scales for psychometric evaluation of symptoms in schizophrenia and the concept of positive and negative disorders]. Moscow: Moscow; 2001. 238 p. Russian.
 14. Klueva TD, Samobumskaia EN, Tikhovskaia TM. Psikhozy pri toksoplazmoze [Psychoses in toxoplasmosis]. *Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 1966;66(3):454-8. Russian. PMID: 6000444.
 15. Mikhalev PV, Genailo SP, Mikhaleva LV. Ob oneiroidnykh i oniricheskikh sostoianiiakh pri tserebral'nom toksoplazmoze [Oneiroid and oneiric states in cerebral toxoplasmosis]. *Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 1978;78(2):251-5. Russian. PMID: 636721.
 16. Holub D, Flegr J, Dragomirecká E, Rodriguez M, Preiss M, Novák T, Čermák J, Horáček J, Kodym P, Libiger J, Höschl C, Motlová LB. Differences in onset of disease and severity of psychopathology between toxoplasmosis-related and toxoplasmosis-unrelated schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* 2013 Mar;127(3):227-38. doi: 10.1111/acps.12031. Epub 2012 Nov 5. PMID: 23126494.
 17. Esshili A, Thabet S, Jemli A, Trifa F, Mechri A, Zaafrane F, Gaha L, Juckel G, Babba H, Bel Hadj Jrad B. *Toxoplasma gondii* infection in schizophrenia and associated clinical features. *Psychiatry Res.* 2016 Nov 30;245:327-332. doi: 10.1016/j.psychres.2016.08.056. Epub 2016 Aug 22. PMID: 27573055.
 18. Horacek J, Flegr J, Tintera J, Verebova K, Spaniel F, Novak T, Brunovsky M, Bubenikova-Valesova V, Holub D, Palenicek T, Höschl C. Latent toxoplasmosis reduces gray matter density in schizophrenia but not in controls: voxel-based-morphometry (VBM) study. *World J Biol Psychiatry.* 2012 Oct;13(7):501-9. doi: 10.3109/15622975.2011.573809. Epub 2011 May 23. PMID: 21599563.
 19. Flegr J, Preiss M, Klose J, Havlíček J, Vitáková M, Kodym P. Decreased level of psychobiological factor novelty seeking and lower intelligence in men latently infected with the protozoan parasite *Toxoplasma gondii* Dopamine, a missing link between schizophrenia and toxoplasmosis? *Biol Psychol.* 2003 Jul;63(3):253-68. doi: 10.1016/s0301-0511(03)00075-9. PMID: 12853170.
 20. Gaskell EA, Smith JE, Pinney JW, Westhead DR, McConkey GA. A unique dual activity amino acid hydroxylase in *Toxoplasma gondii*. *PLoS One.* 2009;4(3):e4801. doi: 10.1371/journal.pone.0004801. Epub 2009 Mar 11. PMID: 19277211; PMCID: PMC2653193.
 21. Schwarcz R, Hunter CA. *Toxoplasma gondii* and schizophrenia: linkage through astrocyte-derived kynurenic acid? *Schizophr Bull.* 2007 May;33(3):652-3. doi: 10.1093/schbul/sbm030. Epub 2007 Apr 13. PMID: 17434932; PMCID: PMC2526138.
 22. Smulevich AB, Briko NI, Andryushchenko AV, Romanov DV, Shuliak YA, Brazhnikov AY, Gerasimov AN, Melik-Pashaian AE, Mironova EV, Pushkarev DF. Komorbidnost' depressii i rasstrojstv neaffektivnogo shizofrenicheskogo spektra: kliniko-epidemiologicheskoe issledovanie EDIP [Comorbidity of depression and nonaffective – schizophrenia spectrum disorders: the clinical-epidemiological study EDIP]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2015;115(11 Pt 2):6-19. Russian. doi: 10.17116/jnevro20151151126-19. PMID: 26978259.