

# Психиатрия Psychiatry (Moscow)

научно-практический журнал  
Scientific and Practical Journal

Psichiatriya



*N.M. Mikhaylova*

**Главный редактор**

**Т.П. Ключник**, профессор, д. м. н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)

E-mail: ncpz@ncpz.ru

**Зам. гл. редактора**

**Н.М. Михайлова**, д. м. н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)

E-mail: mikhaylovanm@yandex.ru

**Отв. секретарь**

**Л.И. Абрамова**, д. м. н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)

E-mail: L\_Abramova@rambler.ru

**Редакционная коллегия**

**М.В. Алфимова**, д. психол. н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)

**Н.А. Бохан**, академик РАН, проф., д. м. н., ФГБУ «НИИ психического здоровья», Томский НИМЦ РАН (Томск, Россия)

**О.С. Брусов**, к. б. н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)

**С.И. Гаврилова**, проф., д. м. н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)

**В.Е. Голимбет**, проф., д. б. н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)

**С.Н. Ениклопов**, к. психол. н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)

**О.С. Зайцев**, д. м. н., ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко» МЗ РФ (Москва, Россия)

**М.В. Иванов**, проф., д. м. н., ФГБУ «НМИЦ психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ (Санкт-Петербург, Россия)

**С.В. Иванов**, проф., д. м. н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)

**А.Ф. Изнак**, проф., д. б. н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)

**В.В. Калинин**, проф., д. м. н., ФГБУ «НМИЦ психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России (Москва, Россия)

**Д.И. Кича**, проф., д. м. н., Медицинский институт РУДН (Москва, Россия)

**Г.И. Кольеико**, к. м. н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)

**Г.П. Костюк**, проф., д. м. н., «Психиатрическая клиническая больница № 1 имени Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы», МГУ им. М.В. Ломоносова, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)

**С.В. Костюк**, проф., д. б. н., ФГБНУ «МГНЦ имени академика Н.П. Бочкова» (Москва, Россия)

**И.С. Лебедева**, д. б. н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)

**И.В. Макаров**, проф., д. м. н., ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ (Санкт-Петербург, Россия)

**Е.В. Макушкин**, проф., д. м. н., научно-медицинский центр детской психиатрии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (Москва, Россия)

**Е.В. Малинина**, проф., д. м. н., Южно-Уральский государственный медицинский университет МЗ РФ (Челябинск, Россия)

**Ю.В. Микадзе**, проф., д. психол. н., МГУ им. М.В. Ломоносова; ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России (Москва, Россия)

**М.А. Морозова**, д. м. н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)

**Н.Г. Незнанов**, проф., д. м. н., «НМИЦ психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ (Санкт-Петербург, Россия)

**И.В. Олейчик**, д. м. н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)

**Н.А. Польская**, проф., д. психол. н., ФГБОУ ВО МГППУ; ГБУЗ «Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков им. Г.Е. Сухаревой ДЗ г. Москвы» (Москва, Россия)

**М.А. Самушия**, проф., д. м. н., ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ (Москва, Россия)

**Н.В. Семенова**, д. м. н., «НМИЦ психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ (Санкт-Петербург, Россия)

**А.П. Сиденкова**, д. м. н., Уральский государственный медицинский университет МЗ РФ (Екатеринбург, Россия)

**А.Б. Смелевич**, академик РАН, проф., д. м. н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)

**Т.А. Солохина**, д. м. н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)

**В.К. Шамрей**, проф., д. м. н., Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)

**К.К. Яхин**, проф., д. м. н., Казанский государственный медицинский университет (Казань, Респ. Татарстан, Россия)

**Иностранцы члены редакционной коллегии**

**Н.А. Алев**, проф., д. м. н., Азербайджанский медицинский университет (Баку, Азербайджан)

**Н.Н. Бутрос**, проф., Государственный университет Уэйна (Детройт, США)

**П.Дж. Ферхаген**, д. м. н., Голландское центральное психиатрическое учреждение (Хардервейк, Нидерланды)

**А.Ю. Клинцова**, проф., к. б. н., Университет штата Делавэр (Делавэр, США)

**О.А. Скугаревский**, проф., д. м. н., Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Беларусь)

**Editor-in-Chief**

**T.P. Klyushnik**, Prof., Dr. of Sci. (Med.), FSBSI "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)

E-mail: ncpz@ncpz.ru

**Deputy Editor-in-Chief**

**N.M. Mikhaylova**, Dr. of Sci. (Med.), FSBSI "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)

E-mail: mikhaylovanm@yandex.ru

**Executive Secretary**

**L.I. Abramova**, Dr. of Sci. (Med.), FSBSI "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)

E-mail: L\_Abramova@rambler.ru

**Editorial Board**

**M.V. Alfimova**, Dr. of Sci. (Psychol.), FSBSI "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)

**N.A. Bokhan**, Academician of RAS, Prof., Dr. of Sci. (Med.), Scientific Research Institute of Mental Health, Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

**O.S. Brusov**, Cand. of Sci. (Biol.), FSBSI "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)

**S.I. Gavrilova**, Prof., Dr. of Sci. (Med.), FSBSI "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)

**V.E. Golimbet**, Prof., Dr. of Sci. (Biol.), FSBSI "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)

**S.N. Enikolopov**, Cand. of Sci. (Psychol.), FSBSI "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)

**O.S. Zaitsev**, Dr. of Sci. (Med.), N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery (Moscow, Russia)

**M.V. Ivanov**, Prof., Dr. of Sci. (Med.), Bekhterev National Research Medical Center of Psychiatry and Neurology (St. Petersburg, Russia)

**S.V. Ivanov**, Prof., Dr. of Sci. (Med.), FSBSI "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)

**A.F. Iznaik**, Prof., Dr. of Sci. (Biol.), FSBSI "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)

**V.V. Kalinin**, Prof., Dr. of Sci. (Med.), FSBSI Serbsky National Research Medical Center (Moscow, Russia)

**D.I. Kicha**, Prof., Dr. of Sci. (Med.), Medical Institute of Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

**G.I. Kopeyko**, Cand. of Sci. (Med.), FSBSI "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)

**G.P. Kostyuk**, Prof., Dr. of Sci. (Med.), "N.A. Alekseev Mental Clinical Hospital № 1 of Department of Healthcare of Moscow", Lomonosov Moscow State University, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

**S.V. Kostyuk**, Prof., Dr. of Sci. (Biol.), FSBSI "Research Centre for Medical Genetics" RF (Moscow, Russia)

**I.S. Lebedeva**, Dr. of Sci. (Biol.), FSBSI "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)

**I.V. Makarov**, Prof., Dr. of Sci. (Med.), Bekhterev St. Petersburg Psychoneurological Research Institute (St. Petersburg, Russia)

**E.V. Makushkin**, Prof., Dr. of Sci. (Med.), Scientific and Medical Center of Child Psychiatry FSAU "National Medical Research Center for Children's Health" of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

**E.V. Malinina**, Prof., Dr. of Sci. (Med.), "South-Ural State Medical University" of the Ministry of Health of the RF (Chelyabinsk, Russia)

**Yu.V. Mikadze**, Prof., Dr. of Sci. (Psychol.), Lomonosov Moscow State University, FSBI "Federal Center for Brain and Neurotechnologies" FMBА (Moscow, Russia)

**M.A. Morozova**, Dr. of Sci. (Med.), FSBSI "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)

**N.G. Neznanov**, Prof., Dr. of Sci. (Med.), Bekhterev National Research Medical Center of Psychiatry and Neurology (St. Petersburg, Russia)

**I.V. Oleichik**, Dr. of Sci. (Med.), FSBSI "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)

**N.A. Polskaya**, Prof., Dr. of Sci. (Psychol.), Moscow State University of Psychology & Education, G.E. Sukhareva Scientific and Practical Center for Mental Health of Children and Adolescents (Moscow, Russia)

**M.A. Samushiya**, Prof., Dr. of Sci. (Med.), Central State Medical Academy (Moscow, Russia)

**N.V. Semenova**, Dr. of Sci. (Med.), Bekhterev National Research Medical Center of Psychiatry and Neurology (St. Petersburg, Russia)

**A.P. Sidenkova**, Dr. of Sci. (Med.), "Ural State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the RF (Ekaterinburg, Russia)

**A.B. Smulevich**, Academician of RAS, Prof., Dr. of Sci. (Med.), FSBSI "Mental Health Research Centre", I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

**T.A. Solokhina**, Dr. of Sci. (Med.), FSBSI "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)

**V.K. Shamrey**, Prof., Dr. of Sci. (Med.), Kirov Army Medical Academy (St. Petersburg, Russia)

**K.K. Yakhin**, Prof., Dr. of Sci. (Med.), Kazan' State Medical University (Kazan, Russia)

**Foreign Members of Editorial Board**

**N.A. Aliyev**, Prof., Dr. of Sci. (Med.), Azerbaijan Medical University (Baku, Azerbaijan)

**N.N. Boutros**, Prof., Wayne State University (Detroit, USA)

**P.J. Verhagen**, Dr. of Sci. (Med.), Ggz Centraal Mental Institution (Harderwijk, The Netherlands)

**A.Yu. Klintsova**, Prof., Cand. of Sci. (Biol.), Delaware State University (Delaware, USA)

**O.A. Skugarevsky**, Prof., Dr. of Sci. (Med.), Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)

**Founders:**

**FSBSI "Mental Health Research Centre"  
"Medical Informational Agency"**

The journal is registered by Federal Service for Supervision in the Sphere of Telecom, Information Technologies and Mass Communications  
Certificate of registration: PI № ФС77-50953 27.08.12.

The journal was founded in 2003 on the initiative of Academician of RAS A.S. Tiganov  
Issued 6 times a year.  
The articles are reviewed.

The journal is included in the International citation database Scopus.

The journal is included in the List of periodic scientific and technical publications of the Russian Federation, recommended for candidate, doctoral thesis publications of State Commission for Academic Degrees and Titles at the Ministry of Education and Science of the Russian Federation.

**Publisher**

"Medical Informational Agency"

**Science editor**

Alexey S. Petrov

**Executive editor**

Olga L. Demidova

**Director of development**

Elena A. Chereshkova

**Address of Publisher House:**

108811, Moscow, Mosrentgen, Kievskoye highway,  
21st km, 3, bld. 1  
Phone: (499) 245-45-55  
Website: [www.medagency.ru](http://www.medagency.ru)  
E-mail: [medjournal@mail.ru](mailto:medjournal@mail.ru)

**Address of Editorial Department:**

115522, Moscow, Kashirskoye sh, 34  
Phone: (495) 109-03-97  
E-mail: [L\\_Abramova@rambler.ru](mailto:L_Abramova@rambler.ru); [mikhaylovanm@yandex.ru](mailto:mikhaylovanm@yandex.ru)

Site of the journal: <https://www.journalpsychiatry.com>

You can buy the journal:

- at the Publishing House at:  
Moscow, Mosrentgen, Kievskoe highway, 21st km, 3, bld. 1;
- either by making an application by e-mail: [miapubl@mail.ru](mailto:miapubl@mail.ru) or by phone: (499) 245-45-55.

**Subscription for the 1st half of 2023**

The subscription index in the united catalog «Press of Russia» is 91790.

The journal is in the Russian Science Citation Index ([www.eLibrary.ru](http://www.eLibrary.ru)).

You can order the electronic version of the journal's archive on the website of the Scientific Electronic Library — [www.eLibrary.ru](http://www.eLibrary.ru).

The journal is member of CrossRef.

Reproduction of materials is allowed only with the written permission of the publisher.

The point of view of Editorial board may not coincide with opinion of articles' authors.

By submitting an article to the editorial office, the authors accept the terms of the public offer agreement. The public offer Agreement and the Guidelines for Authors can be found on the website: <https://www.journalpsychiatry.com>

Advertisers carry responsibility for the content of their advertisements.

**Учредители:**

**ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»  
ООО «Медицинское информационное агентство»**

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.

Свидетельство о регистрации СМИ: ПИ № ФС77-50953 от 27.08.12.

Журнал основан в 2003 г. по инициативе академика РАН А.С. Тиганова.

Выходит 6 раз в год.

Все статьи рецензируются.

Журнал включен в международную базу цитирования Scopus.

Журнал включен в Перечень научных и научно-технических изданий РФ, рекомендованных для публикации результатов кандидатских, докторских диссертационных исследований.

**Издатель**

ООО «Медицинское информационное агентство»

**Научный редактор**

Петров Алексей Станиславович

**Выпускающий редактор**

Демидова Ольга Леонидовна

**Директор по развитию**

Черешкова Елена Анатольевна

**Адрес издательства:**

108811, г. Москва, п. Мосрентген, Киевское ш., 21-й км, д. 3, стр. 1

Телефон: (499)245-45-55

Сайт: [www.medagency.ru](http://www.medagency.ru)

E-mail: [medjournal@mail.ru](mailto:medjournal@mail.ru)

**Адрес редакции:**

115522, Москва, Каширское шоссе, д. 34

Телефон: (495)109-03-97

E-mail: [L\\_Abramova@rambler.ru](mailto:L_Abramova@rambler.ru); [mikhaylovanm@yandex.ru](mailto:mikhaylovanm@yandex.ru)

Сайт журнала: <https://www.journalpsychiatry.com>

Приобрести журнал вы можете:

- в издательстве по адресу:  
Москва, п. Мосрентген, Киевское ш., 21-й км, д. 3, стр. 1;
- либо сделав заявку по e-mail: [miapubl@mail.ru](mailto:miapubl@mail.ru) или по телефону: (499)245-45-55.

**Подписка на 1-е полугодие 2023 г.**

Подписной индекс в объединенном каталоге «Пресса России» — 91790.

Журнал представлен в Российском индексе научного цитирования ([www.eLibrary.ru](http://www.eLibrary.ru)).

Электронную версию архива журнала вы можете заказать на сайте Научной электронной библиотеки — [www.eLibrary.ru](http://www.eLibrary.ru).

Журнал участвует в проекте CrossRef.

Воспроизведение материалов, содержащихся в настоящем издании, допускается только с письменного разрешения редакции.

Мнение редакции журнала может не совпадать с точкой зрения авторов.

Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С договором публичной оферты и правилами для авторов можно ознакомиться на сайте: <https://www.journalpsychiatry.com>

Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.

Подписано в печать 22.02.2023

Формат 60×90/8

Бумага мелованная

ISSN 1683-8319

07004>



9 771683 831007

# contents



## Psychopathology, Clinical and Biological Psychiatry

|   |    |
|---|----|
| <b>Reasons for and Methods of Self-Harm: the Results of an Online Survey</b><br>Polskaya N.A., Razvaliaeva A.Yu. ....   | 6  |
| <b>Mental Health of Russian Adolescents during the COVID-19 Pandemic</b><br>Slobodskaya H.R., Safronova M.V., Semenova N.B., Kornienko O.S., Rippinen T.O., Rezun E.V., Leto I.V., Petrenko E.N.,<br>Kozlova E.A., Varshal A.V., Grishkevich M.E., Rudych P.D. .... | 16 |
| <b>Thought Disorders in Depressive Adolescents with High-Risk for Schizophrenia</b><br>Omelchenko M.A., Arutyunova E.V. ....  | 27 |
| <b>Factors of Anxiety-Affective Symptoms Persistence in Depressions of Various Origins</b><br>Kalinin V.V., Syrtsev M.A., Zemlyanaya A.A., Fedorenko E.A., Sokolova L.V. ....   | 34 |
| <b>Incidence Rate of Nicotine Addiction in University Students of Tomsk</b><br>Ukrainsev I.I., Schastnyy E.D., Bokhan N.A. ....   | 43 |
| <b>The Effectiveness of Course Therapy with Actovegin of Minimal Cognitive Dysfunction in 1st-Degree Relatives of Patients with Alzheimer's Disease: the Role of ApoE Genotype</b><br>Selezneva N.D., Roshchina I.F., Gavrilova S.I. ....                           | 52 |
| <b>The Effectiveness of Choline Alfoscerate in the Treatment of Patients with Amnesic Mild Cognitive Impairment: A Comparative Prospective Study</b><br>Ponomareva E.V. ....  | 62 |



## Scientific Reviews

|   |    |
|---|----|
| <b>Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis in Depressive Disorders and Treatment Resistance</b><br>Yunilaynen O.A., Starostina E.G., Oleichik I.V. ....                                | 73 |
| <b>Book Review: Pyatnitskiy N.Yu. Depersonalization and Coenaesthopathic Phenomena (Evolution of the Concepts from J. Reil to E. Dupre and K. Haug)</b><br>Voskresenski B.A. .... | 91 |

# СОДЕРЖАНИЕ



## Психопатология, клиническая и биологическая психиатрия

|   |    |
|---|----|
| <b>Причины и способы самоповреждений: результаты онлайн-анкетирования</b><br><i>Польская Н.А., Развальяева А.Ю.</i> .....   | 6  |
| <b>Психическое здоровье подростков России в период пандемии COVID-19</b><br><i>Слободская Е.Р., Сафронова М.В., Семенова Н.Б., Корниенко О.С., Риппинен Т.О., Резун Е.В., Лето И.В., Петренко Е.Н., Козлова Е.А., Варшал А.В., Гришкевич М.Е., Рудыч П.Д.</i> ..... | 16 |
| <b>Нарушения мышления у депрессивных больных юношеского возраста из группы риска манифестации шизофрении</b><br><i>Омельченко М.А., Арутюнова Е.В.</i> .....  | 27 |
| <b>Факторы длительности сохранения тревожно-депрессивной симптоматики при депрессиях различного генеза</b><br><i>Калинин В.В., Сырцев М.А., Земляная А.А., Федоренко Е.А., Соколова Л.В.</i> .....  | 34 |
| <b>Частота зависимости от никотина у студентов вузов г. Томска</b><br><i>Украинцев И.И., Счастный Е.Д., Бохан Н.А.</i> .....  | 43 |
| <b>Эффективность курсовой терапии Актовегином при минимальной когнитивной дисфункции у родственников 1-й степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера: роль ApoE генотипа</b><br><i>Селезнёва Н.Д., Рощина И.Ф., Гаврилова С.И.</i> .....                       | 52 |
| <b>Эффективность холина альфосцерата в лечении пациентов с мягким когнитивным снижением амнестического типа: сравнительное проспективное исследование</b><br><i>Пономарева Е.В.</i> .....   | 62 |



## Научные обзоры

|  |    |
|--|----|
| <b>Роль гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси в развитии депрессивного расстройства и формировании терапевтической резистентности</b><br><i>Юнилайнен О.А., Старостина Е.Г., Олейчик И.В.</i> ..... | 73 |
| <b>Рецензия на монографию: Пятницкий Н.Ю. Деперсонализационные и сенестопатические феномены (эволюция концепций: от J. Reif до E. Dupre и K. Naug)</b><br><i>Воскресенский Б.А.</i> .....                | 91 |

## Причины и способы самоповреждений: результаты онлайн-анкетирования

Наталья Анатольевна Польская<sup>1,2</sup>, Анна Юрьевна Разваляева<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный психолого-педагогический университет», Москва, Россия

<sup>2</sup>ГБУЗ «Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков им. Г.Е. Сухаревой ДЗМ г. Москвы», Москва, Россия

<sup>3</sup>ФГБН «Институт психологии Российской академии наук», Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Наталья Анатольевна Польская, [polskayana@yandex.ru](mailto:polskayana@yandex.ru)

### Резюме

**Обоснование:** субъективный опыт нанесения самоповреждений является важным источником знаний о мотивах такого поведения и основой для понимания динамики перехода от несуицидальных самоповреждений к суицидальным попыткам.

**Цель исследования:** описать и систематизировать способы и субъективные причины нанесения самоповреждений на основе качественных данных, полученных при анкетировании участников онлайн-сообществ психологической и непсихологической направленности. **Участники исследования и методы:** выборку составили 664 человека в возрасте от 17 до 35 лет, из них 563 (84,4%) женского и 101 (15,2%) мужского пола. В исследовании использовалась анкета, разработанная авторами.

**Результаты:** способы намеренного причинения себе физического вреда были сгруппированы в три кластера: 1) локальный вред ( $n = 385$ ) — несуицидальные травматические самоповреждения; 2) глобальный вред ( $n = 18$ ) — аутодеструктивные практики причинения вреда своему организму (отравление, депривация, злоупотребление ПАВ и др.); 3) сочетание локального и глобального вреда, когда респонденты ( $n = 109$ ) указывали оба способа. В группе локального вреда оказалось больше юных респондентов, а в группе локального/глобального вреда — респондентов более старшего возраста и тех, кто указал на нарушения психического здоровья. На основе анализа указанных участниками причин причинения себе вреда выделено девять тем: 1) переживание эмоций; 2) регуляция эмоций; 3) боль; 4) отчуждение от себя; 5) негативный образ себя; 6) межличностное отвержение; 7) суицидальные тенденции; 8) влечение к самоповреждению; 9) возраст. Темы были близко связаны между собой, центральными выступили связанные с эмоциональными переживаниями и их регуляцией через физическую боль. **Заключение:** индивидуальные пути формирования самоповреждающего поведения могут быть связаны с неспособностью выдержать остроту душевной боли, выстоять при столкновении с собственными негативными эмоциями; с негативным самовосприятием и высокой неудовлетворенностью собой; с чувством оторванности от других, воспринимаемым пренебрежением и отвержением; а также с психопатологической симптоматикой.

**Ключевые слова:** самоповреждающее поведение, онлайн-группы психологической самопомощи, субъективные причины самоповреждения, способы самоповреждения

**Финансирование:** исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ) в рамках научного проекта № 20-013-00429 «Чувствительность к отвержению как фактор риска нарушений психического здоровья в юношеском возрасте: популяционное исследование».

**Для цитирования:** Польская Н.А., Разваляева А.Ю. Причины и способы самоповреждений: результаты онлайн-анкетирования. *Психиатрия*. 2023;21(1):6–15. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-1-6-15>

RESEARCH

UDC 159.9.072

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-1-6-15>

## Reasons for and Methods of Self-Harm: the Results of an Online Survey

Natalia A. Polskaya<sup>1,2</sup>, Anna Yu. Razvaliaeva<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Moscow State University of Psychology & Education, Moscow, Russia

<sup>2</sup>G. E. Sukhareva Scientific and Practical Center for Mental Health of Children and Adolescents of the Moscow Department of Public Health, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Institute of Psychology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Corresponding author: Natalia A. Polskaya, [polskayana@yandex.ru](mailto:polskayana@yandex.ru)

### Summary

**Background:** the subjective experience of self-harm emerges as an important source of knowledge about the motives of this behavior and as the basis for understanding the dynamics of transitioning from non-suicidal self-injuries to suicide attempts.

**The objective:** to describe and systematize methods and subjective reasons for self-harm on the basis of qualitative data yielded by a survey in online communities. **Participants and method:** the respondents were recruited from online communities focusing

on psychological or non-psychological issues. The sample ( $n = 664$ , aged 17–35) included 563 (84.4%) women and 101 (15.2%) men. The study utilized a survey developed by the authors. **Results:** methods of inflicting deliberate self-harm were grouped into three clusters: 1) local self-harm ( $n = 385$ ) included non-suicidal self-injuries; 2) global self-harm ( $n = 18$ ) united self-destructive practices aimed at the body on the whole (poisoning, deprivation, drug and alcohol abuse, etc.); 3) local and global self-harm cluster ( $n = 109$ ) included respondents with both types of self-harm. Local self-harm cluster included more young participants; participants with both local and global self-harm were older and reported mental health problems more often. The analysis of reasons for self-harm yielded 9 topics: 1) emotional experiences; 2) emotion regulation; 3) pain; 4) self-alienation; 5) negative self-image; 6) interpersonal rejection; 7) suicidal tendencies; 8) self-harm urges; 9) age. The topics were closely related; the central topics were the ones related to emotional experiences and their regulation through physical pain. **Conclusion:** individual developmental pathways to self-harm can be associated with intolerance of intense mental pain, inability to endure one's own negative emotions; negative self-image and high dissatisfaction with oneself; feeling alienated from the others, perceived disregard and rejection; and psychopathological symptoms.

**Keywords:** self-harm, online psychological self-help groups, subjective reasons for self-harm, methods of self-harm

**Funding:** the study was funded by Russian Foundation for Basic Research (RFBR), project number 20-013-00429 "Rejection sensitivity as a risk factor of mental health disturbances in youth: population-based study".

**For citation:** Polskaya N.A., Razvaliaeva A.Yu. Reasons for and Methods of Self-Harm: the Results of an Online Survey. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2023;21(1):6–15. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-1-6-15>

## ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследований самоповреждающего поведения обусловлена его высокой распространенностью в подростковом и юношеском возрасте [1–3]. Риск самоубийства среди пациентов с самоповреждениями в сотни раз выше, чем среди населения в целом [4]. Приводятся данные, что от 40 до 60% умерших в результате самоубийства ранее причиняли себе намеренный вред, а 4–7% лиц с нанесением самоповреждений в анамнезе погибают в результате самоубийства в последующие 5–9 лет [4, 5]. Молодые люди с самоповреждающим поведением подвержены высокому риску нарушений психического здоровья, они склонны к злоупотреблению алкоголем и испытывают трудности в межличностных отношениях [6].

На основе наблюдений за пациентами, госпитализированными с самоповреждениями, показано, что причинение себе намеренного вреда редко ограничивается единичным эпизодом: каждый пятый госпитализированный пациент сообщает, что наносил самоповреждения после предыдущих обращений в больницу [7]. Большой вклад в несуйцидальные и суйцидальные самоповреждения вносят аффективные и личностные расстройства, а также злоупотребление психоактивными веществами, расстройства пищевого поведения и др. [8–12].

Несмотря на то что факторы риска несуйцидальных самоповреждений и суйцидальных попыток активно изучаются, представления о субъективных причинах причинения себе намеренного физического вреда исследованы недостаточно. Сегодня ведущей парадигмой в объяснении причин и механизмов самоповреждающего поведения является эмоциональная дисрегуляция [13–15], тогда как «в тени» остаются не менее важные личностные факторы, относящиеся к сфере представлений человека о своем внутреннем мире и отношениях с другими людьми. И если исследования способов, причин самоповреждающего поведения, основанные на количественном подходе, широко представлены в научной

литературе, то работ по этой теме, выполненных в русле качественной методологии, гораздо меньше [16]. При этом изучение субъективного опыта самоповреждения, т.е. того, как люди, причиняющие себе намеренный вред, описывают и понимают причины этих действий, может дать новые знания о формировании и предупреждении самоповреждающего поведения.

**Цель исследования** — описать и систематизировать причины и способы самоповреждения на основе качественных данных, полученных при анкетировании участников онлайн-сообществ психологической и неспециализированной направленности.

### Участники и методы

Сбор данных проходил с июня по август 2021 г. среди членов онлайн-сообществ психологической самопомощи при психических расстройствах, психологического образования, помощи в трудных жизненных ситуациях, а также групп неспециализированной тематики (образование, творчество, волонтерство).

### Этические аспекты

Участие в исследовании предварялось добровольным информированным согласием. Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации ВМА 1964 г., пересмотренной в 1975–2013 гг., и одобрено экспертами РФФИ.

### Ethic aspects

All examined participants of study signed the informed consent to take part in a study. This study complies with the Principles of the WMA Helsinki Declaration 1964 amended 1975–2013. The research protocol was approved by RFBR experts.

Анализ данных выполнен на выборке из 664 человек в возрасте от 17 до 35 лет, из них 563 (84,4%) женского и 101 (15,2%) мужского пола.

Анкета, используемая в исследовании, направлена на сбор социально-демографических данных, а также включает вопросы, позволяющие получить сведения:

- о специфике онлайн-группы, в которой находился/находится респондент при включении его в исследование;

**Таблица 1.** Социально-демографические характеристики выборки  
**Table 1.** Social and demographic characteristics of the sample

| Социально-демографические характеристики выборки/Social and demographic characteristics   | абс/abs | %     |
|---|---------|-------|
| <b>Возрастные группы/Age</b>  |         |       |
| 17–19 лет/17–19 years old   | 169     | 25,5  |
| 20–22 года/20–22 years old  | 188     | 28,3  |
| 23–26 лет/23–26 years old   | 159     | 23,9  |
| 27–35 лет/27–35 years old   | 148     | 22,3  |
| <b>Образование/Education</b>  |         |       |
| Высшее и незаконченное высшее/Higher education or incomplete higher education   | 438     | 66    |
| Среднее и средне-специальное/техническое/Secondary education or vocational training   | 226     | 34    |
| <b>Занятость/Employment</b>   |         |       |
| Полная/частичная занятость/Working full-time or part-time   | 348     | 52,4  |
| Не работают/Unemployed  | 316     | 47,6  |
| <b>Принадлежность к онлайн-сообществам/Participation in online communities</b>  |         |       |
| Сообщества психологической самопомощи при психических расстройствах (группа 1)/Psychological self-help for people with mental disorders (Group 1)                     | 213     | 32,1  |
| Сообщества психообразования и помощи в трудных ситуациях (группа 2)/Communities providing psychoeducation and help for people in difficult situations (Group 2)       | 275     | 41,4  |
| Сообщества просоциальной активности (образование, волонтерство, творчество) (группа 3)/Prosocial communities (education, volunteering, creative activities) (Group 3) | 176     | 26,5  |
| Всего/Total   | 664     | 100,0 |

- об опыте обращения за профессиональной психиатрической, психологической или психотерапевтической помощью;
- о наличии диагностированного психического расстройства;
- самоповреждающем поведении.

Вопросы о самоповреждающем поведении формулировались следующим образом.

1. Приходилось ли вам причинять себе физический вред?
2. Как именно вы причиняли себе физический вред?
3. Можете ли вы объяснить, почему вы это делали, или описать ситуацию?
4. Когда в последний раз вы причиняли себе физический вред? Укажите примерно.

Первый вопрос был закрытым и предполагал выбор ответа: да/нет. Если респондент отвечал отрицательно, он пропускал следующие пункты, относящиеся к самоповреждающему поведению. Если ответ был утвердительным, то он перенаправлялся к вопросам 2–4, предполагающим ответ в форме свободного описания.

Таким образом, по результатам анкетирования были получены социально-демографические характеристики выборки и качественно-количественные данные о самоповреждающем поведении.

Анализ включал описание и систематизацию данных о способах и причинах самоповреждающего поведения, их частотное распределение, сравнение групп с помощью таблиц сопряженности (коэффициент сопряженности, критерий хи-квадрат) и непараметрических критериев (Манна–Уитни) (SPSS-23).

Графики строились в среде R ver. 4.1.2 с помощью пакета chorddiag ver. 0.1.3.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Основные социально-демографические характеристики выборки ( $n = 664$ ) и ее распределение в зависимости от принадлежности к определенному онлайн-сообществу указаны ниже (табл. 1).

401 (60,4%) респондент отметил, что им приходилось обращаться к специалистам по психическому здоровью (психиатрам, психологам, психотерапевтам). 231 (34,8%) респондент сообщил о диагнозе, установленном врачом-психиатром. Эти состояния были систематизированы следующим образом: аффективные расстройства ( $n = 80$ ); личностные расстройства ( $n = 39$ ); невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства ( $n = 35$ ), расстройства пищевого поведения ( $n = 2$ ); также была выделена группа коморбидных расстройств, в большинстве случаев это сочетание расстройств пищевого поведения с аффективными и личностными расстройствами ( $n = 59$ ); четыре респондента указали диагнозы, отнесенные к подгруппе «другие» (органическое расстройство личности, смешанное расстройство поведения и эмоций, синдром зависимости). 12 респондентов отметили, что диагноз им неизвестен.

На вопрос о намеренном причинении себе физического вреда 513 (77,3%) респондентов ответили утвердительно. Из них значимо больше было тех, кто сообщил о психиатрическом диагнозе (коэффициент сопряженности 0,24,  $p = 0,000$ ). В дальнейшем анализе использовались данные 512 респондентов, так как



один был исключен из-за пропусков ответов на следующие вопросы анкеты.

В зависимости от распределения по онлайн-сообществам респондентов, подтвердивших причинение себе намеренного вреда, оказалось больше всего в группе психологической самопомощи при психических расстройствах, меньше всего — в группе социальной активности (коэффициент сопряженности 0,27,  $p = 0,000$ ).

Оценка ответов на вопросы анкеты по способам и причинам самоповреждения осуществлялась в несколько этапов: прочтение текстов — кодирование двумя экспертами — выделение более общих категорий — выделение ключевых групп/тем. Материал для анализа представлял собой небольшие тексты (в среднем 1–4 предложения), написанные респондентами и содержащие: а) описание способов, какими причинялся вред; б) короткое повествование о ситуации/причинах одного из подобных случаев.

### Способы физического вреда

Данная классификация базируется на ответах респондентов о способах причинения себе физического вреда. Первоначально выделенные фрагменты текста были объединены в более общие категории. Всего получилось 10 категорий (в скобках указано количество упоминаний о разных способах причинения себе физического вреда, соответствующих выделенной категории). Некоторые респонденты указывали более чем один способ.

1. Несуицидальные самоповреждения — поверхностные, локализованные в конкретной части тела (609 ответов).
2. Нарушения пищевого поведения — голодание, вызывание рвоты, переедание до болей (81 ответ).
3. Депривация — лишение себя сна, намеренное переохлаждение (47 ответов).
4. Употребление психоактивных веществ — алкоголь, наркотические вещества (43 ответа).
5. Намеренное отравление лекарственными препаратами (24 ответа).
6. Рискованное поведение (15 ответов).
7. Модификации тела — татуировки, пирсинг (шесть ответов).
8. Провокация драк с другими людьми (два ответа).
9. Намеренный отказ от лечения болезни (два ответа).
10. Намеренная травматизация (падение) (один ответ).

Из анализа было исключено 12 ответов, не имеющих прямого отношения к намеренному причинению себе физического вреда. Они характеризовали не конкретные действия, а оценку своего образа жизни (например, «Был молод и не следил за здоровьем», «Ела булочки после шести» и т.п.). Категория «модификации тела» была выделена из текстов, где модификации сочетались с несуйцидальными самоповреждениями. Респонденты, указавшие только модификации тела,

были исключены из анализа ранее, так как это культурно-санкционированная практика декорирования тела, а не психопатологический симптом или показатель психологического неблагополучия.

Далее выборка была разделена на группы в зависимости от степени вреда. Несуицидальные самоповреждения составили группу **локального вреда** — в эту подгруппу были включены 385 респондентов, указавших только самоповреждения, не представляющие опасности для жизни. В большинстве случаев это были порезы кожи, удары по голове/телу, намеренные ожоги, кусание, расцарапывание кожи и т.п.

Все остальные аутодеструктивные практики были определены как направленные на вред организму в целом. Они были отнесены к группе **глобального вреда**. Сюда вошли описания поведения с высоким риском нарушений физического/психического здоровья, включая депривационные практики, злоупотребление психоактивными веществами и фармакологическими препаратами, рискованное поведение. Подгруппы глобального вреда следующие.

1. Намеренная депривация или искажение потребностей: голодание, чрезмерные физические упражнения, переедание, игнорирование физиологических нужд (сна, еды, тепла), уменьшение калорий, острая еда в больших количествах, интоксикация, употребление несъедобного/опасного для жизни, вызывание рвоты, прием слабительного, отказ от гигиены.

2. Злоупотребление психоактивными веществами: курение, злоупотребление алкоголем, энергетиками, употребление наркотиков и фармакологических препаратов (превышение дозировки рецептурных препаратов).

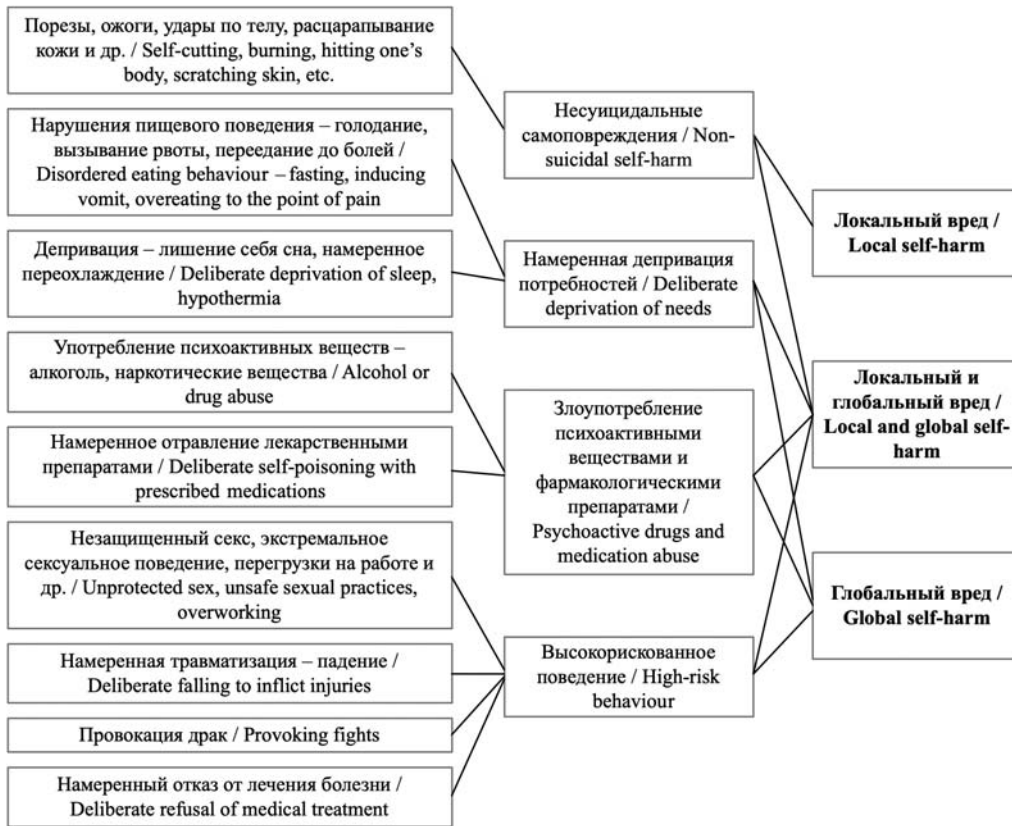
3. Рискованное поведение: незащищенный секс, экстремальное сексуальное поведение, перегрузки на работе, намеренное переохлаждение/перегрев, пренебрежение правилами безопасности, драчливость, мазохизм.

Следует отметить, что респондентов, попавших в группу глобального вреда, оказалось немного — всего 18 человек, так как в большей части случаев глобальный вред сочетался с локальным. Поэтому была выделена третья группа — **локального и глобального вреда**, куда были включены 109 человек.

На рис. 1 представлена схема способов причинения себе намеренного физического вреда, отражающая этапы обобщения полученных данных.

Распределение респондентов по полу/возрасту/образованию, а также наличию психиатрических проблем и принадлежности к онлайн-сообществу в зависимости от типа причиняемого себе вреда показано в табл. 2.

Группы локального и локального/глобального вреда сравнивались по социально-демографическим показателям с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона; группа глобального вреда была исключена как малочисленная. В группе локального вреда оказалось больше юных респондентов ( $\chi^2(3) = 13,92$ ;  $p = 0,003$ ), а также респондентов, указавших психиатрический диагноз или



**Рис. 1.** Категории и группы по способам причинения себе намеренного физического вреда  
**Fig. 1.** Categories of deliberate self-harm methods and their groups

**Таблица 2.** Социально-демографические характеристики групп в зависимости от типа самоповреждений  
**Table 2.** Demographic characteristics of groups utilizing different methods of self-harm

| Социально-демографические характеристики/Demographic characteristics           | Локальный вред/Local self-harm (n = 385) |           | Глобальный вред/Global self-harm (n = 18) |           | Локальный и глобальный вред/Local and global self-harm (n = 109) |           |
|--|--|-----------|---|-----------|--|-----------|
|  | абс/abs                                  | %         | абс/abs                                   | %         | абс/abs  | %         |
| <b>Пол, возраст/Sex, age</b>   |  |           |   |           |  |           |
| 17–19 лет/17–19 years old  | 116                                      | 30,1      | 3   | 16,7      | 26   | 23,9      |
| 20–22 года/20–22 years old   | 102                                      | 26,5      | 4   | 22,2      | 49   | 45        |
| 23–26 лет/23–26 years old  | 91                                       | 23,6      | 5   | 27,8      | 17   | 15,6      |
| 27–35 лет/27–35 years old  | 76                                       | 19,7      | 6   | 33,3      | 17   | 15,6      |
| Пол (жен./муж.)/Sex (female/male)  | 337/48                                   | 87,5/12,5 | 16/2                                      | 88,9/11,1 | 98/11  | 89,9/10,1 |
| <b>Образование/Education (school)</b>  |  |           |   |           |  |           |
| Высшее/Higher  | 233                                      | 60,6      | 11  | 61,1      | 65   | 59,6      |
| Среднее/Middle   | 152                                      | 39,4      | 7   | 38,9      | 44   | 40,4      |
| <b>Принадлежность к онлайн-сообществам/Participation in online communities</b> |  |           |   |           |  |           |
| Группа 1/Group 1   | 145                                      | 37,7      | 4   | 22,2      | 52   | 47,7      |
| Группа 2/Group 2   | 152                                      | 39,5      | 3   | 16,7      | 40   | 36,7      |
| Группа 3/Group 3   | 88                                       | 22,9      | 11  | 61,1      | 17   | 15,6      |
| <b>Психиатрические проблемы/Mental health problems</b>                         |  |           |   |           |  |           |
| Да/Yes   | 147                                      | 38,2      | 3   | 16,7      | 59   | 54,1      |
| Предполагаю, да/Probably   | 57                                       | 14,8      | 4   | 22,2      | 19   | 17,4      |
| Нет/No   | 181                                      | 47        | 11  | 61,1      | 31   | 28,5      |

*Примечание:* группа 1 — психологическая самопомощь при психических расстройствах; группа 2 — психообразование и помощь в трудных ситуациях; группа 3 — просоциальная активность (образование, волонтерство, творчество).

*Note:* Group 1 — psychological self-help for people with mental disorders; Group 2 — psychoeducation and providing help for people in difficult situations; Group 3 — prosocial activity (education, volunteering, creative activities).

предполагающих его наличие ( $\chi^2(2) = 5,43; p = 0,07$ , статистическое различие, близкое к значимому). Других существенных различий по социально-демографическим параметрам обнаружено не было.

Количество разных способов причинения себе вреда по выборке в целом варьируется от 1 до 14. Один способ физического вреда указали 163 респондента, 2–4 способа — 278 респондентов, 5–10 способов — 67 респондентов, 11–14 способов — четыре респондента. Большее количество способов указали респонденты из группы локального/глобального вреда (медиана = 4) по сравнению с группой локального вреда (медиана = 2, U-критерий Манна–Уитни,  $p < 0,001$ ).

Время последнего самоповреждения оценивалось в общей группе локального и локального/глобального вреда ( $n = 494$ ). 106 респондентов ответили, что совершили самоповреждение в течение последней недели, 117 — в период от недели до месяца до включения в исследование, 103 — от двух до шести месяцев, 39 — от семи месяцев до года и 127 — более чем за год до исследования. Два человека время последнего самоповреждения не указали.

#### **Субъективные причины физического вреда**

Причины физического вреда описали 475 респондентов. Ответы представляли собой мини-рассказы. Каждый такой рассказ прочитывали и кодировали два эксперта независимо друг от друга. При совместном обсуждении были выделены 42 общие категории, описывающие причины самоповреждения, которые далее были обобщены в девять тем. В скобках указано количество упоминаний каждой темы; в каждом ответе, как правило, указывалось несколько тем.

**1. Переживание эмоций** (318 ответов) — описываются как неспецифические негативные эмоциональные состояния без указания конкретных эмоций («было плохо»; «плохая и виноватая во всем»; «плохие эмоции»), так и конкретные негативные эмоции — апатия, злость, скука, утомление, вина, тревога, одиночество и грусть («очень сильная тревога за то, что меня бросят, страх не справиться с ситуацией, слишком сильные эмоции — гнев, отчаяние, страх»); в 9 случаях также описываются положительные эмоциональные состояния — удовольствие, подъем/эйфория («испытывала удовольствие от этого»; «чтобы получить удовольствие от физической боли»); в 16 случаях был указан стрессовый характер переживаний («стрессовая ситуация и ситуации, при которых отрицательные эмоции (гнев, печаль, тоска) зашкаливали»).

**2. Регуляция эмоций** (184 ответа) — попытка отвлечься от болезненных эмоций (56 ответов); самоуспокоение, улучшение своего состояния, снижение напряжения (78 ответов); выплеск излишней энергии (один ответ); восстановление контроля над эмоциями — некоторые респонденты указывают на иллюзорность этого контроля или на тревожащую их потерю контроля (15 ответов); избегание нежелательных эмоций (три ответа); преодоление негативных мыслей, чаще всего описываемых респондентами как «плохие»,

«гнетущие», «тревожащие», «страшные», «неспокойные», «пожирающие», которые «слишком угнетают», воспринимаются как «навязчивые», хочется «от них отвлечься», «подавить в себе», «контролировать» (31 ответ).

**3. Боль** (170 ответов) — упоминание боли («чтобы перекрыть моральную боль»; «уйти от пустоты и внутренней боли»); определение самоповреждения как способа «перевести эмоциональную боль в физическую» («я была очень расстроена, в тот момент я полностью ненавидела себя; эти эмоции ощущались физически; чтобы стало легче, мне хотелось сделать себе больно»).

**4. Межличностное отвержение** (155 ответов) — причина самоповреждения связывается респондентами с межличностными ситуациями, в которых переживается отвержение, горе, вина, эмоциональное истощение («мои близкие люди обесценивали мои чувства и мне приходилось демонстрировать им доказательства того, что мне и правда больно»; «это происходило во время ссоры с любимым человеком»; «мои друзья гуляли и никто меня не позвал, я была ненужной, а значит плохой и виноватой в этом») (88 ответов); безвыходная ситуация (три ответа); чувства беспомощности (пять ответов) и одиночества («когда пытаешься кому-то объяснить, что с тобой происходит, а тебя не понимают, возникает чувство одиночества и безысходности и отчаяние, чтобы этого всего не чувствовать и не думать, начинаю вредить себе») (59 ответов).

**5. Негативный образ себя** (85 ответов) — недовольство собой («из-за недовольства собой или когда у меня не получается что-то сделать, и я чувствую себя неполноценной, например когда еще во время учебы несколько часов не могла написать первую строчку эссе или реферата»), самообвинение и самонаказание («думала, что я во всем виновата, и таким образом наказывала себя»; «иногда в наказание за еду»; «я считала, что в чем-то поступала неправильно или вела себя недостаточно идеально и должна наказывать себя за это»), разочарование в себе, ощущение собственной никчемности («в какой-то мере наказываешь себя за то, что ты такой никчемный неудачник»).

**6. Отчуждение от себя** (39 ответов) — респонденты описывают, что совершают самоповреждения «неосознанно», когда они «не в себе», и используют их для того, чтобы «что-то почувствовать», «почувствовать тело живым», «поймать себя», «вывести себя из ступора», «чтобы как-то удерживаться в осязаемых ощущениях, когда накатывает какая-то невидимая волна волнения или тревоги» или, наоборот, чтобы «уйти от реальности».

**7. Суицидальные тенденции** (24 ответа) — самоповреждения описываются и как способ избежать истинной суицидальной попытки (замена на несуйцидальное самоповреждение: «порой это единственное, что удерживает меня от суицида; так сказать, возвращает в реальность, помогает справиться с эмоциями, спасает от импульсивных поступков»), и как способ

«проигрывания» суицидальных мыслей и фантазий («надежда на то, что не придется совершать суицид, а мои самоповреждения просто смогут привести меня к смерти...»; «в порыве отрицательных эмоций в силу психологической неспособности совершить нормальный акт самоубийства»; «порезы из любопытства; удушье из-за ненависти к себе и суицидальных мыслей»; «в тот момент мне хотелось умереть; я практически не испытывала эмоций и надеялась, что я либо умру, либо это станет достаточной эмоциональной встряской».

**8. Влечение к самоповреждению** (10 ответов) — эта тема объединяет высказывания, в которых самоповреждение связывается с потребностью, привычкой и ритуалом («потребность такая же непреодолимая, как жажда»; «сначала наказание, затем перебить эмоциональную боль физической, затем появилась потребность в этом»; «у меня был ритуал, связанный с порезами: продезинфицировать место пореза, бритву, сам ритуал тоже успокаивал»). В описаниях мы встречаем такие формулировки, как «желание ощутить боль», «навредить себе» («это похоже на автоматическую реакцию на негативные эмоции: что-то в жизни идет не так, затем возникает желание и стремление делать себе больно, причинить себе вред»; «начиналось как шутка либо же интерес, но потом переросло в зависимость») (восемь ответов). Сюда же были отнесены описания привлекательности шрамов — шрамы нравятся, они становятся способом запомнить хорошее эмоциональное состояние или изучить свое тело (10 ответов).

**9. Возраст** (семь ответов) — в эту категорию были включены сообщения, в которых причинение себе физического вреда описывалось в возрастной динамике: в подростковом возрасте «еще не умела справляться с эмоциями, и каждое переживание казалось сильнее, думала, что физическая боль перекроет душевную»; «вероятно, ради привлечения внимания (но это неточно); в фазе депрессии в возрасте от 20, чтобы отвлечься от внутренней боли»; «в детстве делала так, когда меня ругали в семье, и я чувствовала себя ненужной, ненавистой»; в подростковом возрасте была привычка как бы немного рвать на себе волосы — это было потому, что словами я не умела выражать агрессию, не умела говорить, что мне причинили душевную боль, и как бы страдала напоказ; в последнее время царапала лицо руками и била поверхности — это от внутренней агрессии, чувствовала себя несчастной и одинокой, ненужной, без возможности все это выразить и изменить в своей жизни».

Хотя каждая из этих тем описывается отдельно, они не обособлены, а переплетены между собой. Связи между категориями причин физического вреда представлены на хордовой диаграмме (рис. 2).

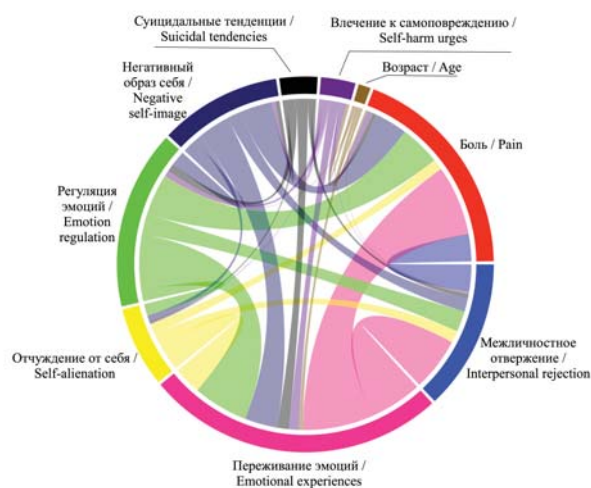
Данная диаграмма демонстрирует, как выделенные категории связаны между собой. Тесные связи ожидаемо показали такие категории, как переживание эмоций, упоминание боли и регуляция эмоций, т.е. респонденты описывали и переживание эмоций, и попытки их

регулировать, и чувство боли (переживание эмоций и боль одновременно указаны в 71 ответе; переживание и регуляция эмоций — в 56 ответах; боль и регуляция — 41 ответ). При упоминании ситуаций межличностного отвержения наиболее часто указывалось переживание эмоций (в 54 ответах). Негативный образ себя был одинаково сильно связан с упоминанием боли и переживанием эмоций (по 33 ответа). Отчуждение от себя также было связано с эмоциями и еще с межличностным отвержением, регуляцией эмоций и чувством боли. Влечение к самоповреждению не было обусловлено суицидальными тенденциями, а упоминание самоповреждения как преходящей проблемы подросткового возраста не было связано ни с суицидальными тенденциями, ни с отчуждением от себя. Суицидальная мотивация оказалась ассоциирована с чувством боли, регуляцией и переживанием эмоций, отчуждением от себя, межличностным отвержением и негативным образом себя.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Использование в данном исследовании качественной методологии позволило получить сведения о субъективном опыте молодых людей, причиняющих себе намеренный физический вред: о способах, которые они для этого используют, и причинах, которые, по их мнению, лежат в основе этих действий. Исходя из текстов, предоставленных респондентами, мы попытались обобщить достаточно широкий спектр способов причинения себе намеренного физического вреда и его причин и проследить некоторые статистические тенденции.

Учитывая, что мы приглашали в исследование людей, предположительно имеющих опыт самоповреждения, и обращались для этого в специализированные онлайн-группы самопомощи, процент участников,



**Рис. 2.** Связи между категориями субъективных причин физического вреда (хордовая диаграмма)

**Fig. 2.** Relationships between categories of subjective reasons for self-harm (chord diagram)

подтвердивших его, оказался высоким (77,3%), а большая часть из них отметили наличие проблем с психическим здоровьем. Было указано от 1 до 14 разных способов причинения себе вреда; по времени последнего самоповреждения для 79% респондентов этот период составил от одного дня до полугода назад, т.е. большую часть выборки составили люди с недавними самоповреждениями.

Как неоднократно подтверждалось разными авторами, подростково-юношеский возраст наиболее уязвим к самоповреждающему поведению, что объясняется проблемами развития в этот период, когда причинение себе вреда оказывается следствием конфликта между потребностью в выражении сильных эмоций, эмоциональной разрядке и потребностью в заботе и связях с другими людьми [2, 16]. В нашем исследовании также самая юная возрастная подгруппа 17–19 лет показала наибольшую распространенность самоповреждений, преимущественно несуйцидальной направленности.

Выделенные категории по способам причинения себе намеренного физического вреда отчетливо продемонстрировали разделение на локальный и глобальный вред. В первом случае речь идет о несуйцидальных самоповреждениях, которые поверхностны, локализованы, как правило, на отдельном участке тела, и не представляют угрозу для жизни. Причинение себе глобальных повреждений соотносится с саморазрушительным поведением, направленным на причинение вреда организму в целом. Группа лиц, отметивших только глобальный вред, оказалась очень малочисленной, тогда как группа, где локальный и глобальный вред сочетались, была в несколько раз больше. Конкретные способы причинения себе глобального вреда больше соотносятся с психопатологическими симптомами или девиациями, но сочетание локального/глобального вреда представляет интерес, так как здесь мы наблюдаем, по сути, более тяжелую форму самоповреждающего поведения с высоким риском психопатологии. Поэтому на практике подобные сочетания могут служить основанием для психиатрического наблюдения и обязательной профилактики суицидального риска.

Анализ причин физического вреда позволил нам выделить девять общих тем, которые в большинстве своем оказались переплетены друг с другом. И сами темы, и связи между ними вписываются в современные представления о самоповреждающем поведении и его механизмах: например, модели эмоциональной дисрегуляции [14, 15], диссоциации [17], нарушений привязанности [18], аддиктивного влечения [19]. В нашем исследовании с самой высокой частотой упоминания в текстах оказались категории, непосредственно связанные с эмоциями — переживание эмоций, регуляция эмоций и чувство боли. В российском исследовании смысловой основы самоповреждающего поведения на выборке интернет-пользователей ( $n = 156$ ) были получены близкие результаты: наибольшее число ответов относились к эмоциональным состояниям и регуляции эмоций [20]. В обзоре качественных исследований,

посвященных субъективному опыту подростков и молодых людей, причиняющих себе намеренный физический вред, темы, связанные с эмоциями (их регуляцией, выражением, переживанием), также оказались ключевыми. Было выделено четыре общих мотива самоповреждения: 1) почувствовать облегчение; 2) совладать с тяжелыми чувствами; 3) выразить неприемлемые чувства; 4) установить связи с другими [16].

Наименее эмпирически изученными остаются внутриличностные и межличностные факторы самоповреждающего поведения, названные в нашей категоризации как «межличностное отвержение» и «негативный образ себя». Содержание этих двух категорий ауторепрессивно, наполнено значительной неудовлетворенностью собой и отражает трудности в межличностных отношениях: одиночество, отсутствие взаимопонимания, ощущение изоляции, непроницаемости окружающих, воспринимаемое пренебрежение, отвержение со стороны родственников, друзей, романтических партнеров, незнакомых людей. Восприятие межличностного контекста как отвергающего и опасного, а себя как недостаточно соответствующего собственным и общественным стандартам формирует основу для широкого спектра причинения себе намеренного физического вреда и представляет собой значительный риск развития психопатологической симптоматики в будущем. И именно межличностный контекст признается наиболее важным в предсказании первых эпизодов самоповреждающего поведения у подростков в будущем [21, 22].

**Ограничения исследования:** 1) используемый качественный дизайн исследования не предполагает выделение статистических закономерностей, а представленные в статье результаты о субъективном опыте причинения себе намеренного вреда могут быть использованы для развития теоретических представлений о самоповреждающем поведении; 2) исследование проводилось онлайн, поэтому, несмотря на то что были получены сведения о диагностированных или предполагаемых психических расстройствах, мы не имели возможности подтвердить или опровергнуть эти сведения, тем не менее сочли целесообразным привести их как характеристику самоидентификации участников исследования; 3) не был оценен вклад контента онлайн-сообществ в самоповреждающее поведение их участников — это задача отдельного исследования, хотя факт этого влияния, как отрицательного, так и положительного, исключить нельзя [23].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования представляют собой попытку приблизиться к пониманию индивидуальных путей формирования самоповреждающего поведения, которые могут быть связаны с неспособностью выдержать остроту душевной боли, выстоять при столкновении с собственными негативными эмоциями; негативным самовосприятием и высокой

неудовлетворенностью собой; чувством оторванности от других, воспринимаемым пренебрежением и отвержением; а также могут быть обусловлены психопатологической симптоматикой. В клинко-психологической перспективе полученные результаты подчеркивают необходимость тщательной, индивидуально ориентированной оценки самоповреждающего поведения с целью определения степени причиняемого вреда: это только поверхностные несуйцидальные самоповреждения или сочетание несуйцидальных самоповреждений с действиями, направленными на причинение вреда всему организму (от девиаций до суйцидальных попыток).

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Евсеев ВД, Бохан НА, Мандель АИ, Кадочникова СВ. Связь несуйцидальных самоповреждений с тревогой, депрессией и агрессивным поведением у лиц призывного возраста. *Психиатрия*. 2022;20(4):27–35. doi: [10.30629/2618-6667-2022-20-4-27-35](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-4-27-35)  
Evseev VD, Bokhan NA, Mandel AI, Kadochnikova SV. Association of Non-Suicidal Self-Harm with Anxiety, Depression and Aggressive Behavior in Young Men of Military Age. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2022;20(4):27–35. (In Russ.). doi: [10.30629/2618-6667-2022-20-4-27-35](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-4-27-35)
2. Польская НА. Причины самоповреждения в юношеском возрасте (на основе шкалы самоотчета). *Консультативная психология и психотерапия*. 2014;2:140–152.  
Polskaya NA. The reasons of self-injurious behavior in youth (based on a self-report scale). *Counseling Psychology and Psychotherapy*. 2014;2:140–152. (In Russ.).
3. Zhang J, Song J, Wang J. Adolescent self-harm and risk factors. *Asia Pac Psychiatry*. 2016;8(4):287–295. doi: [10.1111/appy.12243](https://doi.org/10.1111/appy.12243)
4. Owens D, Horrocks J, House A. Fatal and non-fatal repetition of self-harm: systematic review. *Br J Psychiatry*. 2002;181(3):193–199. doi: [10.1192/bjp.181.3.193](https://doi.org/10.1192/bjp.181.3.193)
5. Carroll R, Metcalfe C, Gunnell D. Hospital presenting self-harm and risk of fatal and non-fatal repetition: systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9:e89944. doi: [10.1371/journal.pone.0089944](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089944)
6. Townsend E, Ness J, Waters K, Kapur N, Turnbull P, Cooper J, Bergen H, Hawton K. Self-harm and life problems: findings from the Multicentre Study of Self-harm in England. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2016;51(2):183–192. Epub 2015 Oct 25. PMID: 26499114. doi: [10.1007/s00127-015-1136-9](https://doi.org/10.1007/s00127-015-1136-9)
7. Witt KG, Hetrick SE, Rajaram G, Hazell P, Taylor Salisbury TL, Townsend E, Hawton K. Psychosocial interventions for self-harm in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;4(4):CD013668. doi: [10.1002/14651858.CD013668.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD013668.pub2) Accessed 25 January 2023.
8. Менделевич ВД. Самоповреждающее (селф-харм) поведение: иерархический и сетевой анализ. *Неврологический вестник*. 2021;53(2):5–9. doi: [10.17816/nb71392](https://doi.org/10.17816/nb71392)  
Mendelevich VD. Self-harm behavior: hierarchical and network analysis. *Neurological Bulletin*. 2021;53(2):5–9. (In Russ.). doi: [10.17816/nb71392](https://doi.org/10.17816/nb71392)
9. Григорьева АА. Характеристика подростков с риском самоповреждающего поведения и употребления психоактивных веществ. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2019;2(103):32–40. (In Russ.). doi: [10.26617/1810-3111-2019-2\(103\)-32-40](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2019-2(103)-32-40)  
Grigorieva AA. Characteristics of adolescents at risk for self-injurious behavior and substance use. *Siberian Bulletin of Psychiatry and Narcology*. 2019;2(103):32–40. (In Russ.). doi: [10.26617/1810-3111-2019-2\(103\)-32-40](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2019-2(103)-32-40)
10. Bentley KH, Cassiello-Robbins CF, Vittorio L, Sauer-Zavala S, Barlow DH. The association between nonsuicidal self-injury and the emotional disorders: A meta-analytic review. *Clin Psychol Rev*. 2015;37:72–88. doi: [10.1016/j.cpr.2015.02.006](https://doi.org/10.1016/j.cpr.2015.02.006)
11. Gee BL, Han J, Benassi H, Batterham PJ. Suicidal thoughts, suicidal behaviours and self-harm in daily life: A systematic review of ecological momentary assessment studies. *Digital Health*. 2020;6. doi: [10.1177/2055207620963958](https://doi.org/10.1177/2055207620963958)
12. Stead VE, Boylan K, Schmidt LA. Longitudinal associations between non-suicidal self-injury and borderline personality disorder in adolescents: a literature review. *Borderline Personality Disord Emot Dysregul*. 2019;6(1):1–12. doi: [10.1186/s40479-019-0100-9](https://doi.org/10.1186/s40479-019-0100-9)
13. Абрамова АА, Ениколопов СН, Ефремов АГ, Кузнецова СО. Аутоагрессивное несуйцидальное поведение как способ совладания с негативными эмоциями. *Клиническая и специальная психология*. 2018;7(2):21–40. doi: [10.17759/cpse.2018070202](https://doi.org/10.17759/cpse.2018070202)  
Abramova AA, Enikolopov SN, Efremov AG, Kuznetsova SO. Autoaggressive Non-Suicidal Behavior as the Way of Coping with Negative Emotions. *Clinical Psychology and Special Education*. 2018;7(2):21–40. (In Russ.). doi: [10.17759/cpse.2018070202](https://doi.org/10.17759/cpse.2018070202)
14. Польская НА. Нарушения эмоциональной регуляции при самоповреждающем поведении. *Психологический журнал*. 2018;24(4):27–37. doi: [10.31857/S020595920000067-9](https://doi.org/10.31857/S020595920000067-9)  
Polskaya NA. Emotion dysregulation in self-injurious behavior. *Psichologicheskij zhurnal*. 2018;24(4):27–37. (In Russ.). doi: [10.31857/S020595920000067-9](https://doi.org/10.31857/S020595920000067-9)
15. Польская НА. Эмоциональная дисрегуляция в структуре самоповреждающего поведения. *Консультативная психология и психотерапия*. 2018;26(4):65–82. doi: [10.17759/cpp.2018260405](https://doi.org/10.17759/cpp.2018260405)  
Polskaya NA. Emotion Dysregulation in the Structure of Self-Injurious Behavior. *Counseling Psychology and Psychotherapy*. 2018;26(4):65–82. (In Russ.). doi: [10.17759/cpp.2018260405](https://doi.org/10.17759/cpp.2018260405)
16. Stänicke LI, Haavind H, Gullestad SE. How Do Young People Understand Their Own Self-Harm? A Meta-synthesis of Adolescents' Subjective Experience

- of Self-Harm. *Adolescent Res Rev.* 2018;3:173–191. doi: [10.1007/s40894-018-0080-9](https://doi.org/10.1007/s40894-018-0080-9)
17. Польская НА, Мельникова МА. Диссоциация, травма и самоповреждающее поведение. *Консультативная психология и психотерапия.* 2020;28(1):25–48. doi: [10.17759/cpp.2020280103](https://doi.org/10.17759/cpp.2020280103)  
Polskaya NA, Melnikova MA. Dissociation, Trauma and Self-Harm. *Counseling Psychology and Psychotherapy.* 2020;28(1):25–48. (In Russ.). doi: [10.17759/cpp.2020280103](https://doi.org/10.17759/cpp.2020280103)
  18. Снегирева ТВ, Воликова СВ. Нарушения привязанности у подростков с несуицидальным самоповреждающим поведением. *Современная зарубежная психология.* 2020;9(4):66–76. doi: [10.17759/jmfp.2020090406](https://doi.org/10.17759/jmfp.2020090406)  
Snegireva TV, Volikova SV. Attachment quality in adolescents with non-suicidal self-injury. *Journal of Modern Foreign Psychology.* 2020;9(4):66–76. (In Russ). doi: [10.17759/jmfp.2020090406](https://doi.org/10.17759/jmfp.2020090406)
  19. Nixon MK, Levesque C, Preyde M, Vanderkooy J, Cloutier PF. The Ottawa Self-Injury Inventory: Evaluation of an assessment measure of nonsuicidal self-injury in an inpatient sample of adolescents. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health.* 2015;9(1):1–7. doi: [10.1186/s13034-015-0056-5](https://doi.org/10.1186/s13034-015-0056-5)
  20. Медведева ТИ, Бойко ОМ, Воронцова ОЮ, Казьмина ОЮ, Ениколопов СН. Смыслы самоповреждающего поведения: результаты интернет-исследования. *Неврологический вестник.* 2020;1:19–21. doi: [10.17816/nb16521](https://doi.org/10.17816/nb16521)  
Medvedeva TI, Boyko OM, Vorontsova OYu, Kazmina OYu, Enikolopov SN. The meanings of self-harm behavior: internet study results. *Neurological Bulletin.* 2020;1:19–21. (In Russ.). doi: [10.17816/nb16521](https://doi.org/10.17816/nb16521)
  21. Kaess M, Eppelmann L, Brunner R, Parzer P, Resch F, Carli V, Wasserman C, Sarchiapone M, Hoven CW, Apter A, Balazs J, Barzilay S, Bobes J, Cosman D, Horvath LO, Kahn JP, Keeley H, McMahon E, Podlogar T, Postuvan V, Saiz PA, Tubiana A, Varnik A, Wasserman D. Life Events Predicting the First Onset of Adolescent Direct Self-Injurious Behavior-A Prospective Multi-center Study. *J Adolesc Health.* 2020;66(2):195–201. Epub 2019 Oct 31. PMID: 31677986. doi: [10.1016/j.jadohealth.2019.08.018](https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2019.08.018)
  22. Крылова ЕС, Кулешов АА, Бебуришвили АА, Каледда ВГ. Несуицидальные самоповреждения при декомпенсации расстройства личности у пациентов юношеского возраста в период пандемии коронавирусной инфекции (COVID-19) в 2020–2021 гг. *Психиатрия.* 2021;19(4):7–14. doi: [10.30629/2618-6667-2021-19-4-7-14](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-7-14)  
Krylova ES, Kuleshov AA, Beburishvili AA, Kaleda VG. Non-Suicidal Self-Injury in the Decompen-sation of Personality Disorder in Adolescents During the COVID-19 Pandemic in 2020–2021. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya).* 2021;19(4):7–14. (In Russ.). doi: [10.30629/2618-6667-2021-19-4-7-14](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-7-14)
  23. Lavis A., Winter R. #Online harms or benefits? An ethnographic analysis of the positives and negatives of peer-support around self-harm on social media. *J Child Psychol Psychiatry.* 2020;61(8):842–854. doi: [10.1111/jcpp.13245](https://doi.org/10.1111/jcpp.13245)

**Сведения об авторах**

Наталья Анатольевна Польская, доктор психологических наук, доцент, профессор, кафедра клинической психологии и психотерапии, ФГБОУ ВО «Московский государственный психолого-педагогический университет»; ГБУЗ «Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков им. Г.Е. Сухаревой ДЗМ г. Москвы», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7305-5577>  
polskayana@yandex.ru

Анна Юрьевна Развалова, кандидат психологических наук, ФГБУН «Институт психологии Российской академии наук», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2046-3411>  
annraz@rambler.ru

**Information about the authors**

Natalia A. Polskaya, Dr. of Sci. (Psychology), Professor, Moscow State University of Psychology & Education; G.E. Sukhareva Scientific and Practical Center for Mental Health of Children and Adolescents of the Moscow Department of Public Health, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7305-5577>  
polskayana@yandex.ru

Anna Yu. Razvaliaeva, Candidate of Psychological Sciences, Institute of Psychology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2046-3411>  
annraz@rambler.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors have no conflict of interest to declare.

Дата поступления 16.08.2022  
Received 16.08.2022

Дата рецензии 18.10.2022  
Revised 18.10.2022

Дата принятия 13.12.2022  
Accepted for publication 13.12.2022

## Психическое здоровье подростков России в период пандемии COVID-19

Е.Р. Слободская<sup>1</sup>, М.В. Сафронова<sup>2</sup>, Н.Б. Семенова<sup>3</sup>, О.С. Корниенко<sup>1,4</sup>, Т.О. Риппинен<sup>1</sup>, Е.В. Резун<sup>1</sup>, И.В. Лето<sup>1</sup>, Е.Н. Петренко<sup>1</sup>, Е.А. Козлова<sup>1,4</sup>, А.В. Варшал<sup>1,4</sup>, М.Е. Гришкевич<sup>1</sup>, П.Д. Рудыч<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины, Новосибирск, Россия

<sup>2</sup>Новосибирский государственный педагогический университет, Новосибирск, Россия

<sup>3</sup>Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера, Красноярск, Россия

<sup>4</sup>Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск, Россия

Автор для корреспонденции: Елена Романовна Слободская, [hslob@physiol.ru](mailto:hslob@physiol.ru)

### Резюме

**Обоснование:** пандемия COVID-19 и связанные с ней ограничения могли быть особенно травмирующими для подростков, однако имеющиеся сведения о состоянии психического здоровья у подростков во время пандемии противоречивы. **Цель:** оценить изменения показателей психического здоровья и употребления психоактивных веществ российскими подростками в период пандемии COVID-19. **Участники исследования и методы:** для оценки распространенных проблем психического здоровья подростки 11–18 лет из сибирских агломераций заполняли опросник «Сильные стороны и трудности» (SDQ, R. Goodman, 2001), шкалу оценки нарушений образа тела и приема пищи, а также блок вопросов об употреблении никотина, алкоголя и наркотиков. Проводили сравнение когорт подростков, обследованных во время пандемии COVID-19 в 2020–2021 гг. ( $n = 1747$ ; 43% мужского пола) и до пандемии в 2015–2018 гг. ( $n = 1774$ ; 47% мужского пола). В анализе использовали линейные модели с учетом пола и возраста. **Результаты:** показатели самооценки тревожно-депрессивных и психосоматических симптомов, общего числа проблем психического здоровья и уровня употребления психоактивных веществ оказались значимо выше у подростков, обследованных во время пандемии в 2020–2021 гг. Увеличение этих показателей наблюдалось в сходной степени у подростков разного пола; однако рост употребления никотина и алкоголя зарегистрирован преимущественно у девочек. **Заключение:** полученные результаты указывают на то, что пандемия COVID-19 и связанные с ней ограничения могли оказать стрессовое воздействие на подростков. В связи с этим необходимы исследования факторов риска и защиты психического здоровья российских подростков. Профилактические программы должны учитывать связанные с полом особенности употребления подростками психоактивных веществ.

**Ключевые слова:** психическое здоровье, подростковый возраст, коронавирусная пандемия, COVID-19, эмоциональные и поведенческие проблемы, употребление психоактивных веществ

**Финансирование:** работа выполнена при поддержке Российского научного фонда «Изменения психического здоровья российских детей и подростков на фоне пандемии с учетом секулярных трендов» (проект 21-15-00033).

**Выражение признательности:** авторы выражают благодарность всем участникам исследования.

**Для цитирования:** Слободская Е.Р., Сафронова М.В., Семенова Н.Б., Корниенко О.С., Риппинен Т.О., Резун Е.В., Лето И.В., Петренко Е.Н., Козлова Е.А., Варшал А.В., Гришкевич М.Е., Рудыч П.Д. Психическое здоровье подростков России в период пандемии COVID-19. *Психиатрия*. 2023;21(1):16–26. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-1-16-26>

### RESEARCH

UDC 616.89-053

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-1-16-26>

## Mental Health of Russian Adolescents during the COVID-19 Pandemic

H.R. Slobodskaya<sup>1</sup>, M.V. Safronova<sup>2</sup>, N.B. Semenova<sup>3</sup>, O.S. Kornienko<sup>1,4</sup>, T.O. Rippinen<sup>1</sup>, E.V. Rezun<sup>1</sup>, I.V. Leto<sup>1</sup>, E.N. Petrenko<sup>1</sup>, E.A. Kozlova<sup>1,4</sup>, A.V. Varshal<sup>1,4</sup>, M.E. Grishkevich<sup>1</sup>, P.D. Rudych<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Scientific Research Institute of Neuroscience and Medicine, Novosibirsk, Russia

<sup>2</sup>Novosibirsk State Pedagogical University, Novosibirsk, Russia

<sup>3</sup>Scientific Research Institute for Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russia

<sup>4</sup>Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

Corresponding author: Helena R. Slobodskaya, [hslob@physiol.ru](mailto:hslob@physiol.ru)

### Summary

**Background:** the COVID-19 pandemic and associated restrictions may be particularly harmful for adolescents; however, evidence about changes in adolescent mental health during the pandemic is inconsistent. **The aim** was to examine changes in levels of Russian adolescent mental health and rates of substance use during the COVID-19 pandemic. **Participants and methods:** two cohorts of 11–18-year-old adolescents were recruited from Siberian cities in 2015–18 ( $n = 1774$ , 47% male) and in 2020–21 ( $n = 1747$ , 43% male). Participants completed identical sets of questionnaires: the Strengths and Difficulties Questionnaire, Body



Image and Eating Distress scale and items on tobacco, alcohol and drug use. We examined the effect of cohort, gender and age using linear models. **Results:** in the 2020–21 cohort, depression, anxiety and psychosomatic symptoms, total mental health problems and levels of substance use were higher than in the 2015–18 cohort. Increases in emotional symptoms and total mental health problems were similar in both genders, whereas increases in rates of smoking and alcohol use were significant only among girls. **Conclusions:** the present findings indicate that the COVID-19 pandemic experience was likely to be stressful for adolescents. Therefore, more research on risk and protective factors of Russian adolescent mental health is needed. The findings also suggest that preventative interventions should be based on gender-specific patterns of adolescent substance use.

**Keywords:** adolescent mental health, the COVID-19 pandemic, emotional and behavioural problems, substance use

**Funding:** the study was supported by RFBR grant No. 21-15-0003 “Changes in Russian child and adolescent mental health in the context of the pandemic and secular trends”.

**Acknowledgements:** the authors are grateful to all participants of study.

**For citation:** Slobodskaya H.R., Safronova M.V., Semenova N.B., Kornienko O.S., Rippinen T.O., Rezun E.V., Leto I.V., Petrenko E.N., Kozlova E.A., Varshal A.V., Grishkevich M.E., Rudych P.D. Mental Health of Russian Adolescents during the COVID-19 Pandemic. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2023;21(1):16–26. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-1-16-26>

## ВВЕДЕНИЕ

### Проблемы психического здоровья подростков во время пандемии COVID-19

Пандемия COVID-19 и связанные с ней ограничения вызвали беспрецедентные изменения в повседневной жизни подростков всего мира. Социальные ограничения могут быть особенно травмирующими в подростковом возрасте, так как в этот период взаимоотношения со сверстниками являются важным фактором здоровья и благополучного развития [1]. Имеющиеся данные указывают на повышенный уровень проблем психического здоровья у подростков во время пандемии, прежде всего это касается тревожно-депрессивной симптоматики у девочек [2, 3]. Однако негативное воздействие пандемии не универсально. Так, в лонгитюдном исследовании китайских подростков обнаружено снижение уровня тревоги и депрессии — как в период вызванного пандемией локдауна, так и после него [4]. В другом лонгитюдном исследовании американских подростков латиноамериканского происхождения обнаружено клинически значимое снижение уровня эмоциональных проблем и общего числа проблем психического здоровья во время локдауна [5]. Сведений о связи пандемии COVID-19 с нарушениями образа тела и приема пищи у подростков недостаточно [6].

В большинстве исследований обнаружено снижение употребления подростками психоактивных веществ во время пандемии, однако результаты не полностью однозначны [7]. Так, в лонгитюдном исследовании канадских авторов обнаружено, что доля тех подростков, кто признавал употребление психоактивных веществ, снизилась, но возросла частота употребления алкоголя и канабиса [8]. В повторных исследованиях 13–19-летних норвежских подростков показано снижение частоты употребления канабиса, но распространенность курения не изменилась [9]. Учитывая противоречивость полученных в разных странах сведений об изменениях психического здоровья подростков и употребления ими психоактивных веществ во время пандемии COVID-19, проведение подобного исследования в России представляется актуальным.

**Цель исследования:** оценить изменения показателей психического здоровья и употребления

психоактивных веществ российскими подростками в период пандемии COVID-19 при сравнении двух сопоставимых когорт, исследованных идентичными методами в 2015–2018 и в 2020–2021 гг., с учетом возраста и пола.

## ДИЗАЙН И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сбор данных проводили преимущественно в средних учебных заведениях после одобрения школьной администрации. Учащимся 6–11-х классов предлагали заполнить в классе анонимный опросник, разработанный для евразийского исследования психического здоровья детей и подростков (Eurasian Child Mental Health Study, ECMHS, 2018 [10]). Помимо этого, для привлечения участников использовали социальные сети. Исследование включило подростков 11–18 лет.

### Этические аспекты

Родители учащихся подписывали информированное согласие на участие их детей в исследовании. Проведение исследования соответствует положениям Хельсинкской декларации 1964 г., пересмотренным в 1975–2013 гг., и одобрено Этическим комитетом Научно-исследовательского института нейронаук и медицины (протокол № 3 от 25.03.2015 г.).

### Ethic approval

The parents of all examined students signed the informed consent to take part in a study. This study was approved by the Ethical Committee of Scientific Research Institute of Neuroscience and Medicine (Protocol #3 from 25.03.2015). This study complies with the Principles of the WMA Helsinki Declaration 1964 amended 1975–2013.

### Выборки

**Когорта 2015–2018 гг.** основана на данных, собранных в рамках ECMHS. Исследование проводили в двух городских агломерациях Сибири — Новосибирской и Красноярской. Исследование охватило 1774 подростка (47% мужского пола) из 22 средних общеобразовательных школ, четырех гимназий и лицеев и одной вечерней школы. Средний возраст подростков составил 14,7 (SD = 1,3).

**Когорта 2020–2021 гг.** основана на данных, собранных в рамках проекта «Изменения психического здоровья российских детей и подростков на фоне

пандемии с учетом секулярных трендов», выполняемого по гранту РФФИ (№ 21-15-00033). Большая часть участников (93%) проживали в Новосибирской области, 7,8% — в сельской местности. Сбор данных происходил с ноября 2020 по июль 2021 гг. В апреле 2020 г. в школах Новосибирской области и многих регионов России было введено дистанционное обучение до конца учебного года. В учебном году 2020–2021 гг. обучение в основном проходило в очном режиме, с определенными ограничениями и частичным использованием дистанционных технологий. Исследование включило 1747 подростков (43% мужского пола) из 100 средних общеобразовательных школ, 49 гимназий и лицеев, трех вечерних школ и трех профессиональных образовательных учреждений. Средний возраст подростков составил 15,3 года ( $SD = 1,4$ ). Большая часть данных ( $n = 1120$ ) получена с помощью печатных форм опросников, которые подростки заполняли в классе. Кроме того, использовали электронные формы опросников, заполнение которых проходило онлайн.

#### Методы

Опросник «Сильные стороны и трудности» для подростков 11 лет и старше (SDQ [11]) содержит 25 утверждений для оценки проблем и положительных качеств ребенка в последние шесть месяцев. Респондент отмечает каждое утверждение как неверное, отчасти верное или верное. Ответы распределяются по пяти шкалам из пяти пунктов каждая: проблемы с поведением (ложь, драки), эмоциональные симптомы (тревоги, сниженное настроение, психосоматические проявления), гиперактивность–невнимательность (неусидчивость), проблемы со сверстниками (уединение, жертва буллинга) и просоциальное поведение (сочувствие и помощь другим). Сумма первых четырех шкал составляет общую оценку проблем. Утверждения, касающиеся эмоциональных проблем и проблем со сверстниками, образуют итоговую шкалу интернализации, а утверждения, касающиеся проблем с поведением и гиперактивности–невнимательности, — шкалу экстернализации.

Нарушения образа тела и приема пищи оценивали с помощью шкалы из 11 утверждений [12] об отношении к своему телу и пищевом поведении (например, «Я боюсь растолстеть», «Я не всегда способен(-на) контролировать прием пищи»). Респондент отмечал каждое утверждение как неверное, отчасти верное или верное.

Употребление психоактивных веществ в опроснике ЕСМНС оценивали с помощью вопросов о частоте курения или употребления никотина (никогда, редко/раз в неделю или ежедневно), употребления алкоголя (никогда/несколько раз в год, раз в месяц или чаще, раз в неделю или чаще) и о том, пробовал ли когда-нибудь подросток какие-либо наркотики (никогда, один раз, два раза или больше). Сумма оценок по трем вопросам составляла итоговый показатель употребления психоактивных веществ.

#### Статистический анализ

Выраженность просоциального поведения и проблем психического здоровья у подростков и частоту употребления ими психоактивных веществ в 2015–2018 и 2020–2021 гг. оценивали отдельно в подгруппах каждого пола с использованием описательной статистики и подсчетом 95% доверительных интервалов (ДИ) с помощью бутстрэппинга (bootstrapping). Затем исследовали вклад когорты, пола и возраста в показатели психического здоровья подростков. Для размерных результирующих показателей (оценки по SDQ, проблемы образа тела и суммарная оценка употребления психоактивных веществ) тестировали серию общих линейных моделей (GLM): пол и когорту включали как фиксированные факторы, возраст вводили в качестве ковариата. Величину эффектов оценивали с помощью коэффициента  $\eta^2$ , показывающего, какую долю вариации результирующего показателя объясняют исследуемые факторы: значения  $\eta^2 = 1–5,9\%$  означают небольшой эффект,  $6–13,9\%$  — средний, а значения  $\eta^2$  более  $14\%$  указывают на большую величину эффекта. Для анализа порядковых результирующих показателей употребления никотина и алкоголя и проб наркотиков применяли таблицы сопряженности с оценкой статистического критерия  $\chi^2$ . Помимо этого, тестировали порядковые регрессионные модели; в качестве предикторов вводили возраст, пол, когорту и взаимодействие когорты с полом. Поскольку было проведено несколько регрессионных анализов, уровень статистической значимости корректировали с помощью поправки Бонферрони для  $\alpha = 0.05/7 = .007$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

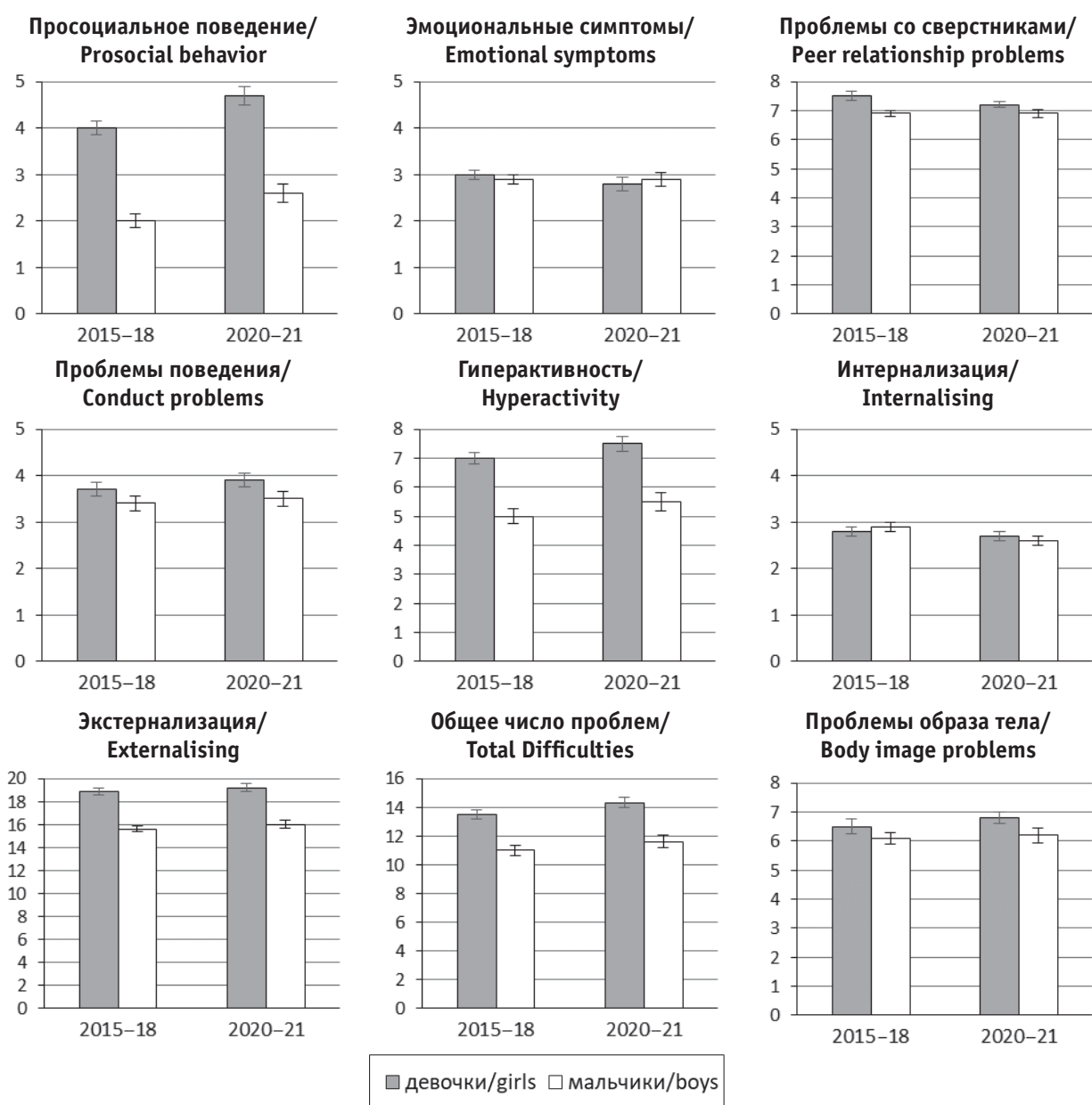
### Психическое здоровье подростков до и во время пандемии COVID-19

Средний уровень просоциального поведения и проблем психического здоровья у подростков разного пола в когортах 2015–2018 и 2020–2021 гг. представлен на рис. 1; результаты анализа GLM даны в табл. 1. Многомерный анализ шкал SDQ выявил достоверные эффекты возраста (Wilk's  $\lambda = .99, p < .001, \eta^2 = .008$ ), пола (Wilk's  $\lambda = .84, p < .001, \eta^2 = .164$ ) и когорты (Wilk's  $\lambda = .98, p < .001, \eta^2 = .019$ ), а также достоверное взаимодействие когорты с полом (Wilk's  $\lambda = .995, p = .005, \eta^2 = .005$ ). С увеличением возраста подростков нарастала выраженность эмоциональных симптомов ( $r = .11, p < .001$ ) и интернализации в целом ( $r = .07, p < .001$ ), увеличивалось общее число проблем психического здоровья ( $r = .06, p = .001$ ) и нарастала неудовлетворенность образом тела ( $r = .06, p = .001$ ). Однако возраст вносил незначительный вклад в психическое здоровье подростков, определяя менее  $0,6\%$  вариации показателей.

Выявлены существенные межполовые различия показателей психического здоровья подростков. У девочек по сравнению с мальчиками просоциальное поведение было выражено сильнее, они отмечали

значительно больше эмоциональных симптомов, проблем с поведением и проявлений гиперактивности–невнимательности, в результате у них зарегистрирован значительно более высокий уровень интернализации и экстернализации и большее число проблем психического здоровья. Кроме того, у девочек обнаружено больше нарушений образа тела и приема пищи. В то же время выраженность проблем со сверстниками у подростков разного пола в нашей выборке не различалась. Наибольший эффект пола наблюдался в отношении эмоциональных симптомов и проблем образа тела, несколько меньший — в отношении интернализации и общего числа проблем.

В когорте, исследованной в период пандемии COVID-19, зарегистрировано значительно больше эмоциональных симптомов, чем у лиц, обследованных до пандемии. В силу этого на фоне пандемии у подростков наблюдался более высокий уровень интернализации и большее общее число проблем психического здоровья. Анализ взаимодействий когорты с полом показал, что связанные с пандемией COVID-19 изменения эмоциональных симптомов, интернализации и общего числа проблем у мальчиков и девочек выражены в сходной степени. Все межкогортные различия были небольшими: они объясняли менее 1% всей вариации показателей психического здоровья подростков.



**Рис. 1.** Средние значения и 95% доверительные интервалы показателей психического здоровья подростков до и во время пандемии COVID-19

**Fig. 1.** Means and 95% confidence intervals for adolescent mental health measures before and during the COVID-19 pandemic

**Таблица 1.** Эффекты когорты, пола и их взаимодействия в отношении показателей психического здоровья подростков<sup>1</sup>**Table 1.** Effects of cohort, gender and their interaction on adolescent mental health measures<sup>1</sup>

|  | Когорта/Cohort  |                | Пол/Gender       |                | Когорта × пол/<br>Cohort × Gender |                |
|--|-----------------|----------------|------------------|----------------|-----------------------------------|----------------|
|  | F               | η <sup>2</sup> | F                | η <sup>2</sup> | F                                 | η <sup>2</sup> |
| Просоциальное поведение/Prosocial behaviour      | 4.33*           | .001           | <b>41.08***</b>  | <b>.012</b>    | 4.95*                             | .002           |
| Эмоциональные симптомы/Emotional symptoms        | <b>37.78***</b> | <b>.011</b>    | <b>529.73***</b> | <b>.139</b>    | 1.25                              | .000           |
| Проблемы со сверстниками/Peer problems           | 1.22            | .000           | 0.08             | .000           | 1.46                              | .000           |
| Проблемы поведения/Conduct problems              | 0.07            | .000           | <b>36.31***</b>  | <b>.004</b>    | 4.62*                             | .001           |
| Гиперактивность/Hyperactivity                    | 2.75            | .001           | <b>95.90***</b>  | <b>.003</b>    | 0.09                              | .000           |
| Интернализация/Internalising                     | <b>12.38***</b> | <b>.004</b>    | <b>248.00***</b> | <b>.070</b>    | 0.01                              | .000           |
| Экстернализация/Externalising                    | 1.68            | .001           | <b>23.74***</b>  | <b>.007</b>    | 0.84                              | .000           |
| Общее число проблем/Total Difficulties           | <b>8.69**</b>   | <b>.003</b>    | <b>167.60***</b> | <b>.049</b>    | 0.38                              | .000           |
| Проблемы образа тела/Body image problems         | 2.44            | .001           | <b>443.88***</b> | <b>.124</b>    | 0.03                              | .000           |
| Употребление психоактивных веществ/Substance use | <b>8.88**</b>   | <b>.003</b>    | 2.69             | .001           | 6.80**                            | .002           |

Примечание: <sup>1</sup>под контролем возраста.  $df = 1, 3148-3283$ . \*  $p < .05$ , \*\*  $p < .01$ , \*\*\*  $p < .001$ . Жирным шрифтом отмечены результаты, достоверные при применении поправки Бонферрони на уровне  $p < .007$ .

Note: <sup>1</sup>adjusted for age.  $df = 1, 3148-3283$ . \*  $p < .05$ , \*\*  $p < .01$ , \*\*\*  $p < .001$ . All findings in bold are significant at Bonferroni-corrected alpha level of .007.

### Употребление подростками психоактивных веществ до и во время пандемии

Средний уровень употребления психоактивных веществ у подростков разного пола в когортах 2015–2018 и 2020–2021 гг. представлен на рис. 2; результаты анализа порядковых регрессионных моделей даны в табл. 2. С возрастом у подростков увеличивалась частота курения, употребления алкоголя, проб наркотиков. Соответственно с возрастом нарастал общий уровень употребления психоактивных веществ ( $r = .18$ ,  $p < .001$ ), однако эффект возраста в отношении суммарного показателя употребления психоактивных веществ был небольшим:  $F(1, 3148) = 83.90$ ,  $p < .001$ ,  $\eta^2 = .026$ .

При анализе межполовых различий установлено, что девочки чаще, чем мальчики, отмечали употребление никотина (22 и 18% соответственно),  $\chi^2(1) = 5.89$ ,

$p = .015$ , хотя в регрессионной модели, включающей возраст и когорту, межполовые различия в частоте курения оказались незначимыми. В отчетах подростков об употреблении ими алкоголя установлены существенные межполовые различия: девочки чаще, чем мальчики, употребляли алкоголь ежемесячно (19 и 12% соответственно), а мальчики чаще девочек употребляли его еженедельно (2 и 3% соответственно). Таким образом, мальчиков, отметивших, что они не употребляют алкоголь или употребляют только по праздникам, было значительно больше, чем девочек:  $\chi^2(1) = 15.15$ ,  $p < .001$ . У мальчиков чаще, чем у девочек, зарегистрированы неоднократные пробы наркотиков (3 и 2% соответственно), однако в целом межполовые различия в пробах наркотиков оказались незначимыми, как и в общей частоте употребления психоактивных



**Рис. 2.** Доля подростков, отметивших употребление психоактивных веществ, до и во время пандемии COVID-19. Показаны 95% доверительные интервалы

**Fig. 2.** Proportion of adolescents who reported using psychoactive substances before and during the COVID-19 pandemic. Bars are 95% confidence intervals

**Таблица 2.** Вклад возраста, пола и когорты в показатели употребления подростками психоактивных веществ  
**Table 2.** The contribution of age, gender and cohort on adolescent substance use

|  | Употребление табака/<br>Tobacco use |             | Употребление алкоголя/<br>Alcohol use |             | Пробы наркотиков/<br>Experience with drugs |             |
|--|-------------------------------------|-------------|---------------------------------------|-------------|--|-------------|
|  | <b>B (95% ДИ/CI)</b>                | <i>p</i>    | <b>B (95% ДИ/CI)</b>                  | <i>p</i>    | <b>B (95% ДИ/CI)</b>                       | <i>p</i>    |
| Возраст/Age                            | <b>.34 (.26, .41)</b>               | <b>.000</b> | <b>.39 (.32, .47)</b>                 | <b>.000</b> | <b>.18 (.07, .30)</b>                      | <b>.002</b> |
| Пол (женский)/Gender (female)          | .26 (.02, .50)                      | .036        | <b>.54 (.28, .81)</b>                 | <b>.000</b> | -.17 (-.62, .28)                           | .451        |
| Когорта (2020–2021)/Cohort (2020–2021) | <b>.42 (.14, .70)</b>               | <b>.000</b> | .14 (-.16, .44)                       | .356        | .30 (-.13, .73)                            | .177        |
| Когорта × пол/Gender × Cohort          | .16 (-.20, .52)                     | .381        | .45 (.07, .82)                        | .020        | .11 (-.47, .69)                            | .721        |

Примечание: B = стандартизованный регрессионный коэффициент; ДИ = доверительный интервал. Жирным шрифтом отмечены результаты, достоверные при применении поправки Бонферрони на уровне  $p < .007$ .

Note: B = standardised regression coefficients; CI = confidence interval. All findings in bold are significant at Bonferroni-corrected alpha level of .007.

веществ в нашей выборке подростковых самоотчетов (табл. 1).

Подростки значительно чаще отмечали употребление табака во время пандемии, чем прежде. В 2015–2018 гг. 5% подростков отмечали, что курят ежедневно (6% мальчиков и 4% девочек); в 2020–2021 гг. доля ежедневно курящих возросла до 12% (10% мальчиков и 14% девочек). Эпизодическое курение (раз в неделю или реже) в 2015–2018 гг. отмечали 10% подростков (8% мальчиков и 11% девочек), а во время пандемии — 14% (14% мальчиков и 14% девочек). Таким образом, в 2020–2021 гг. доля некурящих подростков (74%) существенно уменьшилась по сравнению с допандемийным периодом (85%), и эти изменения наблюдались у подростков обоего пола.

Межкогортные различия в употреблении алкоголя, напротив, были выражены только у девочек:  $\chi^2(1) = 25.42, p < .001$ . Если до пандемии 16% девочек отмечали, что употребляют алкоголь каждый месяц, а 1% — раз в неделю или чаще, то во время пандемии доля девочек, регулярно употребляющих алкоголь, стала значительно больше (23 и 3% соответственно). У мальчиков зарегистрированы лишь незначительные межкогортные различия: в 2015–2018 гг. 11% отмечали, что употребляют алкоголь каждый месяц, а 3% — раз в неделю или чаще. В когорте 2020–2021 гг. доля мальчиков, регулярно употребляющих алкоголь, составила 13 и 3% соответственно. Однако при применении поправки Бонферрони межполовые различия в эффекте когорты оказались статистически недостоверны. Пробы наркотиков в когортах 2015–2018 и 2020–2021 гг. существенно не различались. Однако суммарное употребление психоактивных веществ подростками на фоне пандемии значительно возросло (см. табл. 1), прежде всего за счет роста этого показателя у девочек:  $F(1, 1737) = 15.74, p < .001, \eta^2 = .009$ ; у мальчиков межкогортные различия были незначимы.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании проведено сравнение отдельных показателей психического здоровья и употребления психоактивных веществ среди подростков в двух сопоставимых российских когорт, обследованных

идентичными методами в 2015–2018 гг. и в период пандемии COVID-19 в 2020–2021 гг.

### Возрастные и гендерные особенности

Охват широкого возрастного диапазона (от 11 до 18 лет) позволил выявить изменения, связанные с возрастом. Установлено, что от младшего до старшего подросткового возраста нарастала выраженность тревожно-депрессивной и психосоматической симптоматики, неудовлетворенности образом тела и нарушений приема пищи, увеличивалось общее число проблем психического здоровья. С возрастом у подростков нарастал также общий уровень употребления психоактивных веществ: увеличивалась частота курения, употребления алкоголя и проб наркотиков. Однако величина этого эффекта невелика: возрастом объяснялось менее 1% вариаций показателей психического здоровья подростков и менее 3% вариаций употребления ими психоактивных веществ. Эти результаты в целом соответствуют данным, полученным в других странах [3, 8, 9, 13, 14].

Различий, связанных с полом, было значительно больше. Прежде всего, это касалось эмоциональных симптомов и неудовлетворенности образом своего тела, выраженных у девочек сильнее, чем у мальчиков. Помимо этого, девочки отмечали больше проблем с поведением и проявлений гиперактивности–невнимательности, так что у них наблюдался более высокий уровень интернализации и экстернализации и выявлено больше проблем психического здоровья в целом. Установленные в нашем исследовании межполовые различия в психическом здоровье подростков сходны с результатами, полученными во многих странах мира: девочки отмечают больше психиатрических проблем, прежде всего интернальных, чем мальчики [13, 15]. Большая выраженность нарушений образа тела и приема пищи у девочек по сравнению с мальчиками так же хорошо соответствует имеющимся в мировой литературе сведениям [14].

Межполовые различия в выраженности экстернальных проблем (поведения и гиперактивности–невнимательности) были значительно меньше. Следует отметить, что большая выраженность экстернальных проблем у девочек по сравнению с мальчиками не соответствует результатам, полученным в других странах

с помощью самоотчетов подростков, а также данным родителей и педагогов, согласованно указывающим на большую выраженность проблем поведения и гиперактивности–невнимательности у мальчиков [13]. Эти результаты подтверждают предположение о том, что предоставленные подростками сведения о некоторых проблемах поведения и о выраженности невнимательности и гиперактивности могут быть недостаточно точными [16]. Помимо этого, выявленные межполовые различия в выраженности экстерналиных проблем могут указывать на культуральную специфику и нуждаются в дальнейшем исследовании.

Особого внимания заслуживают межполовые различия в употреблении психоактивных веществ (ПАВ). В нашем исследовании, в отличие от полученных ранее данных из разных стран [17], не найдено большей частоты употребления ПАВ среди мальчиков. Напротив, девочки чаще отмечали эпизодическое употребление алкоголя и несколько чаще отмечали употребление табака; суммарное употребление психоактивных веществ у подростков разного пола в нашем исследовании не различалось. В 2002 г. исследование подростков в том же регионе выявило, что мальчики значительно чаще курили и пробовали наркотики, чем девочки, в то время как частота употребления алкоголя у лиц разного пола была сходной [18]. Этот тренд согласуется с данными об уменьшении и инверсии межполовых различий в употреблении психоактивных веществ подростками в ряде стран в XXI в. [19]. В основе этого феномена могут лежать гендерные особенности социализации подростков в современном мире [19]; следует учитывать также особенности культуры и специфику подростковых самоотчетов.

#### ***Связанные с пандемией COVID-19 изменения психического здоровья подростков***

Выявленный в нашем исследовании рост эмоциональных симптомов и соответствующее повышение уровня интернализации и общего числа проблем психического здоровья на фоне пандемии согласуются с полученными в других странах мира данными о возрастании уровня тревоги и депрессии в период пандемии [2, 3]. Следует отметить, что в нашем исследовании связанные с пандемией изменения психического здоровья наблюдались в сходной степени у подростков разного пола, в то время как в ряде других исследований они были сильнее выражены у девочек [2, 3].

Факторы межкогортных различий требуют отдельного изучения, необходимо также учитывать наблюдаемый во многих странах мира негативный тренд показателей психического здоровья подростков, прежде всего рост тревоги и депрессии в развитых странах [20]. Тем не менее есть данные о том, что выраженность депрессивных симптомов у подростков спустя год после начала пандемии COVID-19 оказалась достоверно выше ожидаемой на основе предыдущих исследований [9]. Отсутствие межкогортных различий в выраженности проблем взаимоотношений со сверстниками, образа тела и приема пищи может косвенно

свидетельствовать о том, что существенное изменение образа жизни, связанное с ограничением социальных контактов и физической активности в период пандемии COVID-19, не привело к негативным последствиям в этих аспектах психического здоровья подростков.

В то же время в исследовании выявлен значительный рост употребления подростками психоактивных веществ на фоне пандемии. Доля отметивших ежедневное курение увеличилась более чем в два раза; подростки также чаще отмечали регулярное употребление алкоголя, и, несмотря на то что доля пробовавших наркотические вещества в когорте 2020–2021 гг. была меньше, чем в когорте 2015–2018 гг., общий уровень употребления психоактивных веществ подростками стал достоверно выше. В большей части опубликованных исследований обнаружено снижение частоты употребления психоактивных веществ молодыми людьми во время пандемии COVID-19 [7]; прежде всего это касается никотина и алкоголя. И хотя в некоторых исследованиях частота курения, употребления алкоголя и канабиса возросла или не изменилась в сравнении с допандемийным уровнем [8, 9], полученные нами результаты говорят о необходимости пристального внимания к факторам употребления подростками психоактивных веществ и дальнейшего мониторинга соответствующих показателей.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что рост употребления психоактивных веществ на фоне пандемии наблюдался преимущественно среди девочек: частота ежедневного курения и еженедельного употребления алкоголя у них увеличилась в три раза и более, в то время как среди мальчиков частота употребления алкоголя и психоактивных веществ в целом существенно не изменилась. Эти результаты сходны с полученными в исследовании 14–18-летних канадских подростков, где частота употребления алкоголя во время пандемии также увеличилась только у девочек [8]. При этом девочки чаще, чем мальчики, употребляли алкоголь с родителями (мальчики чаще, чем девочки, принимали психоактивные вещества в одиночестве или с друзьями). Полоспецифичные факторы употребления психоактивных веществ подростками нуждаются в дальнейшем исследовании, а программы профилактики должны учитывать связанные с полом особенности приема никотина, алкоголя и наркотиков.

#### ***Сильные стороны и ограничения исследования***

Результаты самооценки получены при сравнении идентичных показателей психического здоровья и употребления психоактивных веществ в двух когортах подростков, обследованных до и во время пандемии COVID-19. Использование больших выборок учащихся, включение большого числа образовательных учреждений и применение международно признанных опросников, охватывающих распространенную психопатологию и широко употребляемые психоактивные вещества, позволяют распространить результаты исследования на российских подростков из многих регионов. Многомерный и многофакторный анализ выявил

связанные с пандемией изменения психического здоровья и употребления психоактивных веществ подростками с учетом их возраста и пола.

В то же время исследование имеет ограничения. Прежде всего, выборки не являются репрезентативными, необходимы исследования более широкого охвата. Кроме того, желательно учитывать социально-экономические характеристики выборок и их возможный вклад в межкогортные различия. Так, сравнение показателей психического здоровья и употребления психоактивных веществ до и во время пандемии в выборках учащихся дневных общеобразовательных школ из одного российского города не выявило значимых различий [21]. Более детальное изучение образа жизни подростков и пережитых ими стрессовых событий в период пандемии COVID-19 могло бы указать на возможные механизмы выявленных изменений психического здоровья и употребления психоактивных веществ. Лонгитюдные данные, собранные до и во время пандемии, могли бы дополнить результаты межкогортных сравнений. И наконец, помимо самоотчетов подростков, желательно использовать другие источники информации и более детально исследовать психическое здоровье подростков и употребление ими психоактивных веществ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате исследования установлено, что во время пандемии COVID-19 выраженность тревожно-депрессивной и психосоматической симптоматики и общее число проблем психического здоровья у подростков были значительно выше, чем в предыдущий период времени. Уровень употребления психоактивных веществ подростками на фоне пандемии также стал достоверно выше: увеличилась доля подростков, ежедневно курящих и регулярно употребляющих алкоголь. Результаты анализа показали, что связанное с пандемией COVID-19 нарастание эмоциональных симптомов и общего числа проблем психического здоровья выражено в сходной степени у подростков разного пола. В то же время рост употребления никотина и алкоголя наблюдался преимущественно у девочек; у мальчиков достоверных изменений употребления психоактивных веществ во время пандемии не выявлено. Полученные результаты указывают на необходимость исследования факторов риска и защиты психического здоровья российских подростков. Профилактические программы должны учитывать связанные с полом особенности употребления подростками психоактивных веществ.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Blakemore SJ, Mills KL. Is adolescence a sensitive period for sociocultural processing? *Annu Rev Psychol.* 2014;65(1):187–207. doi: [10.1146/annurev-psych-010213-115202](https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010213-115202)
2. Jones EAK, Mitra AK, Bhuiyan AR. Impact of COVID-19 on mental health in adolescents: a systematic review. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(5):2470. doi: [10.3390/ijerph18052470](https://doi.org/10.3390/ijerph18052470)
3. Samji H, Wu J, Ladak A, Vossen C, Stewart E, Dove N, Long D, Snell G. Review: Mental health impacts of the COVID-19 pandemic on children and youth — a systematic review. *Child Adolesc Ment Health.* 2022;27(2):173–189. Epub 2021 Aug 28. PMID: 34455683; PMCID: PMC8653204. doi: [10.1111/camh.12501](https://doi.org/10.1111/camh.12501)
4. Yang X, Harrison Ph, Huang J, Liu Ya, Zahn R. The Impact of COVID-19-Related Lockdown on Adolescent Mental Health in China: A Prospective Study. Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3792956> or doi: [10.2139/ssrn.3792956](https://doi.org/10.2139/ssrn.3792956)
5. Penner F, Ortiz JH, Sharp C. Change in youth mental health during the COVID-19 pandemic in a majority Hispanic/Latinx US sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2021;60(4):513–523. doi: [10.1016/j.jaac.2020.12.027](https://doi.org/10.1016/j.jaac.2020.12.027)
6. Schneider J, Pegram G, Gibson B, Talamonti D, Tinoco A, Craddock N, Matheson E, Forshaw M. A mixed-studies systematic review of the experiences of body image, disordered eating, and eating disorders during the COVID-19 pandemic. *Int J Eat Disord.* 2022. doi: [10.1002/eat.23706](https://doi.org/10.1002/eat.23706)
7. Layman HM, Thorisdottir IE, Halldorsdottir T, Sigfusdottir ID, Allegrante JP, Kristjansson AL. Substance use among youth during the COVID-19 pandemic: a systematic review. *Curr Psychiatry Rep.* 2022;24:307–324. doi: [10.1007/s11920-022-01338-z](https://doi.org/10.1007/s11920-022-01338-z)
8. Dumas TM, Ellis W, Litt DM. What does adolescent substance use look like during the COVID-19 pandemic? Examining changes in frequency, social contexts, and pandemic-related predictors. *J Adolesc Health.* 2020;67:354–361. doi: [10.1016/j.jadohealth.2020.06.018](https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2020.06.018)
9. von Soest T, Kozák M, Rodríguez-Cano R, Fluit DH, Cortés-García L, Ulset VS, Haghish EF, Bakken A. Adolescents' psychosocial well-being one year after the outbreak of the COVID-19 pandemic in Norway. *Nat Hum Behav.* 2022;6:217–228. doi: [10.1038/s41562-021-01255-w](https://doi.org/10.1038/s41562-021-01255-w)
10. Sourander A, Chudal R, Skokauskas N, Al-Ansari AM, Klomek AB, Pornnoppadol C, Kolaitis G, Maezono J, Steinhausen HC, Slobodskaya H, Kaneko H, Regmee J, Li L, Nguyen MH, Grimland M, Osokina O, Ong SH, Praharaj SK, Lesinskienė S, Fossum S, Wiguna T, Makashva VA, Lehti V. Unmet needs of child and adolescent psychiatrists among Asian and European countries: does the Human Development Index (HDI) count? *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2018;27(1):5–8. doi: [10.1007/s00787-017-1095-7](https://doi.org/10.1007/s00787-017-1095-7) PMID: 29288333
11. Goodman R, Slobodskaya HR, Knyazev GG. Russian child mental health: a cross-sectional study of prevalence and risk factors. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2005;14:28–33. doi: [10.1007/s00787-005-0420-8](https://doi.org/10.1007/s00787-005-0420-8)

12. Koskelainen M. Dieting and weight concerns among Finnish adolescents. *Nord. J. Psychiatry*. 2001;55:427–431. doi: [10.1080/08039480152693336](https://doi.org/10.1080/08039480152693336)
13. Rescorla L, Ivanova MY, Achenbach TM, Begovac I, Chahed M, Drugli MB, Emerich DR, Fung DS, Haider M, Hansson K, Hewitt N, Jaimes S, Larsson B, Maggioni A, Marković J, Mitrović D, Moreira P, Oliveira JT, Olsson M, Ooi YP, Petot D, Pisa C, Pomalima R, da Rocha MM, Rudan V, Sekulić S, Shahini M, de Mattos Silveiras EF, Szivovicza L, Valverde J, Vera LA, Villa MC, Viola L, Woo BS, Zhang EY. International epidemiology of child and adolescent psychopathology ii: integration and applications of dimensional findings from 44 societies. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012;51(12):1273–1283.e8. Epub 2012 Nov 8. PMID: 23200284. doi: [10.1016/j.jaac.2012.09.012](https://doi.org/10.1016/j.jaac.2012.09.012)
14. Dion J, Blackburn ME, Auclair J, Laberge L, Veillette S, Gaudreault M, Vachon P, Perron M, Touchette E. Development and aetiology of body dissatisfaction in adolescent boys and girls. *Int J Adolesc Youth*. 2015;20:151–166. doi: [10.1080/02673843.2014.985320](https://doi.org/10.1080/02673843.2014.985320)
15. Campbell OL, Bann D, Patalay P. The gender gap in adolescent mental health: A cross-national investigation of 566,829 adolescents across 73 countries. *SSM-population health*. 2021;13:100742. doi: [10.1016/j.ssmph.2021.100742](https://doi.org/10.1016/j.ssmph.2021.100742)
16. Dirks MA, De Los Reyes A, Briggs-Gowan M, Cella D, Wakschlag LS. Annual Research Review: Embracing not erasing contextual variability in children's behavior-theory and utility in the selection and use of methods and informants in developmental psychopathology. *J Child Psychol Psychiatry*. 2012;53:558–574. doi: [10.1111/j.1469-7610.2012.02537.x](https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2012.02537.x)
17. Buelga S, Ravenna M, Musitu G, Lila M. Epidemiology and psychosocial risk factors associated with adolescent drug consumption. In: Jackson S, Goossens L, eds. *Handbook of adolescent development*. 1<sup>st</sup> ed. UK: Psychology Press, 2006:337–364.
18. Борисова ЛГ, Князев ГГ, Слободская ЕР, Солодова ГС, Харченко ИИ. Негативное потребление среди подростков: социальные и личностные факторы риска и защиты. Новосибирск: Изд-во ИЭОПП СО РАН. 2005.  
Borisova LG, Knyazev GG, Slobodskaya HR, Solodova GS, Harchenko II. Substance use among adolescents: social and personality factors of risk and protection. Novosibirsk: IEIE SB RAS Press. 2005. (In Russ.).
19. Cheng HG, Anthony JC. A new era for drinking? Epidemiological evidence on adolescent male–female differences in drinking incidence in the United States and Europe. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2017;52:117–126. doi: [10.1007/s00127-016-1318-0](https://doi.org/10.1007/s00127-016-1318-0)
20. Collishaw S., Sellers R. Trends in Child and Adolescent Mental Health Prevalence, Outcomes, and Inequalities. In: Taylor E, Verhulst F, Wong J, Yoshida K. (eds.) *Mental Health and Illness of Children and Adolescents*. Mental Health and Illness Worldwide. 2020. Springer, Singapore. doi: [10.1007/978-981-10-2348-4\\_9](https://doi.org/10.1007/978-981-10-2348-4_9)
21. Slobodskaya HR, Safronova MV, Kharchenko II, Rezun EV, Kornienko OS. Russian adolescent mental health in 2002, 2015 and during the COVID-19 pandemic in 2021. *Child Adolesc Ment Health*. 2022;Jul 26:10.1111/camh.12591. Epub ahead of print. PMID: 35883208; PMCID: PMC9353430. doi: [10.1111/camh.12591](https://doi.org/10.1111/camh.12591)
22. Кузнецова ВБ, Слободская ЕР. Расстройства поведения у детей и подростков в динамике: роль семейных факторов и чувствительности к подкреплению. *Психиатрия*. 2010(6):16–21.  
Kuznetsova VB, Slobodskaya HR. Continuity and change in child problem behavior: the role of reinforcement sensitivity and family environment. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2010(6):16–21. (In Russ.).
23. Крылова ЕС, Кулешов АА, Бебуришвили АА, Каледда ВГ. Несуицидальные самоповреждения при декомпенсации расстройства личности у пациентов юношеского возраста в период пандемии коронавирусной инфекции (COVID-19) в 2020–2021 гг. *Психиатрия*. 2021;19(4):7–14. doi: [10.30629/2618-6667-2021-19-4-7-14](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-7-14)  
Krylova ES, Kuleshov AA, Beburishvili AA, Kaledda VG. Non-Suicidal Self-Injury in the Decompensation of Personality Disorder in Adolescents During the COVID-19 Pandemic in 2020–2021. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2021;19(4):7–14. (In Russ.). doi: [10.30629/2618-6667-2021-19-4-7-14](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-7-14)

**Сведения об авторах**

Елена Романовна Слободская, доктор психологических наук, кандидат медицинских наук, доцент, заведующая сектором индивидуальных особенностей развития детей, ФБГНУ «Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины», Новосибирск, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-2076-0691>

[slobodskayaer@neuronm.ru](mailto:slobodskayaer@neuronm.ru)

Маргарита Викторовна Сафронова, кандидат психологических наук, доцент, Новосибирский государственный педагогический университет, Новосибирск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-4588-2524>

[safronova-rita@mail.ru](mailto:safronova-rita@mail.ru)



*Надежда Борисовна Семенова*, доктор медицинских наук, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера, ФБГНУ Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», Красноярск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6120-7860>  
snb237@gmail.com

*Ольга Сергеевна Корниенко*, кандидат биологических наук, ФБГНУ «Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины», Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2849-2110>  
kornienkoos@neuronm.ru

*Татьяна Оскарровна Риппинен*, научный сотрудник, ФБГНУ «Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины», Новосибирск, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5989-8378>  
rippinento@neuronm.ru

*Екатерина Валентиновна Резун*, младший научный сотрудник, ФБГНУ «Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины», Новосибирск, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3431-3948>  
rezunev@neuronm.ru

*Ирина Викторовна Лето*, младший научный сотрудник, ФБГНУ «Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины», Новосибирск, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3206-0078>  
irina.v.let@gmail.com

*Евгения Николаевна Петренко*, кандидат психологических наук, ФБГНУ «Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины», Новосибирск, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4298-8013>  
petrenkoen@neuronm.ru

*Елена Александровна Козлова*, кандидат психологических наук, ФБГНУ «Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины», Новосибирск, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4843-4839>  
kozlovaea@neuronm.ru

*Александра Владимировна Варшал*, младший научный сотрудник, ФБГНУ «Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины», Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск, Россия, <https://orcid.org/0002-1926-5266>  
varshalav@neuronm.ru

*Марина Евгеньевна Гришкевич*, научный сотрудник, ФБГНУ «Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины», Новосибирск, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7975-5016>  
grishkevichme@neuronm.ru

*Павел Дмитриевич Рудыч*, научный сотрудник, ФБГНУ «Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины», Новосибирск, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3105-6931>  
pavelrudych@gmail.com

#### **Information about the authors**

*Helena R. Slobodskaya*, Dr. of Sci. (Psychol.), Candidate of Medical Sciences, Head of Department, Department of Child Development and Individual Differences, FSBSI “Scientific Research Institute of Neurosciences and Medicine”, Novosibirsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-2076-0691>  
slobodskayaer@neuronm.ru

*Margarita V. Safronova*, Candidate of Psychological Sciences, Novosibirsk State Pedagogical University, Novosibirsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-4588-2524>  
safronova-rita@mail.ru

*Nadezhda B. Semenova*, Dr. of Sci. (Med.), Scientific Research Institute for Medical Problems of the North, FSBSI Federal Research Centre “Krasnoyarsk Scientific Centre of Siberian Division of Russian Academy of Sciences”, Krasnoyarsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6120-7860>  
snb237@gmail.com

*Olga S. Kornienko*, Candidate of Biological Sciences, FSBSI “Scientific Research Institute of Neurosciences and Medicine”, Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2849-2110>  
kornienkoos@neuronm.ru

*Tatiana O. Rippinen*, Researcher, FSBSI “Scientific Research Institute of Neurosciences and Medicine”, Novosibirsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5989-8378>  
rippinento@neuronm.ru

*Ekaterina V. Rezun*, Junior Researcher, FSBSI “Scientific Research Institute of Neurosciences and Medicine”, Novosibirsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3431-3948>  
rezunev@neuronm.ru

*Irina V. Leto*, Junior Researcher, FSBSI “Scientific Research Institute of Neurosciences and Medicine”, Novosibirsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3206-0078>  
 irina.v.let@gmail.com

*Evgeniya N. Petrenko*, Candidate of Psychological Sciences, FSBSI “Scientific Research Institute of Neurosciences and Medicine”, Novosibirsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4298-8013>  
 petrenkoen@neuronm.ru

*Elena A. Kozlova*, Candidate of Psychological Sciences, FSBSI “Scientific Research Institute of Neurosciences and Medicine”, Novosibirsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4843-4839>  
 kozlovaea@neuronm.ru

*Aleksandra V. Varshal*, Junior Researcher, FSBSI “Scientific Research Institute of Neurosciences and Medicine”, Novosibirsk, Russia orcid 0000-0002-1926-5266  
 varshalav@neuronm.ru

*Marina E. Grishkevich*, FSBSI “Scientific Research Institute of Neurosciences and Medicine”, Novosibirsk, Russia, 0000-0001-7975-5016.  
 grishkevichme@neuronm.ru

*Pavel D. Rudych*, Researcher, FSBSI “Scientific Research Institute of Neurosciences and Medicine”, Novosibirsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3105-6931>  
 pavelrudych@gmail.com

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare about no conflict of interests.*

Дата поступления 04.07.2022  
 Received 04.07.2022

Дата рецензии 13.09.2022  
 Revised 13.09.2022

Дата принятия 13.12.2022  
 Accepted for publication 13.12.2022

## Нарушения мышления у депрессивных больных юношеского возраста из группы риска манифестации шизофрении

Мария Анатольевна Омельченко<sup>1</sup>, Елизавета Валерьевна Арутюнова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

<sup>2</sup>МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Мария Анатольевна Омельченко, [omelchenko-ma@yandex.ru](mailto:omelchenko-ma@yandex.ru)

### Резюме

**Обоснование:** необходимость разработки методов ранней диагностики и превентивных вмешательств у лиц из группы риска манифестации шизофрении требует изучения особенностей проявлений преддебютных стадий. Такими симптомами могут быть нарушения мышления, занимающие неоднозначное положение в психопатологической структуре шизофрении.

**Цель:** провести корреляционный анализ нарушений мышления у больных юношеского возраста с аттенуированными симптомами шизофрении (АСШ) в первом депрессивном эпизоде. **Пациенты и методы:** в исследование включены 30 юношей (средний возраст  $19,2 \pm 2,1$  года), впервые госпитализированных в состоянии депрессии (F32.1, F32.2, F32.28, F32.8 по МКБ-10), в структуре которой отмечались АСШ. Выраженность нарушений мышления определялась по шкале оценки мышления, речи и коммуникации (Thought, Language and Communication Scale, TLC) перед выпиской. Изучены корреляции суммарного балла по шкале TLC и таких характеристик, как длительность текущего депрессивного эпизода, степень тяжести депрессии по шкале Гамильтона (HDRS), выраженность АСШ по шкалам оценки продромальных симптомов (Scale of Prodromal Symptoms, SOPS) и негативных симптомов (Scale for Assessment of Negative Symptoms, SANS), дозы психофармакологических препаратов.

**Результаты:** медианное значение суммарного балла по шкале TLC составило 20 [17,3; 23,5]. Обнаружены лишь незначительные взаимосвязи нарушений мышления с депрессивным аффектом и АСШ. Суммарный балл по шкале TLC коррелировал только с оценкой по шкале SOPS при поступлении ( $r = 0,370, p < 0,05$ ), что отражает связь нарушений мышления с активностью эндогенного процесса на ранних его этапах. Корреляция TLC с подшкалой «Нарушение внимания» SANS при выписке ( $r = 0,388, p < 0,05$ ) также косвенно отражает наличие нарушения мышления. Наибольшее количество корреляций продемонстрировал параметр «Непоследовательность» шкалы TLC. **Заключение:** полученные данные свидетельствуют о независимом характере нарушений мышления у пациентов юношеского возраста с первым эпизодом депрессии, что указывает на необходимость определения их самостоятельного прогностического значения для риска манифестации шизофрении.

**Ключевые слова:** нарушения мышления, юношеские депрессии, группа риска, шизофрения

**Финансирование:** исследование поддержано грантом РФФ № 22-15-00437 «Мультимодальные подходы к оценке риска и профилактике манифестации психозов шизофренического спектра в юношеском возрасте».

**Для цитирования:** Омельченко М.А., Арутюнова Е.В. Нарушения мышления у депрессивных больных юношеского возраста из группы риска манифестации шизофрении. *Психиатрия*. 2023;21(1):27–33. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-1-27-33>

### RESEARCH

UDC 616.89-02; 616.895.4; 616.895.8

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-1-27-33>

## Thought Disorders in Depressive Adolescents with High-Risk for Schizophrenia

Maria A. Omelchenko<sup>1</sup>, Elizaveta V. Arutyunova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

<sup>2</sup>Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Corresponding author: Maria A. Omelchenko, [omelchenko-ma@yandex.ru](mailto:omelchenko-ma@yandex.ru)

### Summary

**Background:** the need to develop methods for early diagnostics and preventive interventions in individuals at clinical high-risk state for schizophrenia requires studying the characteristics of the specific symptoms of pre-onset stages. One of such symptoms may be thought disorder, which still have an ambiguous position in the psychopathological structure of schizophrenia. **Aim:** correlation analysis of thought disorders in patients with first depressive episode with attenuated symptoms of schizophrenia (ASS). **Patients and methods:** the study included 30 young men (mean age  $19.2 \pm 2.1$  years) hospitalized with the first depressive

episode (F32.1, F32.2, F32.28, F32.8 on ICD-10), in the structure of which ASS were noted. The severity of thought disorders was assessed using the Thought, Language and Communication scale (TLC) before discharge. Subsequently was performed the search for correlations of scores on the TLC and other characteristics as duration of the current depressive episode, severity of depressive symptoms according to the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS), the severity of ASS according to Scale of Prodromal Symptoms (SOPS) and Scale for Assessment of Negative Symptoms (SANS), drug therapy doses. **Results:** the median value of the total score on the TLC was 20 [17.3;23.5]. The most important finding is the discovery of only weak correlations of thought disorders with depressive affect and ASS. Indeed, the total score on the TLC correlated only with the total score on the SOPS at admission ( $r = 0.370, p < 0.05$ ), which reflects the relationship between the thought disorders and the activity of endogenous process in the early stages, and with the SANS subscale "Attention" at discharge ( $r = 0.388, p < 0.05$ ), which also indirectly reflects the existing thought disorders. The greatest number of correlations was demonstrated by the TLC parameter "Illogicality". **Conclusion:** the data obtained indicates the independent nature of thought disorders in youth patients with first-onset of depression, which indicates the need to determine its independent prognostic value for schizophrenia manifestation.

**Keywords:** thought disorder, adolescent depression, high-risk, schizophrenia

**Funding:** the study was supported by RSF #22-15-00437 "Multimodal approaches to risk assessment and prevention of manifestation of schizophrenic spectrum psychoses in young adults".

**For citation:** Omelchenko M.A., Arutyunova E.V. Thought Disorders in Depressive Adolescents with High-Risk for Schizophrenia. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2023;21(1):27–33. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-1-27-33>

## ВВЕДЕНИЕ

Формальные нарушения мышления при шизофрении представляют особый интерес в связи с неоднозначностью диагностических подходов к этому феномену и различной его трактовкой. Одни исследователи включают нарушения мышления в общий кластер когнитивных расстройств, выявляемых прежде всего при выполнении нейропсихологических тестов [1]. Другие авторы объединяют нарушения мышления с позитивными [2] или негативными [3] симптомами шизофрении. Некоторые психиатры допускают самостоятельное значение нарушений мышления в структуре синдрома дезорганизации при шизофрении, при этом признают их относительную независимость от позитивных и негативных расстройств [4].

В связи с постепенно усложняющимся прогрессивным течением шизофренического процесса на отдаленных его этапах сложно выделить психопатологические единицы в «чистом» виде. На этом этапе заболевания речь идет об устоявшихся сложных симптомокомплексах и синдромах. Поэтому наиболее благоприятным для изучения представляется инициальный этап, когда можно выявить отдельные, только формирующиеся независимые симптомы и проанализировать их патогенез [5].

При проведении проспективных исследований в настоящее время не представляется возможным достоверно верифицировать еще не манифестировавший эндогенный процесс, и потому речь идет лишь о симптомах риска его развития. При изучении инициального этапа шизофрении фокусной группой традиционно являются больные юношеского возраста [6] мужского пола [7] с неспецифическим депрессивным синдромом, в структуре которого, помимо аффективных расстройств, выявляются признаки начавшегося эндогенного процесса.

**Цель настоящего исследования** — провести поиск корреляционных связей нарушений мышления с другими проявлениями заболевания у пациентов

с первым депрессивным эпизодом и аттенуированными симптомами шизофрении (АСШ).

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 30 больных юношеского возраста (средний возраст  $19,2 \pm 2,1$  года), госпитализированных в клинику ФГБНУ НЦПЗ с первым депрессивным эпизодом (F32.1, F32.2, F32.28, F32.8 по МКБ-10). Средняя длительность депрессивного состояния составила  $8,8 \pm 10,2$  мес.

**Критерии включения:** наличие в структуре депрессивного состояния аттенуированных симптомов шизофрении (АСШ) [8]; длительность заболевания не более пяти лет; высокий уровень социально-трудового функционирования в соответствии с юношеским возрастом.

Наличие аттенуированных позитивных симптомов (АПС), аттенуированных негативных симптомов (АНС) и/или аттенуированных симптомов дезорганизации мышления (АСД) свидетельствовало о признаках эндогенного процесса, что позволило отнести отобранных больных к группе риска манифестации шизофрении. Пятилетняя длительность психопатологических расстройств отражает клинические представления о «критическом периоде» заболевания [9–11], необходимым и достаточным для суждения о прогнозе его дальнейшего течения и исхода. Все пациенты имели уровень образования не ниже среднего, длительность нетрудоспособности по причине депрессивного эпизода не превышала 12 мес.

**Критерии не включения:** наличие отчетливых психотических симптомов, позволяющих диагностировать психотическую депрессию (F32.3); психотические состояния в анамнезе; выраженные негативные симптомы, оказывающие стойкое влияние на уровень социально-трудовой адаптации; выраженные сопутствующие соматические и неврологические заболевания.

### Этические аспекты

Все обследованные подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом ФГБНУ

**Таблица 1.** Степень выраженности депрессивных симптомов и АСШ при поступлении и при выписке на этапе редукации симптоматики

**Table 1.** The severity of depressive symptoms and ASS at admission and at discharge at the stage of symptom reduction

| Показатели шкал/Scores  | При поступлении/<br>At admission | При выписке/<br>At discharge |
|---|----------------------------------|------------------------------|
| HDRS [Q1; Q3]   | 33,5 [28; 35,75]                 | 11 [7,25; 13,75]             |
| SOPS Суммарный балл [Q1; Q3]/Sum [Q1; Q3]   | 48,5 [44; 54,75]                 | 22,5 [17,5; 32,25]           |
| SOPS Баллы по подшкале «Позитивные симптомы» [Q1; Q3]/Subscale “Positive symptoms” [Q1; Q3]               | 8 [5,25; 11,5]                   | 3 [1; 5]                     |
| SOPS Баллы по подшкале «Негативные симптомы» [Q1; Q3]/Subscale “Negative symptoms” [Q1; Q3]               | 20 [18; 21]                      | 10,5 [6,25; 14]              |
| SOPS Баллы по подшкале «Симптомы дезорганизации» [Q1; Q3]/Subscale “Symptoms of disorganization” [Q1; Q3] | 10,5 [8; 12]                     | 6 [3,25; 7]                  |
| SOPS Баллы по подшкале «Общие симптомы» [Q1; Q3]/Subscale “General symptoms” [Q1; Q3]                     | 12 [11; 14]                      | 5 [3; 7]                     |
| SANS Суммарный балл [Q1; Q3]/Sum [Q1; Q3]   | 47,5 [42,25; 53,75]              | 26 [18,25; 33,75]            |
| SANS Баллы по подшкале «Аффективное уплощение» [Q1; Q3]/Subscale “Affective flattening” [Q1; Q3]          | 16,5 [13; 19,75]                 | 10 [5,25; 12,75]             |
| SANS Баллы по подшкале «Алогия» [Q1; Q3]/Subscale “Alogia”  | 6 [6; 8]                         | 3 [1; 4]                     |
| SANS Баллы по подшкале «Абулия–апатия» [Q1; Q3]/Subscale “Avolition–Apathy”                               | 8,5 [8; 10]                      | 5 [3,25; 6]                  |
| SANS Баллы по подшкале «Ангедония–асоциальность» [Q1; Q3]/Subscale “Anhedonia–Asociality”                 | 12 [10; 13]                      | 6,5 [4; 8]                   |
| SANS Баллы по подшкале «Нарушение внимания» [Q1; Q3]/Subscale “Attention disorder”                        | 6 [4,25; 6]                      | 3 [2; 4]                     |

НЦПЗ (протокол № 746 от 18.03.2021) и соответствовало положениям Хельсинкской декларации 1964 г., пересмотренной в 1975–2013 гг.

**Ethic aspects**

All patients signed the informed consent to take part in a study. The research protocol was approved by Local Ethical Committee of Mental Health Research Centre (protocol # 746 from 18.03.2021). This study complied with the Principles of the WMA Helsinki Declaration 1964 amended 1975–2013.

Оценка степени тяжести депрессии проводилась по шкале HDRS (Hamilton Depression Rating Scale) [12]. АСШ оценивали по шкале оценки продромальных симптомов SOPS (Scale of Prodromal Symptoms) [13]. Для дополнительной оценки степени выраженности АНС применяли шкалу негативных симптомов SANS (Scale for Assessment of Negative Symptoms) [14].

Обследование по указанным психометрическим шкалам проводилось дважды — при поступлении в клинику на этапе активной психопатологической симптоматики и при выписке, т.е. при редукации расстройств. Для оценки влияния проводимой психофармакотерапии учитывались средние дозы антидепрессантов 39,3 ± 31,2 мг/сут (в пересчете на флуоксетиновый эквивалент) и атипичных антипсихотиков 301,2 ± 176,7 мг/сут (в пересчете на хлорпромазиновый эквивалент). Антипсихотики назначались в связи с недостаточной эффективностью антидепрессантов, обусловленной наличием АСШ в структуре депрессии.

Нарушения мышления исследовали на этапе редукации психопатологической симптоматики для минимизации ее влияния на результаты обследования, что позволило выявить наиболее стойкие симптомы. В качестве основного инструмента обследования применяли шкалу оценки мышления, речи и коммуникации (Thought, Language and Communication Scale, TLC) [15].

Протокол исследования был основан на авторской методике и включал аудиозапись 50-минутного интервью, состоящего из трех частей: 1) монолог обследуемого на свободную тему для оценки спонтанной речи (10 мин); 2) обсуждение эмоционально значимых тем относительно семьи, друзей, позитивных и негативных переживаний (20 мин); 3) интервью на нейтральные темы относительно вопросов образования, экономики, культуры и моды (20 мин). Расшифровка проводилась при повторном прослушивании записи и оценке речи испытуемого по пунктам шкалы TLC.

Оценивали следующие параметры: «Обеднение речи», «Обеднение содержания речи», «Речь с напором», «Отвлекаемость в речи», «Отклонение от темы на ассоциации», «Соскальзывания», «Инкогеренция», «Непоследовательность», «Рифмование (употребление сходных по звучанию слов)», «Неологизмы», «Изменение значения слов (парафазия)», «Обстоятельность», «Нецеленаправленность», «Персеверации», «Эхолалия», «Шперрунги», «Высокопарная речь», «Перевод темы разговора на себя». Количество баллов по вышеуказанным пунктам составляло от 0 до 3, где 0 — отсутствие нарушения, а 3 — выраженное расстройство, либо, для некоторых из критериев, по шкале от 0 до 4, где 4 — крайне выраженное расстройство. Для большинства критериев этот балл определяется количественно, в зависимости от того, сколько раз за время разговора встречается данное нарушение. Подсчет общего балла по шкале TLC проводился методом простого суммирования баллов по всем пунктам.

Статистический анализ осуществлялся с помощью программы Statistica 12 и R 4.1.2 для количественной оценки при непараметрических методах с применением коэффициента ранговой корреляции Спирмена, полученные уровни значимости корректировались на множественные сравнения по количеству проводимых

корреляционных тестов по методу FDR ( $q = 0,05$ ). Данные представлены в средних значениях (стандартное отклонение) и медианных значениях  $Me [Q1; Q3]$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Степень выраженности депрессивной симптоматики и АСШ при поступлении и при выписке, оцененная по соответствующим шкалам, представлена в табл. 1.

При оценке психопатологической симптоматики на этапе ее редукции при выписке больного из стационара установлено достоверное снижение степени выраженности как депрессивных симптомов, так и АСШ ( $p < 0,05$ ). При обследовании пациентов на этом этапе по шкале TLC можно было минимизировать влияние остаточной депрессивной симптоматики, а также АПС на результаты исследования. Что касается негативных симптомов, то степень их редукции по негативной подшкале SOPS и по шкале SANS составила менее 50%, то же относится и к АСД, которые после завершения курса терапии редуцировались в наименьшей степени (42,8%).

Таким образом, на момент проведения обследования по шкале TLC у пациентов сохранялись АНС и АСД, которые, предположительно, не имели отношения к депрессивному аффекту, а свидетельствовали о наличии эндогенного процесса шизофренического полюса.

Медианное значение суммарного балла по шкале TLC составило 20 [17,25; 23,5]. Основные нарушения были выявлены по таким параметрам, как «Отклонение от темы на ассоциации», что проявлялось формулированием ответов, имеющих лишь косвенное отношение к сути задаваемого вопроса (2 [2; 2,75]); «Соскальзывания» при оценке спонтанной речи с включением отдельных фраз, не имеющих смысловой связи с основной темой (2 [1,25; 2]); «Инкогеренция», являющаяся первым проявлением шизофазии с нарушением смыслового и/или грамматического строя предложения (2 [1; 3]); «Непоследовательность», проявляющаяся отсутствием логической связи между фразами (2 [2; 2,75]); «Изменение значения слов» с приданием словам и словосочетаниям непривычного или странного смысла или необычное их произнесение (2 [0; 2]); «Персеверации» с повторами одного и того же слова или фразы (2 [2; 2,25]) и «Перевод темы разговора на себя» с эгоцентризмом в речи, выступающим при беседе на нейтральные темы (2 [2; 3]).

Проведение корреляционного анализа позволило установить связь между выявленными нарушениями мышления и АСШ для установления их патогенетической природы. Результаты представлены в таблице 2.

Такие нарушения, как обеднение речи и обеднение содержания высказываний, закономерно коррелируют с подшкалами «Аффективное уплощение» и «Алогия» шкалы SANS при поступлении, а также с суммарным баллом шкалы SANS при поступлении и выписке. Отвлекаемость в речи и речь с напором, так же как неологизмы, обстоятельность, эхолоалия, шперрунги

и высокопарная речь, не были характерны для пациентов, поэтому оценить корреляции этих показателей не представлялось возможным.

По наиболее выраженным пунктам нарушения речи корреляций было выявлено немного. Установлено, что суммарный балл по шкале TLC положительно коррелирует лишь с суммарным баллом по шкале SOPS при поступлении ( $p < 0,05$ ), отражающим выраженность имеющихся АСШ, т.е. активность эндогенного процесса на ранних его этапах, а также с подшкалой «Нарушение внимания» SANS при выписке ( $p < 0,05$ ), что не относится к кластеру негативных симптомов, но может косвенно свидетельствовать об имеющихся нарушениях мышления.

Такие симптомы шкалы TLC, как «Соскальзывания», «Инкогеренция», «Персеверации», не обнаружили никаких корреляций ни с аффективными симптомами, ни с АСШ, включающими позитивные, негативные и симптомы дезорганизации ( $p > 0,05$ ). Последнее обстоятельство представляется неожиданным, учитывая единый патогенез дезорганизации поведения и мышления. Можно предположить, что подшкала дезорганизации SOPS недостаточно чувствительна для выявления самых первых маловыраженных нарушений в этой сфере, которые, однако, уже вполне отчетливо начинают выступать при анализе речи по шкале TLC.

Эгоцентризм в речи, который проявляется таким нарушением, как перевод темы разговора на себя, также не коррелирует с психопатологической симптоматикой. Можно предположить, что отмеченное нарушение является нормой для юношеского возраста, однако это требует доказательств при проведении дальнейших исследований пациентов из разных возрастных когорт.

Установлены положительные корреляции между «Отклонением от темы на ассоциации» и выраженностью аффективной симптоматики по шкале HDRS при поступлении и при выписке ( $p < 0,05$ ). Растворивание ассоциативного потока характерно для маниакального аффекта, и обнаружение этих признаков при депрессии оказалось неожиданным. Полученные результаты можно объяснить и юношеским патоморфозом депрессивных состояний, в структуре которых редко встречается собственно идеаторная заторможенность, широко представленная у взрослых пациентов, и тем, что в патогенезе этого феномена лежат не аффективные нарушения, а обусловленные иными механизмами.

Параметр «Изменение значения слов» отрицательно коррелировал с длительностью депрессивного эпизода и с суммарным баллом по шкале HDRS при выписке ( $p < 0,05$ ).

Наибольшее количество корреляций продемонстрировало такое нарушение речи, как «Непоследовательность». Наличие этого признака нарушения речи коррелировало преимущественно с негативными симптомами, оцененными по негативной подшкале SOPS при поступлении и при выписке, а также с показателями подшкалы «Аффективное уплощение» SANS

**Таблица 2.** Корреляционный анализ выявленных нарушений мышления с психопатологической симптоматикой при поступлении и на этапе ее редукции при выписке  
**Table 2.** Correlation analysis of identified thought disorders with psychopathological symptoms at admission and at the stage of its reduction at discharge

| Пункты шкалы TLC/TLC scale items                          | Длительность эпизода (мес.)/Duration of episode (months) | Доза антидепрессантов в флуоксетин-новом эквиваленте (мг/сут)/Dose of antidepressants in fluoxetine equivalent (mg per day) | Балл негативной подшкалы SOPS при поступлении/Score of negative SOPS sub-scale at admission | Суммарный балл SOPS при поступлении/Total SOPS score at admission | Балл негативной подшкалы SOPS при выписке/Score of negative SOPS sub-scale at discharge | Суммарный балл HDRS при поступлении/Total HDRS score at admission | Балл подшкалы «Аффективное уплощение» при поступлении/Score of «Affective flattening» SANS at admission | Суммарный балл SANS при поступлении/Total SANS score at admission | Балл подшкалы «Аффективное уплощение» при выписке/Score of «Affective flattening» SANS at discharge | Суммарный балл HDRS при выписке/Total HDRS score at discharge | Балл подшкалы «Нарушение внимания» при выписке/Score of «Attention» SANS at discharge | Суммарный балл SANS при выписке/Total SANS score at discharge |
|---|--|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| П1 Обеднение речи/Poverty of Speech                       | 0,129  | 0,231   | 0,066   | 0,121   | 0,102   | <b>0,460</b>  | 0,549   | <b>0,814</b>  | 0,151   | 0,236   | 0,111   | 0,313   |
| П2 Обеднение содержания речи/Poverty of Content of Speech | 0,181  | 0,227   | 0,074   | 0,171   | 0,164   | <b>0,466</b>  | <b>0,567</b>  | <b>0,462</b>  | 0,155   | 0,277   | 0,120   | 0,319   |
| П3 Речь с напором/Pressure of Speech                      | -0,167   | -0,102  | -0,158  | -0,043  | -0,260  | -0,299  | <b>-0,364</b>   | <b>0,474</b>  | -0,016  | -0,157  | 0,160   | -0,201  |
| П4 Отвлекаемость в речи/Distractable Speech               | <b>0,359</b>   | 0,163   | 0,187   | 0,258   | -0,036  | 0,208   | 0,278   | -0,315  | 0,238   | <b>0,417</b>  | 0,143   | 0,289   |
| П5 Отклонение от темы на социации/Tangentiality           | 0,238  | 0,025   | 0,046   | 0,105   | <b>0,517</b>  | 0,002   | 0,087   | 0,166   | -0,106  | <b>0,365</b>  | 0,125   | -0,032  |
| П6 Соскльзывания/Derailment                               | <b>0,305</b>   | 0,278   | 0,066   | 0,203   | 0,276   | 0,098   | 0,179   | 0,082   | -0,020  | 0,174   | 0,115   | 0,035   |
| П7 Инкогеренция/Incoherence                               | -0,427   | 0,113   | 0,117   | 0,107   | -0,045  | 0,251   | 0,0788  | 0,220   | -0,038  | -0,149  | 0,097   | 0,106   |
| П8 Непоследовательность/Illogicality                      | -0,043   | <b>0,413</b>  | <b>0,488</b>  | <b>0,429</b>  | 0,045   | <b>0,504</b>  | <b>0,563</b>  | 0,564   | <b>0,401</b>  | 0,199   | 0,283   | <b>0,485</b>  |
| П9 Рифмование/Clanging                                    | 0,110  | -0,206  | -0,109  | -0,379  | -0,096  | -0,052  | -0,117  | -0,090  | -0,186  | -0,019  | -0,006  | -0,019  |
| П10 Неологизмы/Neologisms                                 | -0,346   | -0,074  | 0,196   | 0,127   | -0,075  | -0,153  | <b>-0,420</b>   | 0,102   | 0,006   | -0,044  | <b>0,557</b>  | -0,063  |
| П11 Изменение значения слов/Word Approximations           | <b>-0,368</b>  | -0,064  | -0,143  | -0,159  | -0,251  | -0,119  | -0,334  | -0,111  | -0,352  | <b>-0,395</b>   | -0,231  | -0,229  |
| П12 Обстоятельность/Circumstantiality                     | -0,138   | <b>-0,307</b>   | -0,147  | 0,027   | -0,061  | <b>-0,498</b>   | <b>-0,376</b>   | <b>-0,499</b>   | -0,179  | -0,033  | 0,093   | <b>-0,378</b>   |
| П13 Нецеленаправленность/Loss of Goal                     | -0,157   | 0,034   | 0,126   | <b>0,331</b>  | 0,212   | 0,014   | 0,007   | -0,044  | -0,012  | 0,007   | 0,350   | 0,094   |
| П14 Персеверации/Perseveration                            | -0,085   | -0,227  | 0,147   | 0,134   | -0,196  | -0,120  | -0,057  | -0,044  | 0,167   | -0,151  | 0,270   | 0,077   |
| П15 Эхолалия/Echolalia                                    | 0,059  | -0,019  | -0,084  | 0,438   | <b>0,432</b>  | -0,057  | 0,136   | 0,038   | -0,233  | 0,023   | 0,166   | -0,170  |
| П16 Шпёррунги/Blocking                                    | 0,034  | <b>0,400</b>  | 0,280   | 0,061   | -0,261  | <b>0,378</b>  | 0,142   | <b>0,365</b>  | <b>0,455</b>  | 0,310   | -0,013  | <b>0,508</b>  |
| П17 Высокопарная речь/Stilted Speech                      | 0,015  | 0,190   | 0,236   | 0,108   | -0,097  | -0,040  | 0,236   | -0,044  | 0,292   | 0,284   | 0,066   | 0,139   |
| П18 Перевод темы разговора на себя/Self-Reference         | 0,054  | -0,105  | -0,063  | -0,238  | -0,150  | -0,083  | -0,115  | -0,167  | -0,020  | -0,212  | -0,273  | -0,031  |
| Суммарный балл/Total score                                | -0,269   | 0,214   | 0,217   | <b>0,370</b>  | -0,110  | -0,137  | 0,049   | 0,211   | 0,186   | 0,187   | <b>0,388</b>  | 0,222   |

Примечание: жирным шрифтом выделены статистически значимые корреляции ( $p < 0,05$ ). По результатам анализа статистически значимых корреляций, прошедших коррекцию на множественность сравнений, обнаружено не было.

Note: statistically significant correlations ( $p < 0,05$ ) are shown in bold. According to the results of the analysis, there were no statistically significant correlations that were corrected for the multiplicity of comparisons.

при поступлении и при выписке, подшкалы «Алогия» SANS при поступлении, с суммарным баллом шкалы SANS при поступлении и при выписке, а также с суммарным баллом SOPS при поступлении и средними дозами антидепрессантов в хлорпромазиновом эквиваленте ( $p < 0,05$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования подтверждают существующую в настоящее время концепцию о независимости трех основных кластеров симптомов, включенных в патогенез шизофренического процесса: позитивных, негативных и нарушений мышления, представленных феноменами дезорганизации [16, 17]. На инициальных этапах заболевания прослеживается относительная независимость нарушений мышления от других психопатологических образований: позитивных и негативных, а также от аффективных. Собственно синдром дезорганизации, частью которого и являются формальные нарушения мышления при шизофрении, верифицировать в полной мере на ранних этапах представляется затруднительным из-за отсутствия тонких, высокочувствительных инструментов диагностики. Не становясь предметом жалоб больного и не проявляясь ни в психическом статусе, ни в повседневной жизни, эти симптомы ускользают от внимания как самого пациента и его ближайшего окружения, так и от врача. Лишь со временем, по мере течения эндогенного процесса, нарастает интенсивность симптомов дезорганизации, присоединяются позитивные и негативные расстройства, что формирует объемную клиническую картину заболевания, в структуре которой выявить отдельные ее составляющие не всегда представляется возможным.

При проведении корреляционного анализа показано, что некоторые нарушения мышления связаны с формирующейся первичной негативной симптоматикой, что подтверждает предположение о последовательности развития симптомов шизофрении [18]. В целом же, наиболее специфичные симптомы дезорганизации, к которым относятся соскальзывания, инкогеренция, изменения значения слов, развиваются независимо от других психопатологических образований и, возможно, являются самостоятельной патогенетической линией эндогенного процесса.

Интересными представляются персеверации, которые также не продемонстрировали никаких корреляций с другими клиническими симптомами. Можно предположить, что речевые стереотипии, наряду с другими нарушениями мышления у больных из группы риска развития шизофрении, являются самым первым признаком, относящимся к спектру феномена кататонии, если рассматривать ее как проявление синдрома дезорганизации. В свете этого может измениться подход к оценке кататонии не как одного из наиболее ярких позитивных симптомов [19], а как самостоятельного феномена, патогенетически

связанного с дезорганизацией и принимающего разные клинические формы за счет усложнения клинической картины другими психопатологическими симптомами.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют о том, что нарушения мышления у больных из группы риска манифестации шизофрении не связаны с другими психопатологическими симптомами и представляют независимый клинический феномен. Для уточнения их прогностического значения в отношении дальнейшего течения и исходов юношеской депрессии с признаками риска манифестации шизофрении необходимы последующие катамнестические исследования этой когорты больных.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

- Legge SE, Cardno AG, Allardyce J, Dennison C, Hubbard L, Pardiñas AF, Richards A, Rees E, Di Florio A, Escott-Price V, Zammit S, Holmans P, Owen MJ, O'Donovan MC, Walters J. Associations Between Schizophrenia Polygenic Liability, Symptom Dimensions, and Cognitive Ability in Schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. 2021;78(10):1143–1151. doi: [10.1001/jamapsychiatry.2021.1961](https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.1961)
- Клюшник ТП, Смулевич АБ, Зозуля СА, Воронова ЕИ. Нейробиология шизофрении и клинко-психопатологические корреляты (к построению клинко-биологической модели). *Психиатрия*. 2021;19(1):6–15. Klyushnik TP, Smulevich AB, Zozulya SA, Voronova EI. Neurobiology of Schizophrenia (to the Construction of Clinical and Biological Model). *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2021;19(1):6–15. (In Russ.). doi: [10.30629/2618-6667-2021-19-1-6-15](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-1-6-15)
- Rosenman S, Korten A, Medway J, Evans M. Dimensional vs. categorical diagnosis in psychosis. *Acta Psychiatr Scand*. 2003;107(5):378–384. doi: [10.1034/j.1600-0447.2003.00059.x](https://doi.org/10.1034/j.1600-0447.2003.00059.x)
- Hart M, Lewine RRJ. Rethinking Thought Disorder. *Schizophr Bull*. 2017;43(3):514–522. doi: [10.1093/schbul/sbx003](https://doi.org/10.1093/schbul/sbx003)
- Fusar-Poli P. The Clinical High-Risk State for Psychosis (CHR-P), Version II. *Schizophr Bull*. 2017;43(1):44–47. doi: [10.1093/schbul/sbw158](https://doi.org/10.1093/schbul/sbw158)
- Solmi M, Radua J, Olivola M, Croce E, Soardo L, de Pablo GS, Il Shin J, Kirkbride JB, Jones P, Kim JH, Kim JY, Carvalho AF, Seeman MV, Correll CU, Fusar-Poli P. Age at onset of mental disorders worldwide: large-scale meta-analysis of 192 epidemiological studies. *Mol Psychiatry*. 2022;27(1):281–295. doi: [10.1038/s41380-021-01161-7](https://doi.org/10.1038/s41380-021-01161-7)
- Li R, Ma X, Wang G, Yang J, Wang C. Why sex differences in schizophrenia? *J Transl Neurosci (Beijing)*. 2016;1(1):37–42. PMID: 29152382; PMCID: PMC5688947.



8. Омельченко МА. Клинико-психопатологические особенности юношеских депрессий с аттенуированными симптомами шизофренического спектра. *Психиатрия*. 2021;19(1):16–25. doi: [10.30629/2618-6667-2021-19-1-16-25](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-1-16-25)  
Omelchenko MA. Clinical Features of Youth Depression with Attenuated Symptoms of the Schizophrenic Spectrum. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2021;19(1):16–25. (In Russ.). doi: [10.30629/2618-6667-2021-19-1-16-25](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-1-16-25)
9. Marín O. Developmental timing and critical windows for the treatment of psychiatric disorders. *Nat Med*. 2016;22(11):1229–1238. doi: [10.1038/nm.4225](https://doi.org/10.1038/nm.4225)
10. Malla A, Joobar R, Iyer S, Norman R, Schmitz N, Brown T, Lutgens D, Jarvis E, Margolese HC, Casacalenda N, Abdel-Baki A, Latimer E, Mustafa S, Abadi S. Comparing three-year extension of early intervention service to regular care following two years of early intervention service in first-episode psychosis: a randomized single blind clinical trial. *World Psychiatry*. 2017;16(3):278–286. doi: [10.1002/wps.20456](https://doi.org/10.1002/wps.20456)
11. Lewandowski KE, Bouix S, Ongur D, Shenton ME. Neuroprogression across the Early Course of Psychosis. *J Psychiatr Brain Sci*. 2020;5:e200002. doi: [10.20900/jpbs.20200002](https://doi.org/10.20900/jpbs.20200002)
12. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23:5662. doi: [10.1136/jnnp.23.1.56](https://doi.org/10.1136/jnnp.23.1.56)
13. Miller TJ, McGlashan TH, Rosen JL, Cadenhead K, Cannon T, Ventura J, McFarlane W, Perkins DO, Pearlson GD, Woods SW. Prodromal assessment with the structured interview for prodromal syndromes and the scale of prodromal symptoms: predictive validity, interrater reliability, and training to reliability. *Schizophr Bull*. 2003;29(4):703–715. doi: [10.1093/oxfordjournals.schbul.a007040](https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a007040)
14. Andreasen NC. The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS): conceptual and theoretical foundations. *Br J Psychiatry*. Suppl. 1989;(7):49–58. PMID: 2695141.
15. Andreasen NC. Scale for the assessment of thought, language, and communication (TLC). *Schizophr Bull*. 1986;12(3):473–482. doi: [10.1093/schbul/12.3.473](https://doi.org/10.1093/schbul/12.3.473)
16. Arndt S, Alliger RJ, Andreasen NC. The distinction of positive and negative symptoms. The failure of a two-dimensional model. *Br J Psychiatry*. 1991;158:317–322. doi: [10.1192/bjp.158.3.317](https://doi.org/10.1192/bjp.158.3.317)
17. Carbon M, Correll CU. Thinking and acting beyond the positive: the role of the cognitive and negative symptoms in schizophrenia. *CNS Spectr*. 2014;19(1):35–37. doi: [10.1017/S1092852914000601](https://doi.org/10.1017/S1092852914000601)
18. Fusar-Poli P, Borgwardt S, Bechdolf A, Addington J, Riecher-Rössler A, Schultze-Lutter F, Keshavan M, Wood S, Ruhrmann S, Seidman LJ, Valmaggia L, Cannon T, Velthorst E, De Haan L, Cornblatt B, Bonoldi I, Birchwood M, McGlashan T, Carpenter W, McGorry P, Klosterkötter J, McGuire P, Yung A. The Psychosis High-Risk State: A Comprehensive State-of-the-Art Review. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(1):107–120. doi: [10.1001/jamapsychiatry.2013.269](https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.269)
19. Смулевич АБ, Ключник ТП, Борисова ПО, Лобанова ВМ, Воронова ЕИ. Кататония (актуальные проблемы психопатологии и клинической систематики). *Психиатрия*. 2022;20(1):6–16. doi: [10.30629/2618-6667-2022-20-1-6-16](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-1-6-16)  
Smulevich AB, Klyushnik TP, Borisova PO, Lobanova VM, Voronova EI. Catatonia (Actual Problems of Psychopathology and Clinical Systematics). *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2022;20(1):6–16. (In Russ.). doi: [10.30629/2618-6667-2022-20-1-6-16](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-1-6-16)

#### Сведения об авторах

Мария Анатольевна Омельченко, доктор медицинских наук, заведующий отделом по подготовке специалистов в области психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8343-168X>

omelchenko-ma@yandex.ru

Елизавета Валерьевна Арутюнова, ординатор, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-4374-2798>

elizavetaarutyunova01@gmail.com

#### Information about the authors

Maria A. Omelchenko, Dr. of Sci. (Med.), Head of Department, Department of Psychiatrist Education, Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8343-168X>

omelchenko-ma@yandex.ru

Elizaveta V. Arutyunova, Resident, Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-4374-2798>

elizavetaarutyunova01@gmail.com

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare about no conflict of interests.

Дата поступления 28.06.2022  
Received 28.06.2022

Дата рецензии 24.09.2022  
Revised 24.09.2022

Дата принятия 13.12.2022  
Accepted for publication 13.12.2022

## Факторы длительности сохранения тревожно-депрессивной симптоматики при депрессиях различного генеза

В.В. Калинин<sup>1</sup>, М.А. Сырцев<sup>2</sup>, А.А. Земляная<sup>1</sup>, Е.А. Федоренко<sup>1</sup>, Л.В. Соколова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Московский НИИ психиатрии — филиал ФГБУ «НМИЦ психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского Минздрава России», Москва, Россия

<sup>2</sup>Филиал ГБУЗ «ПКБ № 4 ДЗМ» «Психоневрологический диспансер № 8», Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Владимир Вениаминович Калинин, doct.kalinin@mail.ru

### Резюме

**Обоснование:** ранее авторами установлена связь между личностными конструктами преморбидного периода и развитием ведущей психопатологической симптоматики при депрессиях различного генеза. Остается неясным, имеют ли эти данные прогностическую значимость для длительности сохранения тревожно-депрессивной симптоматики в разных диагностических группах. **Цели исследования:** изучение длительности сохранения ведущей тревожно-аффективной симптоматики (ДСВС) в условиях терапии антидепрессантами и поиск нейробиологических, личностных и психопатологических предикторов ее устойчивости в сравнительном аспекте в разных диагностических группах. **Пациенты и методы:** изучен 191 пациент, из них 57 с органическим тревожно-депрессивным расстройством (ОТДР), 41 с эндогенной депрессией (ЭД), 14 с тревожно-невротическим расстройством (ТНР) и 93 с шизофренией. Структура преморбидного периода оценивалась с помощью Мюнхенского личностного теста и Торонтской шкалы алекситимии, психопатологическая симптоматика и психический статус — с помощью опросника SCL-90 и шкалы MMSE. Для оценки ведущей руки использовали опросник M. Annett. Определяли длительность сохранения тревожно-депрессивной симптоматики в условиях фармакотерапии. В последующем осуществлялся корреляционный анализ между конструктами преморбидного склада личности, психопатологической симптоматикой и длительностью ее сохранения. **Результаты:** длительность сохранения ведущей симптоматики была наибольшей при ОТДР ( $21,37 \pm 8,33$  дня) и наименьшей при ЭД ( $16,27 \pm 4,38$ ). Для ЭД положительным коррелятом сохранения симптоматики служил конструкт невротизма ( $r = 0,481$ ;  $p = 0,001$ ). При ОТДР длительность заболевания коррелировала положительно с ДСВС ( $r = 0,286$ ;  $p = 0,031$ ), а суммарная оценка выраженности по шкале MMSE — отрицательно с ДСВС ( $r = -0,267$ ;  $p = 0,045$ ). При ТНР наблюдалась отрицательная корреляция между выраженностью оценки MMSE и ДСВС ( $r = -0,585$ ;  $p = 0,028$ ) и отрицательная корреляция между величиной оценки по шкале Annett и ДСВС ( $r = -0,617$ ;  $p = 0,032$ ). При шизофрении значимых корреляций с ДСВС получено не было. **Заключение:** полученные данные имеют значение как для предикции и превенции аффективных нарушений в клинической практике, так и для дальнейшего изучения патогенеза нозологически различных тревожно-депрессивных расстройств.

**Ключевые слова:** преморбидный склад личности, психопатологическая структура, органические тревожно-депрессивные расстройства, эндогенная депрессия, тревожно-невротические расстройства, шизофрения, длительность сохранения тревожно-депрессивной симптоматики

**Для цитирования:** Калинин В.В., Сырцев М.А., Земляная А.А., Федоренко Е.А., Соколова Л.В. Факторы длительности сохранения тревожно-депрессивной симптоматики при депрессиях различного генеза. *Психиатрия*. 2023;21(1):34–42. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-1-34-42>

RESEARCH

UDC 616.89

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-1-34-42>

## Factors of Anxiety-Affective Symptoms Persistence in Depressions of Various Origins

Vladimir V. Kalinin<sup>1</sup>, Maxim A. Syrtsev<sup>2</sup>, Anna A. Zemlyanaya<sup>1</sup>, Ekaterina A. Fedorenko<sup>1</sup>, Lyudmila V. Sokolova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institute of Psychiatry Research, branch of Serbski National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Psychoneurological dispensary # 8, branch of Psychiatric Clinical Hospital No. 4 named after P.B. Gannushkin, Moscow, Russia

Corresponding author: Vladimir V. Kalinin, doct.kalinin@mail.ru

### Summary

**The aim of study:** the current study has been carried out in order to find the anxiety-affective symptomatology persistence duration (AASPD) under standard antidepressants therapy and its neurobiological and premorbid personality predictors in different diagnostic groups. **Patients and methods:** 191 patients were included into study. Among them 57 patients with organic anxiety affective disorder (OAAAD), 41 with endogenous depression (ED), 14 with anxiety neurotic disorder (AND) and 93 with schizophrenia.

The Munich personality test and Toronto alexithymia scale were used for assessment of premorbid personality, while SCL-90 and MMSE — for the assessment of psychopathology structure. For the assessment of handedness Annett scale has been used. The product moment correlation analysis was performed for the assessment of relationships between premorbid personality, MMSE and Annett scale score and psychopathology persistence. **Results:** the symptomatology persistence was maximal in OAAD ( $21.37 \pm 8.33$ ) and smallest in ED ( $16.27 \pm 4.38$ ). Neuroticism correlated positively with AASPD in ED ( $r = 0.481$ ;  $p = 0.001$ ). Duration of disorder correlated positively with AASPD ( $r = 0,286$ ;  $p = 0.031$ ), while MMSE correlated negatively ( $r = -0.267$ ;  $p = 0.045$ ) in OAAD. In AND the negative correlation between MMSE and AASPD ( $r = -0.585$ ;  $p = 0.028$ ) and between Annett score and AASPD ( $r = -0.617$ ;  $p = 0.032$ ). No stochastically significant correlations were revealed in schizophrenia. **Conclusion:** the data obtained are important both for further study of the pathogenesis of these disorders and for the prediction and prevention of affective disorders in clinical practice.

**Keywords:** premorbid personality constructs, psychopathological structure, organic anxiety affective disorder, endogenous depression, anxiety neurotic disorder, schizophrenia, anxiety-affective symptomatology persistence

**For citation:** Kalinin V.V., Syrtsev M.A., Zemlyanaya A.A., Fedorenko E.A., Sokolova L.V. Factors of Anxiety-Affective Symptoms Persistence in Depressions of Various Origins. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2023;21(1):34–42. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-1-34-42>

## ВВЕДЕНИЕ

Депрессивные и тревожные аффективные состояния относятся к наиболее распространенным психопатологическим расстройствам [1, 2]. Эта симптоматика не является патогномичной для аффективных расстройств. В научных публикациях показано, что депрессия может встречаться как при шизофрении [3–7], так и при органической патологии [8–10]. При этом частота депрессии при шизофрении в целом составляет не менее 40%, однако если принять во внимание этап развития острого психоза, то частота депрессий на инициальном этапе достигает 60%, а в постпсихотическом периоде — 20% [1, 3–5]. При органических заболеваниях головного мозга депрессивные и тревожные состояния встречаются не менее часто. Так, установлено, что депрессия возникает у 30–50% лиц с церебральной сосудистой патологией [8–10], у 26–28% больных с черепно-мозговой травмой [8], у 40–80% больных эпилепсией [8–11].

Немаловажным аспектом является установление роли преморбидной структуры личности больных в генезе аффективной психопатологической симптоматики. Эта проблема эндогенной депрессии была решена преимущественно в работах немецких авторов в XX в. Классическим стал так называемый меланхолический тип личности (*Typus melancholicus*), описанный Н. Tellenbach. По мнению исследователя, такой преморбидный склад личности может быть отнесен к факторам риска возникновения эндогенной депрессии. Н. Tellenbach и соавт. выделили две важных констелляции признаков, характеризующих меланхолический тип и предрасполагающих к развитию депрессии. Для их обозначения были предложены два термина: Inkludenz («включение») и Remanenz («постоянство») [12]. Первый признак обозначает закрытость в пределах порядка и правил поведения, имеющую значение защиты от возможных неудач. Второй указывает на способность оставаться самим собой при высокой требовательности к себе.

В работах других авторов, в частности С.Р. Cloninger и соавт. [13–15], изучавших соотношения преморбидного склада личности и депрессии, было установлено,

что с депрессией положительно коррелирует показатель Harm Avoidance («Избегание повреждения»). Напротив, такие свойства личности, как «Поиск новизны» (Novelty Seeking) и особенно «Исследовательская возбудимость» (Exploratory Excitability), как правило, обнаруживают отрицательную корреляцию с выраженностью депрессивного аффекта [14–16]. Конструкт Reward Dependence («Зависимость от вознаграждения») предохраняет от развития депрессии [16], тогда как конструкт Self-directedness («Самонаправленность») также отрицательно коррелирует с развитием депрессии, т.е. имеет защитное значение [16].

Ранее нами было показано, что между личностными конструктами преморбидного периода и выраженностью ведущей тревожно-депрессивной симптоматики существуют статистически значимые связи. Эти закономерности установлены для разных диагностических категорий — эндогенной депрессии, депрессии при шизофрении, органического тревожно-депрессивного расстройства и невротического тревожного состояния. Показано, что паттерны связей между исходными характеристиками личностных конструктов и выраженностью психопатологической тревожно-депрессивной симптоматики совпадают при нозологически различных аффективных состояниях. Этот факт свидетельствует об универсальности связи между преморбидными личностными особенностями и развитием ведущей психопатологической симптоматики [11].

Вместе с тем остается не вполне ясным, насколько различается длительность сохранения аффективных симптомов в разных диагностических группах в условиях терапии антидепрессантами и можно ли предсказать длительность сохранения тревожно-депрессивной симптоматики, основываясь на данных о личностном конструкте преморбидного периода и характере ведущей психопатологической симптоматики в разных диагностических группах.

**Цель** настоящего исследования состояла в изучении длительности сохранения ведущей тревожно-депрессивной симптоматики в условиях терапии антидепрессантами и поиске личностных и психопатологических предикторов ее сохранения в разных диагностических группах.

**Таблица 1.** Социально-демографические показатели обследованных больных  
**Table 1.** Social and demographic characteristics of examined patients

| Диагностические группы/Diagnostics group                        | Органические психические расстройства/Organic disorders | Шизофрения/Schizophrenia | Аффективные расстройства/Affective disorders | Тревожно-невротические расстройства/Neurotic anxiety disorder |
|---|---|--------------------------|--|---|
| Количество больных/Number of patients                           | 57  | 93                       | 41   | 14  |
| Средний возраст (лет)/Mean age (years)                          | 41,4 ± 15,8   | 41,24 ± 11,68            | 49,4 ± 12,6                                  | 41,07 ± 18,43   |
| Длительность заболевания (лет)/Mean duration of disease (years) | 7,2 ± 6,8   | 11,5 ± 9,7               | 10,0 ± 8,6                                   | 3,4 ± 5,1   |

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование было выполнено на амбулаторном контингенте пациентов психоневрологического диспансера № 8 города Москвы (филиал ГБУЗ «ПКБ № 4 ДЗМ»).

Все больные к моменту включения в исследование наблюдались на протяжении определенного периода времени с одним из диагнозов следующих нозологических групп: органические психические расстройства (F06), шизофрения (F20), аффективные расстройства (F33) и тревожно-невротические расстройства (F41).

### Этические аспекты

Все пациенты до начала процедур, предусмотренных настоящим исследованием, подписали добровольное информированное согласие. Исследование соответствовало положениям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации 1964 г., пересмотренной в 1975–2013 гг., и было одобрено Локальным этическим комитетом МНИИП — филиала НМИЦ ПН им. В.П. Сербского Минздрава России (протокол 3/2 от 19.03.2018 г.).

### Ethic aspects

All examined participants of study signed the informed consent to take part in a study. This study complies with the Principles of the WMA Helsinki Declaration 1964 amended 1975–2013. The research was approved by Local Ethical Committee of Institute of Psychiatry Research, branch of Serbski National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology (Protocol #3/2 from 19.03.2018).

Общее количество обследованных больных составило 191 человек. Социально-демографические данные всех групп обобщены в табл. 1.

*Критерием включения* в исследование являлось преобладание в клинической картине на данном этапе болезни тревожно-депрессивной симптоматики, выявляемой с помощью традиционного психопатологического анализа.

Всем больным после включения в исследование была назначена терапия психотропными препаратами, преимущественно антидепрессантами трициклической структуры (АТС) и селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС). При этом значительных различий в применяемых препаратах и их суточных дозах между тремя группами отмечено не было. Предшествующая терапия не анализировалась.

Исследование выполнялось с применением стандартизированных шкал для оценки структуры личности в преморбидном периоде и текущего психического статуса. Больные заполняли шкалу Мюнхенского личностного теста (Munich personality test) [20]. Этот тест позволяет выделить шесть личностных конструктов, которые включают «Экстраверсию», «Невротизм», «Переносимость фрустрации», «Ригидность», «Тенденции к изоляции» и «Эзотерические тенденции». При этом конструкт «Ригидность» в этом тесте соответствует меланхолическому типу в понимании С.Р. Tellenbach [12].

Кроме этого, для оценки структуры личности одновременно применяли Торонтскую шкалу алекситимии (TAS-26), которая позволяет выявить этот личностный конструкт, предрасполагающий к развитию психосоматической симптоматики [22–24]. Шкала состоит из 26 пунктов, каждый из которых может быть оценен в диапазоне от 1 до 5 баллов, общая выраженность алекситимии — от 26 до 130 баллов. Алекситимическому типу личности соответствует сумма более 74 баллов.

Психический статус, помимо традиционного психопатологического подхода, исследовали с помощью шкал Гамильтона для оценки тревоги и депрессии [25, 26], шкалы тревоги Zung [27] и опросника выраженности симптомов SCL-90 [28, 29].

Первичные данные опросника SCL-90 преобразуются в девять групп признаков, которые включают «Соматизацию», «Обсессивно-компульсивную симптоматику», «Межличностную чувствительность», «Депрессию», «Тревогу», «Враждебность», «Фобии», «Параноидные переживания» и «Психотизм». В настоящем исследовании не использовали конструкты «Враждебность», «Параноидные переживания» и «Психотизм», поскольку они выходят за рамки аффективной симптоматики.

Для оценки мнестико-когнитивных способностей применяли краткую шкалу оценки психического статуса (Mini mental state examination, MMSE) Folstein [30].

С учетом ранее полученных данных о значении ряда нейробиологических факторов, в том числе особенностей межполушарной асимметрии [31] для формирования психопатологических расстройств, проводилось определение ведущей руки с помощью шкалы Annett [32]. При этом лица, у которых суммарная оценка была ниже 5 баллов, рассматривались как леворукие. Напротив, при превышении оценки в 5 баллов предполагалась праворукость.

Основные этапы исследования предполагали количественную оценку исследуемых показателей. Определялась выраженность депрессивной и тревожной симптоматики по шкале Гамильтона (в баллах), длительность заболевания (в годах) и длительность сохранения депрессивной и тревожной симптоматики (в днях) с момента начала лечения до ее исчезновения. При этом было предпринято изучение возможных взаимосвязей между длительностью сохранения симптоматики, преморбидными личностными и психопатологическими характеристиками у больных разных диагностических категорий.

Для изучения связей между длительностью сохранения симптоматики (в днях) и выраженностью преморбидных конструктов был применен корреляционный анализ (метод Пирсона) [33]. Данный анализ проводился в программе SPSS (10-я версия) [34] и был использован в каждой из четырех диагностических групп.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Основные результаты исследования представлены в следующих таблицах. В табл. 2 приведены данные о выраженности депрессивной и тревожной симптоматики, длительности заболевания и сохранения аффективных симптомов в разных диагностических группах.

Следует отметить, что наибольшая выраженность депрессивной и тревожной симптоматики наблюдалась в группе тревожно-невротических расстройств, а наименьшая в группе органического тревожно-депрессивного расстройства.

Длительность заболевания была максимальной в группе пациентов с эндогенной депрессией и минимальной при тревожно-невротическом расстройстве (соответственно  $11,54 \pm 9,73$  и  $3,43 \pm 5,14$  года).

Длительность сохранения ведущей симптоматики была наибольшей при органическом тревожно-депрессивном расстройстве ( $21,37 \pm 8,33$  дня) и наименьшей при эндогенной депрессии ( $16,27 \pm 4,38$  дня).

Завершая анализ этого раздела, можно заключить, что все рассматриваемые диагностические группы различаются между собой по приведенным параметрам, что говорит об их патогенетической неоднородности. При этом наиболее чувствительной к терапии оказалась группа эндогенной депрессии, тогда как наиболее устойчивой — группа органического тревожно-депрессивного расстройства.

Табл. 3 показывает нейробиологические и личностные корреляты длительности сохранения тревожно-депрессивной симптоматики в условиях терапии в разных диагностических группах. Из нее видно, что статистически значимые корреляции были получены лишь для трех диагностических категорий, включая эндогенную депрессию, органическое тревожно-депрессивное расстройство и невротические расстройства. Для шизофрении статистически значимых корреляций установлено не было.

При этом для эндогенной депрессии положительным коррелятом сохранения симптоматики служил конструкт невротизма из Мюнхенского личностного теста ( $r = 0,481$ ;  $p = 0,001$ ). Иными словами, высокая выраженность невротизма в структуре личности до начала заболевания и терапии предопределяет затягивание симптоматики тревожно-депрессивного круга, несмотря на проводимое лечение, т.е. имеет неблагоприятное прогностическое значение у больных эндогенной депрессией.

При органическом тревожно-депрессивном расстройстве получены два статистически значимых коррелята с длительностью сохранения симптоматики. При этом длительность заболевания положительно коррелировала с длительностью сохранения симптоматики ( $r = 0,286$ ;  $p = 0,031$ ) и имела неблагоприятное прогностическое значение.

С другой стороны, суммарная оценка выраженности по шкале MMSE отрицательно коррелировала с длительностью сохранения симптоматики ( $r = -0,267$ ;  $p = 0,045$ ). Это говорит о том, что хорошая сохранность интеллекта предопределяет более короткий период сохранения тревожно-депрессивной симптоматики в условиях фармакотерапии, тогда как снижение интеллекта настораживает в отношении увеличения сроков сохранения этой симптоматики.

При невротическом расстройстве аналогично наблюдалась отрицательная корреляция между выраженностью оценки MMSE и длительностью сохранения симптоматики ( $r = -0,585$ ;  $p = 0,028$ ). Однако наряду с этим также наблюдалась отрицательная корреляция между показателем оценки по шкале Annett и длительностью сохранения симптоматики ( $r = -0,617$ ;  $p = 0,032$ ).

Для группы больных шизофренией не было получено ни одной статистически значимой корреляции между нейробиологическими показателями и сроком сохранения тревожно-депрессивной симптоматики. Это может быть связано с отличиями в патогенезе шизофрении и остальных диагностических категорий.

В табл. 4 представлены данные о корреляциях психопатологической симптоматики с длительностью ее сохранения. Здесь обращает на себя внимание, что выраженность депрессии по шкале Гамильтона положительно коррелировала со сроками сохранения симптоматики при эндогенной депрессии ( $r = 0,363$ ;  $p = 0,02$ ) и органическом тревожно-депрессивном расстройстве ( $r = 0,266$ ;  $p = 0,046$ ).

Наряду с этим «Навязчивости» и «Фобии» из шкалы SCL-90 также коррелировали положительно с длительностью сохранения симптоматики при эндогенной депрессии (соответственно  $r = 0,432$ ;  $p = 0,005$ , и  $r = 0,445$ ;  $p = 0,04$ ). «Фобии» также имели положительные корреляции с сохранением симптоматики при невротических расстройствах ( $r = 0,751$ ;  $p = 0,002$ ).

Следует также отметить, что для шизофрении не было получено ни одного значимого коррелята с длительностью сохранения тревожно-депрессивной симптоматики.

**Таблица 2.** Выраженность депрессивной и тревожной симптоматики, длительность заболевания и сохранение тревожно-депрессивной симптоматики в четырех диагностических группах  
**Table 2.** Severity of depressive and anxiety symptoms, disease duration and time of symptoms persistence in different diagnostic groups

| Диагностические группы/<br>Diagnostic groups<br>Шкалы и коэффициенты корреляции/<br>Scales and items of significant difference | ЭД/Endogenous depression (ED)<br>n = 41                   | ОТДР/Organic anxiety-depressive disorder (OADD)<br>n = 57 | Шизофрения/<br>Schizophrenia (SCH)<br>n = 93              | ТНР/Anxiety neurotic disorder (AND)<br>n = 14  |
|--|---|---|---|--|
| Шкала Гамильтона (баллы)/HADS, score   | 6,98 ± 4,18   | <b>4,23 ± 3,01</b>  | <b>6,49 ± 3,61</b>  | <b>9,29 ± 5,82</b>   |
| Различия/Differences   | ЭД vs Шизофрения незначимые/<br>ED vs SCH not significant | ОТДР vs ЭД/<br>OADD vs ED<br><b>p = 0,001</b>             | Шизофрения vs ОТДР/SCH vs OADD<br><b>p = 0,000</b>        | ТНР vs ЭД незначимые/<br>AND vs ED not significant;<br>ТНР vs ОТДР/AND vs OADD<br><b>p = 0,007</b><br>ТНР vs Шизофрения/AND vs SCH<br><b>p = 0,015</b> |
| Тревога по шкале Гамильтона (баллы)/Anxiety on HADS (mean score)   | <b>8,02 ± 3,30</b>  | <b>6,07 ± 3,89</b>  | 7,62 ± 3,88   | <b>12,79 ± 5,29</b>  |
| Различия/Differences   | ЭД vs ОТДР/<br>ED vs OADD<br><b>p = 0,009</b>             | ОТДР vs Шизофрения/<br>OADD vs SCH<br><b>p = 0,019</b>    | Шизофрения vs ЭД незначимые/<br>SCH vs ED not significant | ТНР vs ЭД/AND vs ED<br><b>p = 0,006</b><br>ТНР vs ОТДР/AND vs OADD<br><b>p = 0,000</b><br>ТНР vs Шизофрения/AND vs SCH<br><b>p = 0,003</b>             |
| Длительность заболевания (годы)/Disease duration (years)   | <b>11,54 ± 9,73</b>                                       | <b>7,16 ± 6,84</b>  | <b>9,97 ± 8,60</b>  | <b>3,43 ± 5,14</b>   |
| Различия/Differences   | ЭД vs ОТДР/<br>ED vs OADD<br><b>p = 0,016</b>             | ОТДР vs Шизофрения/<br>OADD vs SCH<br><b>p = 0,029</b>    | Шизофрения vs ТНР/<br>SCH vs AND<br><b>p = 0,000</b>      | ТНР vs ЭД/AND vs ED<br><b>p = 0,000</b><br>ТНР vs ОТДР/AND vs OADD<br><b>p = 0,032</b>   |
| Длительность сохранения симптоматики (дни)/Duration of symptoms persistence (days)   | <b>16,27 ± 4,38</b>                                       | <b>21,37 ± 8,33</b>                                       | <b>18,68 ± 6,24</b>                                       | 16,71 ± 5,28   |
| Различия/Differences   | ЭД vs ОТДР/<br>ED vs OADD<br><b>p = 0,000</b>             | ОТДР vs ТНР/<br>OADD vs AND<br><b>p = 0,014</b>           | ЭД vs Шизофрения/<br>ED vs SCH<br><b>p = 0,012</b>        | ТНР vs ЭД незначимые/<br>AND vs ED not significant;<br>ТНР vs Шизофрения незначимые/<br>AND vs SCH not significant                                     |

Примечание: p = коэффициент корреляции; статистически значимые значения выделены жирным шрифтом.  
 Note: p = correlation coefficient; significant differences are in bold.

**Таблица 3.** Нейробиологические и личностные корреляты длительности сохранения тревожно-депрессивной симптоматики в диагностических группах  
**Table 3.** Correlation of some neurobiological and personality features, anxiety-depressive symptoms persistence in different diagnostic groups

| Корреляции/<br>Correlations<br>Диагноз/<br>Diagnosis | MMSE                                  | Опросник М. Аннетт/<br>M. Annett/M. Annett questionnaire | Длительность сохранения симптомов/<br>Time of symptoms persistence | Невротизм/Neurotism                  |
|--|---------------------------------------|--|--|--------------------------------------|
| ЭД/ED  | незначимые/<br>not significant        | незначимые/<br>not significant                           | незначимые/not significant   | <b>r = 0,481</b><br><b>p = 0,001</b> |
| ОТДР/OADD  | <b>r = -0,267</b><br><b>p = 0,045</b> | незначимые/<br>not significant                           | <b>r = 0,286</b><br><b>p = 0,031</b>                               | незначимые/not significant           |
| Шизофрения/SCH                                       | незначимые/<br>not significant        | незначимые/<br>not significant                           | незначимые/not significant   | незначимые/not significant           |
| ТНР/AND  | <b>r = -0,585</b><br><b>p = 0,028</b> | <b>r = -0,617</b><br><b>p = 0,032</b>                    | незначимые/not significant   | незначимые/not significant           |

Примечание: статистически значимые значения коэффициентов корреляции выделены полужирным шрифтом.  
 Note: significant correlation coefficients are in bold.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Как показали результаты настоящего исследования, наиболее выраженная депрессивная и тревожная симптоматика наблюдались в группе ТНР,

а наименее выраженная — в группе ОТДР. Исходя из этого, можно предположить, что так называемый фактор «невротизма» предопределяет более тяжелое восприятие этой симптоматики самими пациентами в группе ТНР.

**Таблица 4.** Психопатологические корреляты длительности сохранения тревожно-депрессивной симптоматики в диагностических группах

**Table 4.** Correlations of psychopathological symptoms and symptoms persistency in different diagnostic groups

| Диагноз/Diagnosis                          | Депрессия<br>Hamilton/<br>Depressive symptoms<br>on HADS | Навязчивости/Obsessive symptoms<br>SCL-90 | Фобии/Phobias<br>SCL-90          |
|--|--|---|----------------------------------|
| ЭД/ED                                      | <b>0,363</b><br><i>p = 0,02</i>                          | <b>0,432</b><br><i>p = 0,005</i>          | <b>0,445</b><br><i>p = 0,004</i> |
| ОТДР/OADD                                  | <b>0,266</b><br><i>p = 0,046</i>                         | незначимые/not significant                | незначимые/not significant       |
| Шизофрения/SCH                             | незначимые/not significant                               | незначимые /not significant               | незначимые/not significant       |
| Тревожно-невротические<br>расстройства/AND | незначимые/not significant                               | незначимые/not significant                | <b>0,751</b><br><i>p = 0,002</i> |

*Примечание:* статистически значимые значения коэффициентов корреляции выделены жирным шрифтом.

*Note:* significant correlation coefficients are in bold.

С другой стороны, длительность сохранения ведущей тревожной и депрессивной симптоматики в условиях фармакотерапии была наибольшей в группе ОТДР и наименьшей при эндогенной депрессии и ТНР. Очевидно, что чем больше представлена собственно аффективная симптоматика (при ЭД и ТНР), тем быстрее терапия антидепрессантами приводит к терапевтическому эффекту.

Результаты настоящего исследования также показали неоднозначность нейробиологических и личностных конструктов преморбидного периода для прогноза длительности сохранения тревожно-депрессивной симптоматики в зависимости от диагностической категории.

Так, для шизофрении вообще не было найдено ни одного статистически значимого коррелята с длительностью сохранения симптоматики, что говорит о ее патогенетической обособленности от остальных диагностических категорий.

С учетом того, что больные всех диагностических групп получали однотипную терапию антидепрессантами, можно предположить, что при шизофрении в основе тревожно-депрессивной симптоматики лежат иные нейрохимические (патогенетические) механизмы, отличные от других диагностических категорий. Очевидно, что для большей эффективности терапии названных тревожно-депрессивных состояний необходимо включить в схему и нейролептическую терапию.

Отрицательные корреляции между суммарной величиной оценки MMSE и длительностью сохранения симптоматики при ОТДР ( $r = -0,267$ ;  $p = 0,045$ ) и ТНР ( $r = -0,585$ ;  $p = 0,028$ ) говорят о положительной роли сохранности мнестико-интеллектуальных функций для сроков разрешения симптоматики. Напротив, мнестико-интеллектуальное снижение, возникшее вследствие каких-либо органических факторов, затрудняет своевременное наступление терапевтического эффекта в названных двух группах.

Интересными представляются данные об отрицательной корреляции между суммарной оценкой по шкале M. Annett и длительностью тревожно-депрессивной симптоматики при ТНР ( $r = -0,617$ ;  $p = 0,032$ ).

С учетом того, что опросник M. Annett оценивает количественно «рукость», получается, что праворукие индивиды имеют более короткие сроки сохранения тревожно-депрессивной симптоматики, тогда как у амбидекстров удлиняются сроки персистирувания этой симптоматики. Иными словами, праворукие индивиды лучше и полнее реагируют на фармакотерапию антидепрессантами по сравнению с амбидекстрами и леворукими пациентами.

Для объяснения этой закономерности можно предположить, что нейрохимические рецепторы в структурном отношении у праворуких более соответствуют L-энантиомерам антидепрессантов, тогда как у амбидекстров и леворуких нет столь четкого соответствия. Понятно, что данное наблюдение нуждается в подтверждении в специальном исследовании.

Тем не менее данные научных публикаций последних двух десятилетий свидетельствуют о том, что левовращающие энантиомеры антидепрессантов, особенно эсциталопрам, отличаются высокой антидепрессивной активностью в отличие от рацемической смеси + S- и + R-форм, т.е. циталопрама [35–39].

С учетом того что +S- и +R-формы представляют в структурном отношении зеркальное отражение друг друга [35–39], можно предположить, что левовращающие энантиомеры отличаются бóльшим тропизмом к нейрорецепторным структурам головного мозга праворуких индивидов, т.е. лиц с нормальной мозговой латерализацией, тогда как правовращающие энантиомеры, напротив, в большей мере связываются с рецепторами леворуких индивидов и амбидекстров.

Тем не менее остается неясным, почему найденная отрицательная связь между величиной показателя «рукость» и длительностью сохранения симптоматики наблюдалась исключительно при ТНР.

Длительность заболевания положительно коррелировала с сохранностью симптоматики у больных ОТДР ( $r = 0,286$ ;  $p = 0,031$ ). Понятно, что при более длительном стаже заболевания компенсаторные механизмы могут истощаться.

Невротизм также был связан положительно со сроками сохранения симптоматики при эндогенной

депрессии ( $r = 0,481$ ;  $p = 0,001$ ). Здесь следует сказать, что ранее нами было показано, что невротизм характеризуется более выраженной величиной именно при эндогенной депрессии по сравнению с шизофренией и ОДР [20]. Очевидно, что этот личностный конструкт обуславливает развитие невротических переживаний, за счет включения которых в структуру эндогенной депрессии удлиняются сроки редукции ее симптоматики.

Рассматривая значение психопатологической симптоматики, следует отметить, что коррелятами сроков сохранения симптоматики при эндогенной депрессии были конструкты собственно депрессии ( $r = 0,363$ ;  $p = 0,02$ ), навязчивостей ( $r = 0,432$ ;  $p = 0,005$ ) и фобий ( $r = 0,445$ ;  $p = 0,004$ ).

Высокая выраженность депрессивной симптоматики предопределяла ее длительность при ОДР ( $r = 0,266$ ;  $p = 0,046$ ), тогда как высокая выраженность фобической симптоматики положительно коррелировала с сохранением тревожно-депрессивных переживаний при невротическом расстройстве ( $r = 0,751$ ;  $p = 0,002$ ).

Иными словами, высокая выраженность сочетанной депрессивной и обсессивно-фобической симптоматики предопределяла затягивание сроков ее сохранения в условиях терапии антидепрессантами, что согласуется с литературными данными [40, 41].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в настоящем исследовании установлен ряд важных закономерностей, касающихся патогенеза и обратного развития тревожно-депрессивной симптоматики в разных диагностических группах в условиях однотипной терапии антидепрессантами. Полученные данные о зависимостях длительности сохранения аффективной симптоматики от личностных особенностей преморбидного периода и ведущей психопатологической симптоматики имеют значение как для дальнейшего изучения патогенеза данных расстройств при разных нозологиях, так и для предикции и превенции аффективных нарушений в клинической практике.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Thibaut F. Anxiety disorders: a review of current literature. *Dialogues Clin Neurosci.* 2017;19(2):87–88. PMID: 28867933; PMCID: PMC5573565. doi: [10.31887/DCNS.2017.19.2/fthibaut](https://doi.org/10.31887/DCNS.2017.19.2/fthibaut)
2. Vandeleur CL, Fassassi S, Castelao E, Glaus J, Strippoli MF, Lasserre AM, Rudaz D, Gebreab S, Pistis G, Aubry JM, Angst J, Preisig M. Prevalence and correlates of DSM-5 major depressive and related disorders in the community. *Psychiatry Res.* 2017;250:50–58. doi: [10.1016/j.psychres.2017.01.060](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.01.060) Epub 2017 Jan 23. PMID: 28142066
3. Uptegrove R, Marwaha S, Birchwood M. Depression and Schizophrenia: Cause, Consequence, or Trans-diagnostic Issue? *Schizophr Bull.* 2017;43(2):240–244. PMID: 27421793; PMCID: PMC5605248. doi: [10.1093/schbul/sbw097](https://doi.org/10.1093/schbul/sbw097)
4. Омельченко МА, Голубев СА, Никифорова ИЮ, Каледа ВГ. Риск манифестации эндогенных психозов у больных с непсихотическими психическими расстройствами юношеского возраста. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 2014;114(6):14–20. Omel'chenko MA, Golubev SA, Nikiforova IYu, Kaleda VG. Risk of manifestation of endogenous psychosis in patients with nonpsychotic mental disorders of juvenile age. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry/Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2014;114(6):14–20. (In Russ.).
5. Омельченко МА. Клинические предпосылки высокого риска развития эндогенного психоза: вопросы диагностики и терапии. *Психиатрия.* 2020;18(2):82–91. doi: [10.30629/2618-6667-2020-18-2-82-91](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-2-82-91) Omelchenko MA. Clinical High Risk for Psychosis: Issues of Diagnostics and Therapy. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiiatriya).* 2020;18(2):82–91. (In Russ.). doi: [10.30629/2618-6667-2020-18-2-82-91](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-2-82-91)
6. Bandelow B, Michaelis S, Wedekind D. Treatment of anxiety disorders. *Dialogues Clin Neurosci.* 2017;19(2):93–107. doi: [10.31887/DCNS.2017.19](https://doi.org/10.31887/DCNS.2017.19)
7. Wetterling T. Organische psychische Störungen: Hirnorganische Psychosyndrome. Steinkopff, Darmstadt, 2002:574 s.
8. Wetterling T. Neuropsychiatrische Aspekte der Multimorbidität. 2019:235 p.
9. Heuser I, Moller AA. Depression. In: Moller AA, Frotscher W. (Hrsg). *Psychische Störungen bei Epilepsie.* Thieme, Stuttgart, 1992:37–44.
10. Калинин ВВ, Сырцев МА, Земляная АА, Федоренко ЕА, Соколова ЛВ. Сравнение личности преморбидного периода и психопатологической структуры некоторых тревожно-депрессивных состояний. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2021;121(5–2):41–48. doi: [10.17116/jnevro202112105241](https://doi.org/10.17116/jnevro202112105241) Kalinin VV, Syrtsev MA, Zemlyanaya AA, Fedorenko EA, Sokolova LV. Comparison of premorbid personality and psychopathological structure of some anxiety-affective disorders. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry/Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2021;121(5–2):41–48. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro202112105241](https://doi.org/10.17116/jnevro202112105241)
11. Калинин ВВ, Сырцев МА, Земляная АА, Федоренко ЕА, Соколова ЛВ. Роль личности преморбидного периода в генезе психопатологической симптоматики у больных органическим тревожно-депрессивным расстройством, шизофренией и эндогенной депрессией. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 2022;122(7):94–99. doi: [10.17116/jnevro202212207194](https://doi.org/10.17116/jnevro202212207194)



- Kalinin VV, Syrtsev MA, Zemlyanaya AA, Fedorenko EA, Sokolova LV. The role of premorbid personality in the genesis of psychopathological symptomatology in patients with organic anxiety-depressive disorder, schizophrenia and endogenous depression. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry/ Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(7):94–99. (In Russ.). doi: [10.17116/jnev-ro202212207194](https://doi.org/10.17116/jnev-ro202212207194)
12. Tellenbach H. *Melancholie: Zur Problemgeschichte, Typologie, Pathogenese und Klinik*. Berlin, Springer, 1976:220 s.
  13. Cloninger CR, Svrakic DM, Przybeck TR. A psychobiological model of temperament and character. *Arch Gen Psychiatry*. 1993;50(12):975–990. doi: [10.1001/archpsyc.1993.01820240059008](https://doi.org/10.1001/archpsyc.1993.01820240059008) PMID: 8250684.
  14. Cloninger CR, Przybeck TR, Svrakic DM, Wetzel RD. *The Temperament and Character Inventory (TCI): A Guide to Its Development and Use*, Center for Psychobiology of Personality, Washington University, Washington, Wash, USA, 1994.
  15. Cloninger CR, Zohar AH. Personality and the perception of health and happiness. *J Affect Disord*. 2011;128(1–2):24–32. doi: [10.1016/j.jad.2010.06.012](https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.06.012) Epub 2010 Jun 26. PMID: 20580435.
  16. Andriola E, Di Trani M, Grimaldi A, Donfrancesco R. The Relationship between Personality and Depression in Expectant Parents. *Depress Res Treat*. 2011;(4):356428. doi: [10.1155/2011/356428](https://doi.org/10.1155/2011/356428) Epub 2011 Aug 11. PMID: 21860789; PMCID: PMC3155797.
  17. Marneros A, Deister A, Rohde A. *Affektive, schizoaffektive und schizophrene Psychosen. Eine vergleichende Langzeitstudie*. Berlin; Heidelberg; New York: Springer-Verlag, 1991:445 s.
  18. Marneros A, Philipp M. *Personlichkeit und psychische Erkrankung*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 1992:179 s.
  19. Valerio MP, Blasco B, Tagni F, Szmulewicz AG, Martino DJ. Personality Disturbances in Melancholic and Nonmelancholic Unipolar Major Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nerv Ment Dis*. 2020;208(10):810–817. doi: [10.1097/NMD.0000000000001212](https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000001212) PMID: 33002936.
  20. Peirson AR, Heuchert JW. The relationship between personality and mood: Comparison of the BDI and the TCI. *Personality and Individual Differences*. 2001;30(3):391–399. doi: [10.1016/S0191-8869\(00\)00031-3](https://doi.org/10.1016/S0191-8869(00)00031-3)
  21. von Zerssen D, Pfister H, Koeller DM. The Munich Personality Test (MPT) — a short questionnaire for self-rating and relatives' rating of personality traits: formal properties and clinical potential. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci*. 1988;238(2):73–93. doi: [10.1007/BF00452782](https://doi.org/10.1007/BF00452782) PMID: 3208798.
  22. Bagby RM, Taylor GJ, Ryan D. Toronto Alexithymia Scale: relationship with personality and psychopathology measures. *Psychother Psychosom*. 1986;45(4):207–215. doi: [10.1159/000287950](https://doi.org/10.1159/000287950) PMID: 3588819.
  23. Sifneos PE. Alexithymia: past and present. *Am J Psychiatry*. 1996;153(7):137–142. doi: [10.1176/ajp.153.7.137](https://doi.org/10.1176/ajp.153.7.137) PMID: 8659637.
  24. Lumley MA. Alexithymia, emotional disclosure, and health: a program of research. *J Pers*. 2004;72(6):1271–1300. doi: [10.1111/j.1467-6494.2004.00297.x](https://doi.org/10.1111/j.1467-6494.2004.00297.x) PMID: 15509283.
  25. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23(1):56–62. doi: [10.1136/jnnp.23.1.56](https://doi.org/10.1136/jnnp.23.1.56) PMID: 14399272; PMCID: PMC495331.
  26. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol*. 1959;32(1):50–55. doi: [10.1111/j.2044-8341.1959.tb00467.x](https://doi.org/10.1111/j.2044-8341.1959.tb00467.x) PMID: 13638508.
  27. Zung WWK. A rating instrument for anxiety disorders. *Psychosomatics*. 1971;12(6):371–379. doi: [10.1016/S0033-3182\(71\)71479-0](https://doi.org/10.1016/S0033-3182(71)71479-0) PMID: 5172928.
  28. Derogatis LR, Lipman RS, Covi L. SCL-90: an outpatient psychiatric rating scale-preliminary report. *Psychopharmacol Bull*. 1973;9(1):13–28. PMID: 4682398.
  29. Derogatis LR, Cleary PA. Confirmation of the dimensional structure of SCL-90: a study of construct validation. *J Clin Psychology*. 1977;33(4):981–989. doi: [10.1002/1097-4679\(197710\)33:4<981::AID-JCLP2270330412>3.0.CO;2-0](https://doi.org/10.1002/1097-4679(197710)33:4<981::AID-JCLP2270330412>3.0.CO;2-0)
  30. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189–198. doi: [10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6) PMID: 1202204.
  31. Kalinin VV, Zemlyanaya AA, Krylov O, Zheleznova EV. Handedness, alexithymia, and focus laterality as risk factors for psychiatric comorbidity in patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2009;17(3):389–394 doi: [10.1016/j.yebeh.2009.12.028](https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2009.12.028) PMID: 20138588.
  32. Annett M. A classification of hand preference by association analysis. *Br J Psychol*. 1970;61(3):303–321. doi: [10.1111/j.2044-8295.1970.tb01248.x](https://doi.org/10.1111/j.2044-8295.1970.tb01248.x) PMID: 5457503.
  33. Feinstein AR. *Principles of medical statistics*. Boca Raton, Chapman & Hall/CRC, 2002:701 p.
  34. Наследов АД. SPSS: компьютерный анализ данных в психологии и социальных науках. СПб.: Питер. 2005:416 с.  
Nasledov AD. SPSS: komp'yuternyj analiz dannyh v psihologii i social'nyh naukah. SPb: Piter, 2005:416 p. (In Russ.).
  35. Baumann P, Zullino DF, Eap Ch. Enantiomer's potential in psychopharmacology — a critical analysis with special emphasis on the antidepressant escitalopram. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2002;12(5):433–444. doi: [10.1016/s0924-977x\(02\)00051-2](https://doi.org/10.1016/s0924-977x(02)00051-2) PMID: 12208561.
  36. Burke WJ, Gergel I, Bose A. Fixed-Dose Trial of the Single Isomer SSRI Escitalopram in Depressed

- Outpatients. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(4):331–336. doi: 10.4088/jcp.v63n0410 PMID: 12000207.
37. Burke WJ, Kratochvil ChJ. Stereoisomers in Psychiatry: The Case of Escitalopram. Primary Care Companion. *J Clin Psychiatry*. 2002;4(1):20–24. doi: 10.4088/pcc.v04n0107 PMID: 15014731; PMCID: PMC314378.
38. Hogg S, Sanchez C. The antidepressant effects of citalopram are mediated by the S-(+)- and not the R-(-)-enantiomer. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1999;9(1):213.
39. Lepola U, Wade A, Andersen HF. Do equivalent doses of escitalopram and citalopram have similar efficacy? A pooled analysis of two positive placebo-controlled studies in major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacology*. 2004;19(3):149–155. doi: 10.1097/00004850-200405000-00005 Erratum in: *Int Clin Psychopharmacol*. 2004;19(4):255. PMID: 15107657.
40. Авруцкий ГЯ, Недува АА. Лечение психически больных. 2-е изд. М.: Медицина, 1998:528 с. Avruckij GYA, Neduva AA. Lechenie psichicheski bol'nyh, 2-e izd. M.: Medicina, 1998:528 p. (In Russ.).
41. Janicak PhG, Davis JM, Preskorn SH, Ayd FJ. Principles and Practice of Psychopharmacotherapy, Third Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2001:700 p.

### Сведения об авторах

*Владимир Вениаминович Калинин*, профессор, доктор медицинских наук, руководитель отделения экзогенно-органических расстройств и эпилепсии, Московский НИИ психиатрии — филиал ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-9546-5852>  
doct.kalinin@mail.ru

*Максим Александрович Сырцев*, заведующий филиалом ГБУЗ ПКБ № 4 ДЗМ «Психоневрологический диспансер № 8», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4425-3264>  
virp83@yandex.ru

*Анна Александровна Земляная*, кандидат медицинских наук, Московский НИИ психиатрии — филиал ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6570-6977>  
a\_zemlyanaya@mail.ru

*Екатерина Андреевна Федоренко*, Московский НИИ психиатрии — филиал ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-2149-8971>  
fedorenko\_psy@mail.ru

*Людмила Васильевна Соколова*, кандидат медицинских наук, Московский НИИ психиатрии — филиал ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-9776-7758>  
krilo\_221160@mail.ru

### Information about the authors

*Vladimir V. Kalinin*, Professor, Dr. of Sci. (Med.), Head of Department, Department of Organic Disorders and Epilepsy, Institute of Psychiatry Research, branch of Serbski National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-9546-5852>  
doct.kalinin@mail.ru

*Maxim A. Syrtsev*, Head of Psychoneurological Dispensary # 8, branch of Psychiatric Clinical Hospital No. 4 named after P.B. Gannushkin, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4425-3264>  
virp83@yandex.ru

*Anna A. Zemlyanaya*, Candidate of Medical Sciences, Institute of Psychiatry Research, branch of Serbski National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-6570-6977>  
a\_zemlyanaya@mail.ru

*Ekaterina A. Fedorenko*, Institute of Psychiatry Research, branch of Serbski National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-2149-8971>  
fedorenko\_psy@mail.ru

*Lyudmila V. Sokolova*, Candidate of Medical Sciences, Institute of Psychiatry Research, branch of Serbski National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-9776-7758>  
krilo\_221160@mail.ru

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов*  
*The authors declare about no conflict of interests.*

Дата поступления 08.07.2022  
Received 08.07.2022

Дата рецензии 07.11.2022  
Revised 07.11.2022

Дата принятия 13.12.2022  
Accepted for publication 13.12.2022

## Частота зависимости от никотина у студентов вузов г. Томска

Игорь Иванович Украинцев<sup>2</sup>, Евгений Дмитриевич Счастный<sup>1</sup>, Николай Александрович Бохан<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр, Российская академия наук, Томск, Россия

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет», Министерство здравоохранения Российской Федерации, Томск, Россия

<sup>3</sup>Томский государственный университет, Томск, Россия

Автор для корреспонденции: Евгений Дмитриевич Счастный, [evgeny.schastnyy@gmail.com](mailto:evgeny.schastnyy@gmail.com)

### Резюме

**Обоснование:** табакокурение является одним из ведущих факторов риска ранней смерти и инвалидности во всем мире. Коморбидность тревожных расстройств и никотиновой зависимости снижает эффективность специализированной комплексной терапии табачной зависимости. Актуальной признается проблема своевременной диагностики таких сочетанных состояний. **Цель работы:** определение частоты никотиновой зависимости и выраженности уровня тревоги у студентов, обучающихся в ТГУ и ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России г. Томска. **Участники и методы:** в исследование были включены 323 студента (78 мужчин; 24,1% и 245 женщин, 75,9%). Для выявления никотиновой зависимости применялся тест Фагерстрёма (FTND). Выраженность тревоги и депрессии определяли с помощью Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS). **Результаты:** 59,0% студентов никогда не курили, ранее курили 12,4%, курят в настоящее время сигареты 21,9%, используют для курения системы электрического нагревания табака (ЭНТ) — 6,7%. Исследование выявило формирование зависимости от никотина в 26%. Возраст начала систематического курения составил 16,1 (14,2; 17,5) года. В возрасте 17 (16; 18) лет произошло формирование никотиновой зависимости ( $p = 0,001$ ). Медиана суммарного балла по подшкале «тревога» шкалы HADS составила у студентов, курящих сигареты, 7 (6; 9), у потребителей ЭНТ — 7 (5; 10), у ранее куривших — 7 (5; 9), у никогда не куривших — 7 (4; 9). Медиана суммарного балла по подшкале «депрессия» шкалы HADS составила у курящих в настоящее время сигареты студентов 6 (4; 8) баллов, курящих в настоящее время ЭНТ — 4,5 (2; 5), раньше куривших — 4 (3; 7), никогда не куривших — 5 (3; 7). **Выводы:** наличие прямой корреляции между показателями суммарного балла тревоги по шкале HADS и опросника никотиновой зависимости FTND ( $r_s = 0,51$ ;  $p < 0,05$ ) свидетельствует о предиктивной значимости тревожного расстройства для формирования никотиновой зависимости и необходимости раннего лечебно-профилактического вмешательства.

**Ключевые слова:** зависимость от никотина, тревога, студенты вузов

**Источник финансирования:** исследование выполнено в рамках государственного задания 075-01184-22-00 комплексной темы НИР «Биопсихосоциальные механизмы патогенеза и клинического полиморфизма, адаптационный потенциал и предикторы эффективности терапии у больных с психическими и поведенческими расстройствами в регионе Сибири» (регистрационный номер 122020200054-8).

**Для цитирования:** Украинцев И.И., Счастный Е.Д., Бохан Н.А. Частота зависимости от никотина у студентов вузов г. Томска. *Психиатрия*. 2023;21(1):43–51. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-1-43-51>

### RESEARCH

UDC 616.891.6:613.84-057.875

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-1-43-51>

## Incidence Rate of Nicotine Addiction in University Students of Tomsk

Igor I. Ukraintsev<sup>2</sup>, Evgeny D. Schastnyy<sup>1</sup>, Nikolay A. Bokhan<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Mental Health Research Institute, Tomsk NRMС, Tomsk, Russia

<sup>2</sup>Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

<sup>3</sup>Tomsk State University, Tomsk, Russia

Corresponding author: Evgeny D. Schastnyy, [evgeny.schastnyy@gmail.com](mailto:evgeny.schastnyy@gmail.com)

### Abstract

**Background:** tobacco use is one of the leading risk factors for early death and disability worldwide. Comorbidity of anxiety disorders and nicotine dependence reduces the efficiency of the specialist complex therapy of tobacco dependence. Of significance is a problem of timely detection of such concurrent disorders. **Objective:** to study nicotine addiction and severity of anxiety in students of the Tomsk State University (TSU) and Siberian State Medical University (SSMU) of Tomsk City. **Surveyed students and methods:** the Fagerström Test for Nicotine Dependence (FTND) and the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) were used to recognize nicotine addiction in 323 students (78 males; 24.1% and 245 women; 75.9%). **Results:** the findings on nicotine

addiction in students were as follows: 59.0% never smoked, 12.4% smoked previously, 21.9% are currently cigarette smokers, 6.7% use tobacco heating systems (THS). The median total score according to the HADS anxiety subscale in current smokers made 7 (6; 9) points, in current THS smokers — 7 (5; 10), in previously smokers — 7 (5; 9), in never smoking — 7 (4; 9). The median total score according to the HADS depression subscale in currently cigarette smokers made 6 (4; 8) points, currently THS smokers — 4.5 (2; 5), previously smokers — 4 (3; 7), in never smoking — 5 (3; 7). The study revealed formation of nicotine addiction in 26% of surveyed individuals; age of the regular smoking onset was 16.1 (14.2; 17.5) years, nicotine dependence formed at the age of 17.0 (16; 18) years ( $p = 0.001$ ). **Conclusions:** the availability of direct dependency between indicators of total score of anxiety according to the HADS and the FTND ( $r_s = 0.51$ ;  $p < 0.05$ ) is an evidence of predictive value of anxiety for nicotine addiction and need of timely preventive intervention.

**Keywords:** nicotine addiction, anxiety, university students

**Funding:** the study was carried out within the state assignment no. 075-01184-22-00 of the comprehensive research topic “Biopsychosocial mechanisms of pathogenesis and clinical polymorphism, adaptive potential and predictors of the effectiveness of therapy in patients with mental and behavioral disorders in the Siberian region” (registration number 122020200054-8).

**For citation:** Ukraintsev I.I., Schastnyy E.D., Bokhan N.A. Incidence Rate of Nicotine Addiction in University Students of Tomsk. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2023;21(1):43–51. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-1-43-51>

## ВВЕДЕНИЕ

Активное и пассивное табакокурение являются основными факторами высокого риска заболеваний и преждевременной смерти во всем мире [1]. По данным ВОЗ, смертность от табакокурения составляет почти 50%, от последствий употребления табака ежегодно умирает более 8 млн человек, более 7 млн из них были постоянными или бывшими потребителями табака и более 1,2 млн являлись пассивными курильщиками. Из 1,3 млрд курильщиков в мире 80% — это жители стран с низким и средним уровнем дохода [2].

По данным метаанализа и систематического обзора курение входит в первую тройку факторов риска ранней смертности и инвалидизации в мире [3, 4]. Отрицательные последствия курения табака ежегодно снижают продуктивность труда и повышают нагрузку на здравоохранение [5, 6].

R. Afifi и соавт. [7] при обследовании 5590 учащихся обнаружили, что 4,6% в настоящее время являлись пользователями мидваха (небольшая курительная трубка арабского происхождения, в которой курится доха, просеянный иранский табачный продукт, смешанный с ароматическими листьями и травами коры). Текущее использование мидваха было значительно более распространено среди студентов 13 лет и старше и среди студентов мужского пола ( $p < 0,01$ ). Потребление мидваха было также статистически значимо более распространено среди учащихся государственных школ, чем частных. Курение сигарет в настоящее время ( $OR = 15,22$ ; 95% CI: 11,08–20,90), использование кальяна ( $OR = 9,61$ ; 95% CI: 6,66–13,86) и курение родителей ( $OR = 1,56$ ; 95% CI: 1,05–2,31) также были в значительной степени связаны с текущим использованием мидваха.

R. Rapani и соавт. [8] проанализировали факторы, влияющие на высокие показатели курения среди 347 студентов университетов. Результаты показали, что принятие мер по предотвращению курения имело значимую связь с такими переменными, как грамотность в вопросах здоровья, пол, образование отца и отказа от курения ( $p < 0,05$ ). Профилактические мероприятия с меньшей эффективностью в отношении курения имели место у учащихся с более низким уровнем

грамотности, студенток с неграмотными отцами и курильщиков. Поэтому представляется важным учитывать эти факторы при разработке программ профилактики курения в целевых группах.

А.А. Герашенкова и соавт. [9] выявили у студентов медицинского университета в возрасте от 18 до 25 лет (50% из них женщины), что менее половины опрошенных респондентов обладали слабой степенью никотиновой зависимости, в то время как 16% обнаруживали высокую и очень высокую степень зависимости от курения. Игра с сигаретой как одна из основных причин, побуждающих девушек студенток к курению, выявлялась в 80%. Низкий уровень мотивации отказа от курения был характерен для всех студентов. Расслабление и поддержка как факторы, побуждающие к курению, различались у девушек и юношей.

Т.И. Оконенко и соавт. [10] исследовали отношение к табакокурению у 115 студентов фармацевтического факультета государственного университета (женщины — 87,5%; средний возраст  $27,0 \pm 2,0$  года). Относительно невысокая распространенность и интенсивность курения у каждого пятого студента свидетельствовали о признании важности здорового образа жизни.

Происходящие во всем мире социально-демографические и экономические сдвиги не препятствуют появлению новых курильщиков [11, 12]. По мере того как табачная промышленность ориентируется на ранее неиспользованные рынки, важным является своевременное исследование моделей курения [13–15].

Тревожное расстройство в целом среди населения распространено в 3,6%. Глобальный уровень частоты тревожного расстройства среди студентов-медиков составил 33,8% (95% ДИ: 29,2–38,7%) [16]. Установлено частое сочетание никотиновой зависимости с депрессией и тревогой [17, 18]. Относительно определения распространенности известно, что небольшая разница в заданном вопросе может привести к большим различиям в ответах. При некоторых формах табачной зависимости происходит оживление тревожной симптоматики с появлением раздражительности, нарушением сна в виде трудностей засыпания, прерывистого ночного сна с ранним пробуждением.

Распространенность тревожного расстройства в России чаще изучалась у студентов-медиков. Более чем в 35% тревога выявляется среди студентов медицинских специальностей как в высокоразвитых, так и в развивающихся странах [19]. Частота пограничных психических расстройств у студентов медицинского вуза, по данным различных авторов, колеблется от 2,2 до 29,0% [20]. Тревожные расстройства обнаруживаются у 65,8% студентов первого курса и более чем у половины студентов четвертого курса, причем у лиц женского пола в 1,5 раза чаще. Депрессивные состояния отмечены у каждого пятого студента независимо от курса обучения [21]. Студенты колледжей с сопутствующими симптомами тревоги сообщали о более частом табакокурении и негативных последствиях никотина по сравнению с теми учащимися, у кого симптомов тревоги не было. Исследование L. Garey и соавт. (2020) свидетельствует о том, что, несмотря на убедительные доказательства связи курения и тревожности, существуют значительные расхождения в отношении роли тревоги в провокации курения и увеличении количества выкуренных в день сигарет [22].

Гипотезой настоящего исследования стало предположение о взаимосвязи табачной зависимости и тревоги у студентов старших курсов вузов.

**Цель:** изучение никотиновой зависимости и выраженности уровня тревоги у студентов, обучающихся в ТГУ и ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России г. Томска.

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены студенты старшего курса обучения. *Критерии включения* в исследование: возраст 18–30 лет, письменное информированное согласие. *Критериями не включения* были наличие органических нарушений, неврологических и тяжелых соматических расстройств, приводящих к органной недостаточности; отказ от участия в исследовании.

### Этические аспекты

Исследование было проведено с соблюдением норм современной биомедицинской этики и этических стандартов, разработанных в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА 1964 г., пересмотренной в 1975–2013 гг. Исследование одобрено ЛЭК НИИ психического здоровья Томского НИМЦ (протоколы № 115 от 26.11.2018 г. и № 147 от 22.11.2021 г.) (дело № 147/6.2021).

### Ethic approval

All examined students signed the informed consent to take part in a study. This study was approved by the Ethical Committee of Mental Health Research Institute, Tomsk NRMC (Protocols #115 from 26.11.2018 and #147 from 22.11.2021). This study complies with the Principles of the WMA Helsinki Declaration 1964 amended 1975–2013.

В течение 2021 г. было проведено скрининговое обследование студентов, обучающихся в ФГАУ ВО

«Национальный исследовательский Томский государственный университет» (ТГУ) и ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации г. Томска (ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России). Исследование проводилось на базе учебных кабинетов кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России и кафедры психотерапии и психологического консультирования ТГУ с обеспечением анонимности и последующей обработкой и анализом материала. При изучении частоты табакокурения и тяжести никотиновой зависимости использовался тест измерения выраженности никотиновой зависимости Фагерстрёма (Fagerström test for nicotine dependence, FTND) для определения тяжести никотиновой зависимости [23]. Этот опросник разработан для изучения частоты курения табака среди различных групп населения. Для первичной диагностики тревоги применялась госпитальная шкала тревоги и депрессии (the Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) [24].

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета стандартных статистических программ IBM SPSS Statistics (version 26). Расчет мощности выборки показал достаточный размер для данного исследования — 176 студентов. Анализ исследуемых показателей на наличие нормального закона распределения осуществляли с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Межгрупповые сравнения были проведены при помощи непараметрических критериев. Количественные показатели выражали в виде медианы и межквартильного размаха — Md (IQR), статистическую значимость различий между независимыми переменными оценивали с использованием критерия Манна–Уитни. Качественные признаки оценивались через исследование их частот при помощи таблиц сопряженности и критериев согласия  $\chi^2$ . При оценке качественных признаков в малых выборках использовали критерий Фишера. Достоверность различий между долями проверяли при помощи z-критерия. Достоверным считались различия при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В течение 2021 г. было проведено скрининговое исследование 323 студентов в ТГУ и ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России ( $n_1 = 145$ ; 44,9% и  $n_2 = 178$ ; 55,1% соответственно). Среди обследуемых оказалось 78 мужчин (24,1%) и 245 женщин (75,9%). Средний возраст студентов составил 21 (19; 23) год ( $p = 0,09$ ).

На момент исследования 191 (59,1%) студент никогда не курил, и 132 (40,9%) студента курили когда-то ранее или курили в период исследования ( $p = 0,001$ ). Студентов, употреблявших табак перорально, не было. Из табл. 1 следует, что никотиновая зависимость среди студентов по результатам тестирования составляет 26,0% ( $n = 84$ ), среди них 16 студентов (5,0%) курят системы электрического нагревания табака (ЭНТ).

**Таблица 1.** Частота никотиновой зависимости во всей группе и в зависимости от пола  
**Table 1.** Incidence rate of nicotine addiction in the total group according to sex

|   | Вся группа/Total group |      | Мужчины/Males |      | Женщины/Females  |      |
|---|------------------------|------|---------------|------|------------------|------|
|   | <i>n</i>               | %    | <i>n</i>      | %    | <i>n</i>         | %    |
| Никогда не курили/Never used  | 191 <sup>#</sup>       | 591  | 45            | 57,7 | 146 <sup>#</sup> | 5,6  |
| Курили ранее/Used previously  | 48                     | 14,9 | 7             | 9,0  | 41               | 16,7 |
| Курят в настоящее время/Use at present  | 68                     | 21,0 | 22            | 28,2 | 46               | 18,8 |
| Курят в настоящее время системы электрического нагревания табака/Use tobacco electric heating systems | 16                     | 5,0  | 4             | 5,1  | 12               | 4,9  |
| Всего/Total   | 323                    | 100  | 78            | 100  | 245              | 100  |

Примечание: <sup>#</sup> *p* = 0,001, где <sup>#</sup> — значимые внутригрупповые различия.  
 Note: <sup>#</sup> *p* = 0.001, where <sup>#</sup> — intragroup significant differences.

**Таблица 2.** Количество выкуриваемых сигарет в день во всей группе и в зависимости от пола  
**Table 2.** Number of cigarettes smoked daily in the total group and depending on sex

|                           | Вся группа/Total group |      | Мужчины/Males    |      | Женщины/Females |      |
|---------------------------|------------------------|------|------------------|------|-----------------|------|
|                           | <i>n</i>               | %    | <i>n</i>         | %    | <i>n</i>        | %    |
| До 10/Up to 10            | 47 <sup>#</sup>        | 69,1 | 15 <sup>##</sup> | 68,2 | 32 <sup>#</sup> | 69,6 |
| От 11 до 20/From 11 to 20 | 20                     | 29,4 | 7                | 31,8 | 13              | 28,3 |
| От 21 до 30/From 21 to 30 | 1                      | 1,5  | 0                | 0,0  | 1               | 2,1  |
| Всего/Total               | 68                     | 100  | 22               | 100  | 46              | 100  |

Примечание: <sup>#</sup> *p* = 0,001, <sup>##</sup> *p* = 0,02, где <sup>#</sup> — значимые внутригрупповые различия.  
 Note: <sup>#</sup> *p* = 0.001, <sup>##</sup> *p* = 0.02, where <sup>#</sup> — significant intragroup differences.

Полученные данные согласуются с данными научных публикаций о том, что большинство студентов начинают курить в возрасте до 18 лет [25, 26]. В исследовании T.W. Wang и соавт. [27] 53,3% студентов признавались, что когда-либо пробовали табачные изделия. Среди отдельных табачных изделий электронные сигареты были наиболее часто представлены ароматизированным табачным продуктом. Об этом сообщали 68,8% пользователей электронных сигарет. Среди студентов, которые когда-либо пробовали электронные сигареты, три наиболее часто выбираемых причины для употребления были «мне было интересно узнать о них» (55,3%), «друг или член семьи использовали их» (30,8%) и «доступность таких ароматизаторов, как мята, конфеты, фрукты или шоколад» (22,4%). Между тем 57,8% потребителей табачных изделий сообщили, что они серьезно думают о прекращении употребления всех табачных изделий.

Степень никотиновой зависимости у курящих сигареты студентов распределилась следующим образом: очень низкая — у 24 студентов (35,3%), низкая — у 20 (29,4%), средняя — у девяти (13,2%), высокая — у 15 (22,1%). У куривших ранее студентов никотиновая оказалась очень низкой — у 21 студента (43,7%), низкой — у 14 (29,2%), средней степени выраженности — у девяти (18,7%), высокой — у одного (2,1%), очень высокой — у троих (6,3%) (*p* = 0,001).

Большая часть студентов (табл. 2), как мужчин, так и женщин, выкуривали до 10 сигарет в день (*n* = 15 (68,2%) и *n* = 32 (69,6%) соответственно, *p* = 0,9069). Статистически значимо (*p* = 0,001) меньшее количество студентов выкуривали от 11 до 20 сигарет в день — 7 (31,8%) и 13 (28,3%) соответственно.

Наименьшая часть — 6 человек (8,8%) курит в ранние утренние часы по сравнению с большинством студентов, курящих в течение остального дня — 62 (91,2%) (*p* = 0,001).

Возраст первых попыток потребления табачных изделий у мужчин составил 16,0 (14; 16) года, у женщин — 15,0 (13,0; 16,5) года (*p* = 0,6662). Возраст начала систематического курения во всей группе составил 16,1 (14,2; 17,5) года. В возрасте 17,0 (16; 18) года произошло формирование никотиновой зависимости во всей группе, у мужчин — в 17,0 (16,0; 18,0) года, у женщин — в 17,0 (15,5; 18,0) (*p* = 0,8416). Таким образом, длительность донозологического периода 2 (1; 3) года, отражающая временной этап от начала эпизодического курения до момента формирования зависимости от никотина, обладает статистической значимостью (*p* = 0,001).

Основным клиническим признаком зависимого табакокурения является синдром патологического влечения к курению табака, который возникает при перерывах в курении более 30–60 мин, характеризуется наличием идеаторного, вегетативно-сосудистого, невротического компонентов и может иметь периодический или постоянный тип течения.

Как следует из табл. 3, периодический тип течения табачной зависимости имел статистически значимое различие по сравнению с постоянным у ранее куривших сигареты и курящих в настоящее время системы электрического нагревания табака (*p* = 0,001). Противоположные отношения наблюдаются у студентов, курящих в настоящее время сигареты, — 16 (25,0%) и 52 (86,7%) соответственно (*p* = 0,001).

**Таблица 3.** Типы течения табачной зависимости во всей группе  
**Table 3.** Types of nicotine addiction clinical course in the total group

|   | Периодический/Occasional |       | Постоянный/Regular |       |
|---|--------------------------|-------|--------------------|-------|
|   | n                        | %     | n                  | %     |
| Курили ранее/Used previously  | 34                       | 53,1  | 6                  | 10,0  |
| Курят в настоящее время/Use at present  | 16 <sup>#</sup>          | 25,0  | 52                 | 86,7  |
| Курят в настоящее время системы электрического нагревания табака/Use tobacco electric heating systems | 14 <sup>#</sup>          | 21,9  | 2                  | 3,3   |
| Всего/Total   | 64                       | 100,0 | 60                 | 100,0 |

Примечание: <sup>#</sup> p = 0,001, где <sup>#</sup> — значимые межгрупповые различия.  
 Note: <sup>#</sup> p = 0.001, where <sup>#</sup> — significant differences between groups.

**Таблица 4.** Формы табачной зависимости во всей группе  
**Table 4.** Forms of tobacco dependence in the total group

| Виды зависимости/Forms of addiction   | Идеаторная/Ideatoy |      | Диссоциированная/Dissociatde |      | Психосоматическая/Psychosomatic |      |
|---|--------------------|------|------------------------------|------|---------------------------------|------|
|   | n                  | %    | n                            | %    | n                               | %    |
| Курили ранее/Used previously  | 12                 | 40,0 | 23                           | 34,3 | 6                               | 22,2 |
| Курят в настоящее время/Use at present  | 13                 | 43,3 | 33                           | 49,3 | 21 <sup>#</sup>                 | 77,8 |
| Курят в настоящее время системы электрического нагревания табака/Use tobacco electric heating systems | 5 <sup>##</sup>    | 16,7 | 11 <sup>##</sup>             | 16,4 | 0                               | 0,0  |
| Всего/Total   | 30                 | 100  | 67                           | 100  | 27                              | 100  |

Примечание: <sup>#</sup> p = 0,001; <sup>##</sup> p < 0,05, где <sup>#</sup> — значимые внутригрупповые различия.  
 Note: <sup>#</sup> p = 0.001; <sup>##</sup> p < 0.05, where <sup>#</sup> — significant intragroup differences.

**Таблица 5.** Уровень тревожности во всей группе и в зависимости от пола  
**Table 5.** Level of anxiety in the total group and depending on sex

|   | Вся группа/Total group |      | Мужчины/Males |      | Женщины/Females |      |
|---|------------------------|------|---------------|------|-----------------|------|
|   | n                      | %    | n             | %    | n               | %    |
| Отсутствие симптомов тревоги/Absence of the symptoms of anxiety | 94                     | 69,1 | 26            | 76,5 | 68              | 66,7 |
| Субклинически выраженная тревога/Subclinical anxiety            | 25                     | 18,4 | 7             | 20,6 | 18              | 17,6 |
| Клинически выраженная тревога/Clinical anxiety                  | 17                     | 12,5 | 1             | 2,9  | 16              | 15,7 |
| Всего/Total   | 136                    | 100  | 34            | 100  | 245             | 100  |

Примечание: <sup>#</sup> p = 0,04, где <sup>#</sup> — значимые межгрупповые различия.  
 Note: <sup>#</sup> p = 0.04, where <sup>#</sup> — significant differences between groups.

Идеаторная и диссоциированная формы табачной зависимости (табл. 4) статистически значимо реже встречаются у студентов, курящих в настоящее время системы электрического нагревания табака (n = 5 (17,7%) и n = 11 (16,4%) соответственно, p < 0,05). Психосоматическая форма табачной зависимости выявляется у студентов, курящих сигареты в настоящее время (n = 21 (77,8%), p = 0,001).

Как известно, синдром отмены табака у курильщиков становится основным препятствием к самостоятельному полному прекращению курения. Абстиненция зависит от индивидуальных особенностей курильщика, количества выкуриваемых сигарет за сутки. У курящих сигареты студентов синдром отмены проявляется уже в течение первых двух часов, возникает желание повторно закурить, усиливается раздражительность, невозможность расслабиться. У курящих ЭНТ студентов на первом месте стоит напряжение, затем нарушение концентрации внимания, чувство голода. У студентов мужского пола (n = 8; 10,3%) по сравнению со

студентами женского пола (n = 8; 3,3%) обнаружены статистически значимые различия по показателю высокой степени зависимости от табакокурения по FTND (p = 0,010).

Медиана суммарного балла по подшкале «тревога» HADS составила у курящих в настоящее время сигареты студентов 7 (6; 9) баллов, курящих в настоящее время ЭНТ — 7 (5; 10), раньше куривших — 7 (5; 9) баллов, никогда не куривших — 7 (4; 9) баллов. Медиана суммарного балла по подшкале «депрессия» HADS составила у курящих в настоящее время сигареты студентов 10 (9; 12) баллов, курящих в настоящее время ЭНТ — 9 (7,5; 10,5), раньше куривших — 7 (5; 8) баллов, никогда не куривших — 5 (3; 6) баллов (p = 0,001).

Возраст появления тревожного расстройства у некурящих студентов составил 17,5 (16; 19) года, у курящих сигареты студентов — 12 (11; 14) лет, у курящих ЭНТ студентов — 14 (13; 14) лет, у бросивших курение студентов — 14 (13; 15) лет (p = 0,001).

**Таблица 6.** Взаимосвязь никотиновой зависимости и выраженности уровня тревоги во всей группе  
**Table 6.** Association of the nicotine addiction and the severity of anxiety in the total group

|   | Отсутствие симптомов тревоги/Absence of the symptoms of anxiety |      | Субклинически выраженная тревога/Subclinical anxiety |      | Клинически выраженная тревога/Clinical anxiety |      |
|---|---|------|--|------|--|------|
|   | n   | %    | n  | %    | n  | %    |
| Никогда не курили/Never used  | 121   | 56,8 | 11   | 16,2 | 25   | 59,5 |
| Курили ранее/Used previously  | 35  | 16,4 | 9  | 13,2 | 4  | 9,5  |
| Курят в настоящее время/Use at present  | 47  | 22,1 | 45 <sup>#</sup>                                      | 66,2 | 10   | 23,8 |
| Курят в настоящее время системы электрического нагревания табака/Use tobacco electric heating systems | 10  | 4,7  | 3  | 4,4  | 3  | 7,2  |
| Всего/Total   | 213   | 100  | 68   | 100  | 42   | 100  |

Примечание: <sup>#</sup>  $p = 0,001$ , где <sup>#</sup> — значимые внутригрупповые различия.  
 Note: <sup>#</sup>  $p = 0,001$ , where <sup>#</sup> — significant intragroup differences.

Таблица 5 демонстрирует преобладание клинически выраженной тревоги у женщин ( $n = 16$ ; 15,7%) по сравнению с мужчинами ( $n = 1$ ; 2,9%), носящей статистически значимые различия ( $p = 0,04$ ). Субклинически выраженная тревога практически одинаково ( $p = 0,787$ ) встречалась в группах мужчин ( $n = 7$ ; 20,6%) и женщин ( $n = 18$ ; 17,6%).

У некурящих студентов статистически значимо реже наблюдалась субклинически выраженная тревога ( $n = 11$ ; 16,2%) в сопоставлении с клинически выраженной тревогой ( $n = 25$ ; 59,5%) и отсутствием тревоги ( $n = 121$ ; 56,8%) (табл. 6). У студентов с устойчивой никотиновой зависимостью и тревожностью получены противоположные результаты. В данной группе студентов чаще выявлялись субклинические проявления тревоги ( $n = 45$ ; 66,2%) в сравнении с клинически выраженной тревогой ( $n = 10$ ; 23,8%). У остальных в этой подгруппе симптомы тревоги отсутствовали ( $n = 47$ ; 22,1%) ( $p = 0,001$ ). Высокий уровень клинически выраженной тревоги у некурящих студентов по сравнению с курящими можно объяснить мультифакториальной природой никотиновой зависимости, как правило, при развитии табакокурения наблюдается и депрессивная симптоматика.

Проведенный корреляционный анализ по Спирмену определил наличие умеренной прямой зависимости между показателями суммарного балла тревоги по шкале HADS и опроснику FTND как среди всех студентов ( $r_s = 0,51$ ;  $p < 0,05$ ), так и в зависимости от пола — у студентов мужского пола ( $r_s = 0,42$ ;  $p < 0,05$ ) и у студентов женского пола ( $r_s = 0,48$ ;  $p < 0,05$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании представлены данные изучения никотиновой зависимости и выраженности уровня тревоги у студентов с использованием теста измерения степени никотиновой зависимости Фагерстрёма и госпитальной шкалы тревоги и депрессии. Полученные результаты показывают, что никотиновая зависимость у студентов, обучающихся в вузах г. Томска, составляет 26,0%, что соответствует данным систематического обзора и метаанализа A. Besson и соавт.

[28]. Статистически значимые различия форм зависимости получены в группе студентов, курящих сигареты, по сравнению со студентами, которые используют системы электрического нагревания табака. Большая часть студентов выкуривает до 10 сигарет в день. Все зависимые от никотина студенты начали курить до своего совершеннолетия — в 17,0 (16; 18) года, что согласуется с большинством современных данных.

Анализ клинических характеристик становления и развития табачной зависимости начиная с подросткового возраста позволил выявить долю студентов, полностью прекративших потребление табачных изделий. Этот тип никотиновой аддикции характеризуется периодическим типом течения с диссоциированной или психосоматической формой зависимости.

В результате исследования получены данные о высокой степени зависимости от табакокурения у мужчин по сравнению с женщинами по тесту измерения выраженности никотиновой зависимости Фагерстрёма ( $p = 0,010$ ). У студентов с текущим табакокурением статистически значимо чаще выявляется субклинически выраженная тревога в сравнении с клинически выраженной тревогой и отсутствием симптомов тревоги ( $p = 0,001$ ). Выявлены прямые корреляционные закономерности между выраженностью симптомов тревоги и формированием никотиновой зависимости как в общей группе студентов, так и в зависимости от пола.

### Ограничения исследования

Представленное исследование имеет ряд ограничений. Прежде всего, в исследование были включены студенты только двух из шести вузов г. Томска, что может иметь существенное значение при обобщении полученных данных в отношении всей студенческой популяции. Также следует отметить кратковременность наблюдения и отсутствие сравнительного анализа между студентами различных вузов. К ограничениям методов исследования можно отнести некоторые искажения при заполнении самоопросников, связанные с мотивацией испытуемого или обусловленные тем, что студенты с тревожными нарушениями испытывают большие затруднения с ответами на вопросы, чем студенты с отсутствием симптомов тревоги.



**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Своевременное первичное выявление зависимости от курения и диагностика тревожного расстройства с дальнейшим использованием профилактического и терапевтического подходов определяют мероприятия, цель которых состоит в выявлении предикторов формирования аддиктивного поведения и, что не менее важно, мотивации отказа от курения у студентов.

**СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES**

1. Omare MO, Kibet JK, Cherutoi JK, Kengara FO. A review of tobacco abuse and its epidemiological consequences. *Z Gesundh Wiss.* 2022;30(6):1485–1500. doi: [10.1007/s10389-020-01443-4](https://doi.org/10.1007/s10389-020-01443-4)
2. WHO, 2021. URL: <https://www.who.int/ru/newsroom/fact-sheets/detail/tobacco> (date of access: 20.03.2022).
3. Soneji S, Barrington-Trimis JL, Wills TA, Leventhal AM, Unger JB, Gibson LA, Yang J, Primack BA, Andrews JA, Miech RA, Spindle TR, Dick DM, Eissenberg T, Hornik RC, Dang R, Sargent JD. Association Between Initial Use of e-Cigarettes and Subsequent Cigarette Smoking Among Adolescents and Young Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2017;171(8):788–797. doi: [10.1001/jamapediatrics.2017.1488](https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.1488)
4. GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet.* 2020;396(10258):1223–1249. doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)30752-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30752-2)
5. Goodchild M, Nargis N, Tursan d'Espaignet E. Global economic cost of smoking-attributable diseases. *Tob Control.* 2018;27(1):58–64. doi: [10.1136/tobaccocontrol-2016-053305](https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2016-053305)
6. Hartmann-Boyce J, Livingstone-Banks J, Ordóñez-Mena JM, Fanshawe TR, Lindson N, Freeman SC, Sutton AJ, Theodoulou A, Aveyard P. Behavioural interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;1:CD013229. doi: [10.1002/14651858.CD013229](https://doi.org/10.1002/14651858.CD013229)
7. Afifi R, Saravanan M, El Salibi N, Nakkash R, Rady A, Sherman S, Ghandour L. Evidence from the Lebanon Global School-based Student Health Survey on midwakh tobacco smoking in school students: a harbinger of the next global tobacco pandemic? *East Mediterr Health J.* 2020;26(1):116–121. doi: [10.26719/2020.26.1.116](https://doi.org/10.26719/2020.26.1.116)
8. Panahi R, Osmani F, Javanmardi K, Ramezankhani A, Dehghankar L, Amini R, Haeri Mehrizi AA, Amjadian M, Anbari M, Hosseini N. The Relationship between Different Levels of Health Literacy and Smoking Prevention Among Medical Sciences Student. *Int J Prev Med.* 2021;12:124. doi: [10.4103/ijpvm.IJPVM\\_460\\_20](https://doi.org/10.4103/ijpvm.IJPVM_460_20)
9. Геращенко АА, Капустина ЮВ, Рачеева ЮВ. Оценка степени никотиновой зависимости и мотивации отказа от курения у студентов Смоленского государственного медицинского университета. *Смоленский медицинский альманах.* 2018;1:61–63. <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-stepeninikotinovoy-zavisimosti-i-motivatsii-otkaza-ot-kureniya-u-studentov-smolenskogogosudarstvennogomeditsinskogo> (дата обращения: 20.03.2022).
10. Gerashchenkova AA, Kapustina YuV, Racheeva YuV. Evaluation of the degree of nicotine addiction and motivation of smoking refusal in students of Smolensk State Medical University. *Smolenskij medicinskij almanah.* 2018;1:61–63. <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-stepeninikotinovoy-zavisimosti-i-motivatsii-otkaza-ot-kureniya-u-studentov-smolenskogogosudarstvennogomeditsinskogo> (date of access: 20.03.2022). (In Russ.).
10. Оконенко ТИ, Петрова ОС, Кузнецова КА. Оценка степени никотиновой зависимости студентов фармацевтического профиля Великого Новгорода. *Современные проблемы науки и образования.* 2014;1:146. <https://science-education.ru/ru/article/view?id=12079> (дата обращения: 20.03.2022).
11. Okonenko TI, Petrova OS, Kuznetsova KA. Assessment of the Degree of Nicotine Dependence Students Pharmaceutical Profile Veliky Novgorod. *Modern Problems of Science and Education.* 2014;1:146. <https://science-education.ru/ru/article/view?id=12079> (date of access: 20.03.2022). (In Russ.).
11. Gallagher AWA, Evans-Reeves K, Joshi A, Hatchard J, Gilmore AB. Analysis of submissions to the EU's public consultation on tobacco traceability and security features. *Tob Control.* 2021;30(e1):e4–e9. doi: [10.1136/tobaccocontrol-2020-043875](https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2020-043875)
12. Le Foll B, Piper ME, Fowler CD, Tonstad S, Bierut L, Lu L, Jha P, Hall WD. Tobacco and nicotine use. *Nat Rev Dis Primers.* 2022;8(1):19. doi: [10.1038/s41572-022-00346-w](https://doi.org/10.1038/s41572-022-00346-w)
13. Baraona LK, Lovelace D, Daniels JL, McDaniel L. Tobacco Harms, Nicotine Pharmacology, and Pharmacologic Tobacco Cessation Interventions for Women. *J Midwifery Womens Health.* 2017;62(3):253–269. doi: [10.1111/jmwh.12616](https://doi.org/10.1111/jmwh.12616)
14. Makadia LD, Roper PJ, Andrews JO, Tinggen MS. Tobacco Use and Smoke Exposure in Children: New Trends, Harm, and Strategies to Improve Health Outcomes. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017;17(8):55. doi: [10.1007/s11882-017-0723-0](https://doi.org/10.1007/s11882-017-0723-0)
15. Mayer D, Šimetin IP, Franelić IP, Belavić A. Smoking prevalence among youths: Two Surveys (HBSC & GYTS) in Croatia. *Tob Prev Cessation.* 2018;4:A8. doi: [10.18332/tpc/90413](https://doi.org/10.18332/tpc/90413)
16. Quek TT, Tam WW, Tran BX, Zhang M, Zhang Z, Ho CS, Ho RC. The Global Prevalence of Anxiety Among Medical Students: A Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(15):2735. doi: [10.3390/ijerph16152735](https://doi.org/10.3390/ijerph16152735)
17. Сперанская ОИ, Смирнов ВК, Богданов КА, Кутушев ОТ, Лыков ВИ, Ермолова ОИ, Ларина ИГ,

Третьякова ИГ, Князева НА, Дерябина ОМ. Перспективы реализации программы оказания специализированной помощи по борьбе с курением табака в Российской Федерации. *Российский психиатрический журнал*. 2013;(1):26–30.

Speranskaya OI, Smirnov VK, Bogdanov KA, Kutushev OT, Lykov VI, Ermolova OI, Larina IG, Tret'yakova IG, Knyazeva NA, Deryabina OM. Perspektivy realizacii programmy okazaniya specializirovannoj pomoshchi po bor'be s kureniiem tabaka v Rossijskoj Federacii. *Rossijskij psihiatricheskij zhurnal*. 2013;(1):26–30. (In Russ.).

18. Руженков ВА, Лукьянцев ИС, Руженкова ВВ. Аддиктивное поведение: систематика, распространенность и профилактика. *Научные ведомости БелГУ: серия Медицина, Фармация*. 2015;10(30):13–25.

Ruzhenkov VA, Lukyantseva IS, Ruzhenkova VV. Addictive Behavior: Systematics, Prevalence and Prevention. *Nauchnye vedomosti BelGU: seriya Medicina, Farmaciya*. 2015;10(30):13–25. (In Russ.).

19. Puddephatt J-A, Irizar P, Jones A, Gage SH, Goodwin L. Associations of common mental disorder with alcohol use in the adult general population: a systematic review and meta-analysis. *Addiction*. 2022;117(6):1543–1572. doi: [10.1111/add.15735](https://doi.org/10.1111/add.15735)

20. Семке АВ, Шадрин ВН. Распространенность психопатологических расстройств у студентов первого курса медицинского университета. *Психическое здоровье*. 2012;(4):29–32.

Semke AV, Shadrin VN. The prevalence of psychopathological disorders in first-year medical university students. *Psihicheskoe zdorov'e*. 2012;(4):29–32. (In Russ.).

21. Герасимова ОЮ, Семченко ЛН. Тревожные расстройства у студентов медицинского университета. *Психология. Психофизиология*. 2020;13(4):30–38. doi: [10.14529/jpps200404](https://doi.org/10.14529/jpps200404)

Gerasimova OYu, Semchenko LN. Anxiety disorders among medical students. *Psychology. Psychophysiology*. 2020;13(4):30–38. (In Russ.). doi: [10.14529/jpps200404](https://doi.org/10.14529/jpps200404)

22. Garey L, Olofsson H, Garza T, Shepherd JM, Smit T, Zvolensky MJ. The Role of Anxiety in Smoking

Onset, Severity, and Cessation-Related Outcomes: a Review of Recent Literature. *Curr Psychiatry Rep*. 2020;22(8):38. doi: [10.1007/s11920-020-01160-5](https://doi.org/10.1007/s11920-020-01160-5)

23. Fagerström K. Determinants of tobacco use and renaming the FTND to the Fagerström Test for Cigarette Dependence. *Nicotine Tob Res*. 2012;14(1):75–78. doi: [10.1093/ntr/ntr137](https://doi.org/10.1093/ntr/ntr137)

24. Андрющенко АВ, Дробижев МЮ, Добровольский АВ. Сравнительная оценка шкал CESD, BDI и HADS(D) в диагностике депрессии в общемедицинской практике. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2003;103(5):11–18.

Andryushchenko AV, Drobizhev MYu, Dobrovolsky AV. Comparative evaluation of CESD, BDI и HADS(D) scales in the diagnostics of depression in general practice. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2003;103(5):11–18. (In Russ.).

25. U.S. Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking: 50 Years of Progress. A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2014.

26. Soneji S, Barrington-Trimis JL, Wills TA, Leventhal AM, Unger JB, Gibson LA, Yang J, Primack BA, Andrews JA, Miech RA, Spindle TR, Dick DM, Eisenberg T, Hornik RC, Dang R, Sargent JD. Association Between Initial Use of e-Cigarettes and Subsequent Cigarette Smoking Among Adolescents and Young Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2017;171(8):788–797. doi: [10.1001/jamapediatrics.2017.1488](https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.1488)

27. Wang TW, Neff LJ, Park-Lee E, Ren C, Cullen KA, King BA. E-cigarette Use Among Middle and High School Students — United States, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(37):1310–1312. doi: [10.15585/mmwr.mm6937e1](https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6937e1)

28. Besson A, Tarpin A, Flaudias V, Brousse G, Laporte C, Benson A, Navel V, Bouillon-Minois JB, Dutheil F. Smoking Prevalence among Physicians: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(24):13328. doi: [10.3390/ijerph182413328](https://doi.org/10.3390/ijerph182413328)

### Сведения об авторах

Игорь Иванович Украинцев, кандидат медицинских наук, кафедра психиатрии, наркологии и психотерапии, ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, Томск, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5112-2188>  
garik58garik@yandex.ru

Евгений Дмитриевич Счастный, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением аффективных состояний, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт психического здоровья», Томский национальный исследовательский медицинский центр, Российская академия наук, Томск, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-2148-297X>  
evgeny.schastnyy@gmail.com

*Николай Александрович Бохан*, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт психического здоровья», Томский национальный исследовательский медицинский центр, Российская академия наук; заведующий кафедрой, кафедра психиатрии, наркологии и психотерапии, ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, Томский государственный университет, Томск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-1052-855X>  
 mental@tnimc.ru

**Information about the authors**

*Igor I. Ukraintsev*, Candidate of Medical Sciences, Department of Psychiatry, Narcology and Psychotherapy, Siberian State Medical University of Russia, Tomsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5112-2188>  
 garik58garik@yandex.ru

*Evgeny D. Schastnyy*, Professor, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Affective States Department, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-2148-297X>  
 evgeny.schastnyy@gmail.com

*Nikolay A. Bokhan*, Academician of RAS, Professor, Dr. of Sci. (Med.), Director, Mental Health Research Institute; Head of Department, Department of Psychiatry, Narcology and Psychotherapy, Siberian State Medical University of Russia, Tomsk State University, Tomsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1052-855X>  
 mental@tnimc.ru

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
 There is no conflict of interests.*

|  |  |   |
|--|--|---|
| Дата поступления 01.06.2022<br>Received 01.06.2022 | Дата рецензии 01.11.2022<br>Revised 01.11.2022 | Дата принятия 13.12.2022<br>Accepted for publication 13.12.2022 |
|--|--|---|

© Селезнёва Н.Д. и др., 2023

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

УДК 616.892; 615.2

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-1-52-61>

## Эффективность курсовой терапии Актовегином при минимальной когнитивной дисфункции у родственников 1-й степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера: роль ApoE генотипа

Наталья Дмитриевна Селезнёва, Ирина Федоровна Рощина, Светлана Ивановна Гаврилова  
ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Наталья Дмитриевна Селезнёва, [nselezneva@yandex.ru](mailto:nselezneva@yandex.ru)

### Резюме

**Цель исследования:** оценка влияния долговременных эффектов повторных курсов терапии Актовегином на показатели минимальной когнитивной дисфункции (МКД) у родственников больных, страдающих болезнью Альцгеймера (БА). **Участники исследования:** 76 человек с объективно подтвержденными при клинико-нейропсихологическом обследовании признаками минимальной когнитивной дисфункции. Все обследованные являются родственниками 1-й степени родства больных БА. **Дизайн исследования:** проспективное сравнительное изучение эффектов повторных курсов (всего четыре курса) трехмесячной пероральной терапии Актовегином (в суточной дозе 600 мг, разделенной на три приема по 200 мг) каждые 1,5 года в группах родственников с генотипами ApoE4(+) и ApoE4(-). **Методы:** психометрический, нейропсихологический, молекулярно-генетический, статистический. **Результаты:** установлена эффективность четырех повторных курсов терапии Актовегином у родственников с проявлениями МКД. Согласно субшкале Улучшение Шкалы общего клинического впечатления (CGI-I) ни в одном случае за 4 года и 9 мес. ухудшения не установлено. К окончанию исследования в 86,9% всех случаев достигнуто выраженное и умеренное улучшение. **Заключение:** минимальная когнитивная дисфункция у родственников 1-й степени родства больных БА, как у носителей генотипа ApoE4(-), так и особенно у носителей генотипа ApoE4(+), является основанием для особого внимания к мерам профилактики когнитивного дефицита.

**Ключевые слова:** болезнь Альцгеймера, родственники 1-й степени родства, минимальная когнитивная дисфункция, лечение, Актовегин, ApoE генотип

**Для цитирования:** Селезнёва Н.Д., Рощина И.Ф., Гаврилова С.И. Эффективность курсовой терапии Актовегином при минимальной когнитивной дисфункции у родственников 1-й степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера: роль ApoE генотипа. *Психиатрия*. 2023;21(1):52–61. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-1-52-61>

RESEARCH

UDC 616.892; 615.2

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-1-52-61>

## The Effectiveness of Course Therapy with Actovegin of Minimal Cognitive Dysfunction in 1st-Degree Relatives of Patients with Alzheimer's Disease: the Role of ApoE Genotype

Natalia D. Selezneva, Irina F. Roshchina, Svetlana I. Gavrilova  
FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

Corresponding author: Natalia D. Selezneva, [nselezneva@yandex.ru](mailto:nselezneva@yandex.ru)

### Summary

**The aim of the study:** evaluation of the impact of long-term effects of repeated courses of Actovegin therapy on indicators of minimal cognitive dysfunction (MCD) in relatives of patients with Alzheimer's disease (AD). **Study participant:** 76 people with signs of minimal cognitive dysfunction objectively confirmed by clinical and neuropsychological examination, who are relatives of the 1st degree of relatives of patients with AD. **Study design:** a prospective comparative study of the effects of repeated courses (4 courses in total) of three-month oral therapy with Actovegin (at a daily dose of 600 mg divided into three doses of 200 mg) every 1.5 years in groups of relatives with ApoE4(+) and ApoE4(-) genotypes. **Methods:** psychometric, neuropsychological, molecular genetic, statistical. **Results:** in the study, the effectiveness of 4 repeated courses of Actovegin therapy in relatives with manifestations of MCD was established. According to the CGI-I subscale, no deterioration was found over a period of 4 years and 9 months. By the end of the study, in 86.9% of all cases, a pronounced and moderate improvement was achieved. **Conclusion:** minimal cognitive dysfunction in first-degree relatives of AD patients, both in carriers of the ApoE4(-) genotype and especially in carriers of the ApoE4(+) genotype, is the basis for special attention to measures to prevent cognitive deficits.

**Keywords:** Alzheimer's disease, 1st degree relatives, minimal cognitive dysfunction, treatment, Actovegin, ApoE genotype

**For citation:** Selezneva N.D., Roshchina I.F., GavriloVA S.I. The Effectiveness of Course Therapy with Actovegin of Minimal Cognitive Dysfunction in 1st-Degree Relatives of Patients with Alzheimer's Disease: the Role of ApoE Genotype. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2023;21(1):52–61. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-1-52-61>

## ВВЕДЕНИЕ

Наиболее частой причиной деменции в позднем возрасте является болезнь Альцгеймера (БА). Это заболевание характеризуется непрерывно прогрессирующим течением и приводит к полной социальной и бытовой дезадаптации больных. Синдром деменции включает нарушения памяти, речи, зрительно-пространственной сферы и др. Применяемые лекарственные препараты не способны привести к излечению заболевания, их эффективность ограничивается симптоматическими эффектами и замедлением темпа прогрессирования патологического процесса. Актуальность исследования обоснована необходимостью разработки мер, направленных на предупреждение развития или прогрессирования уже имеющейся минимальной когнитивной дисфункции (МКД) у родственников 1-й степени родства больных БА. Это касается, прежде всего, носителей  $\epsilon 4$  аллеля гена ApoE, т.е. лиц с наиболее высоким риском развития нейродегенеративной альцгеймеровской патологии.

ApoE — это внеклеточный белок, синтезирующийся астроцитами и имеющий три основные изоформы —  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$  и  $\epsilon 4$ . Полиморфный аллель ApoE4(+) гена ApoE (apolipoprotein E) — генетический фактор риска БА, повышающий вероятность заболевания более чем в три раза, тогда как изоформа  $\epsilon 2$  защищает от заболевания. Основной функцией ApoE является транспортировка холестерина и других липидов к месту миелинизации, необходимой для поддержания клеточных мембран [1]. ApoE способствует очистке от  $\beta$ -амилоида (A $\beta$ ) и поврежденных мембран [2].

Роль ApoE при БА связана с влиянием разных изоформ ApoE на липидный гомеостаз: ApoE2(+) обладает наибольшей эффективностью, ApoE4(+) — наименьшей. Сниженная липидная активность ApoE4(+) приводит к ухудшению защиты и восстановления нейронов, инициируя и ускоряя накопление, агрегацию и отложение A $\beta$  в мозге, тем самым увеличивая риск БА. ApoE2(+) ассоциируется с более медленным снижением когнитивных функций по сравнению с ApoE3(+) и ApoE4(+), что указывает на нейропротекторный эффект ApoE2(+) при БА [3].

Наличие у кровных родственников больных БА минимальной когнитивной дисфункции установлено во многих исследованиях [4–7]. По сравнению с группой аналогичного возрастного контроля у них установлена сниженная способность усвоения новой информации, невысокие показатели абстрактного мышления, кратковременной памяти, исполнительных функций, вербальной и зрительной памяти, пространственного гнозиса и мануальных навыков.

Актуальность исследования определяется высокой распространенностью БА (в России предположительная численность больных составляет 1 млн 800 тыс. человек [8]) и прогнозируемой тенденцией к значительному росту этой популяции в мире [9]. Риск развития БА в пожилом возрасте составляет 5%, в то время как среди родственников 1-й степени родства больных БА — от 15 до 48% [10].

Возможность профилактического медикаментозного воздействия, направленного на минимальную когнитивную дисфункцию у родственников 1-й степени родства пациентов с БА, основана на изучении экспериментальных и клинических эффектов препарата Актовегин, обладающего нейрометаболическими свойствами.

Актовегин является препаратом, полученным из крови телят путем ультрафильтрации. Его молекулярный вес составляет около 5000 Da. В состав Актовегина входит более 200 биологически активных компонентов с низким молекулярным весом — аминокислоты, биогенные амины, лактат, сукцинат, холин, витамины, аденозинмонофосфат и фосфолипиды, простагландины, полиненасыщенные жирные кислоты, свободные жирные кислоты и желчные кислоты.

Актовегин оказывает позитивное влияние на усвоение глюкозы в головном мозге [11]. Нарушение гомеостаза глюкозы в ЦНС приводит к снижению активности нейронов гиппокампа, ответственного за обучение и память, что проявляется когнитивной дисфункцией, включая обучение и память [12].

Показано, что в культуре нейронной ткани препарат способен увеличить число нейронов и их синаптических связей [13].

Действие Актовегина направлено на уменьшение накопления в головном мозге амилоидного  $\beta$ -пептида (A $\beta$ ), являющегося основным компонентом маркеров БА (амилоидных бляшек). Его фрагменты A $\beta$ 25–35 обладают токсическими и крайне высокими агрегационными свойствами [14]. В доклинических исследованиях на животных установлено, что цитотоксические свойства A $\beta$ 25–35 приводят к развитию нейродегенеративного процесса при БА [15].

В клинических исследованиях установлено положительное влияние Актовегина на улучшение когнитивных функций, концентрацию внимания, социального поведения, способность к совместной деятельности и повышение инициативности у больных пожилого возраста с синдромом мягкого когнитивного снижения сосудистого генеза [16].

**Цель исследования:** оценка долговременных эффектов повторных курсов терапии Актовегином на показатели минимальной когнитивной дисфункции (МКД) у родственников больных болезнью Альцгеймера (БА).

## УЧАСТНИКИ И МЕТОДЫ

Исследованная когорта состояла из двух групп: 40 человек с генотипом ApoE4(-) и 36 человек, имеющих генотип ApoE4(+). Группы значительно не различались по среднему возрасту ( $52,6 \pm 9,3$  и  $49,5 \pm 12,4$  года соответственно) и по гендерному составу. Среди лиц с генотипом ApoE4(-) оказалось 30% мужчин и 70% женщин, а с генотипом ApoE4(+) — 36,1% мужчин и 63,9% женщин.

МКД в отличие от мягкого когнитивного снижения (МКС) (F06.7 по МКБ-10) характеризуется признаками дисмнезии, пространственной и зрительной дисгнозии, диспраксии и/или дисфазии. Критерии МКД включали наличие легких мнестических нарушений, в том числе на события текущего времени и новой, особенно цифровой информации, на трудности усвоения мануальных навыков и пространственных взаимоотношений; признаки снижения показателей оптико-пространственной деятельности, зрительной и слухоречевой памяти, кинетической и пространственной организации праксиса, а также нарушения произвольной регуляции деятельности; социальная и повседневная активность таких лиц оставалась полностью сохранной [17].

Исследование является частью темы, выполняемой в отделе гериатрической психиатрии НЦПЗ (зав. отд. проф. С.И. Гаврилова, директор проф. Т.П. Ключник), «Медикаментозная профилактика когнитивной недостаточности и развития деменции у родственников 1-й степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера».

### Этические аспекты

У всех родственников пациентов с БА получено информированное согласие на участие в исследовании.

Проведение данного исследования соответствовало положениям Хельсинкской декларации 1964 г. и ее пересмотренному варианту 1975–2013 гг., одобрено Локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦПЗ (протокол № 496 от 22.01.2019 г.).

### Ethic approval

All examined participants of study signed the informed consent to take part in a study. This study complies with the Principles of the WMA Helsinki Declaration 1964 amended 1975–2013. The research protocol was approved by Local Ethical Committee (protocol # 496 from 22.01.2019).

Для оценки динамики показателей когнитивного функционирования применялись психометрический, нейропсихологический и статистический методы.

Генотипирование ApoE аллелей проводилось по описанной ранее Г.И. Коровайцевой и соавт. (2001) методике с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР) [18].

Для психометрической оценки использовались следующие инструменты: краткий тест оценки когнитивных функций (Mini-Mental State Examination, MMSE), Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA); субшкала Улучшение Шкалы общего клинического впечатления

(Clinical Global Impression-Improvement, CGI-I); тест произвольного запоминания 10 слов (А.Р. Лурия, 2002); Бостонский тест называния (Boston naming test, BNT); субтест 6 теста Векслера (Wechsler Memory Scale-Revised, WMS-R, subtest 6); тест рисования часов (Clock Drawing Test, CDT); тест запоминания 5 геометрических фигур (Е.Д. Хомская, 2003); тест Бентона (Benton Visual Retention Test, BVRT); субтест «звук-вые» и «категориальные» ассоциации (Mattis Dementia Rating Scale, MDRS, Verbal fluency); тест Г. Мюнстерберга (H. Munsterberg Test).

Нейропсихологическое обследование основывалось на результатах выполнения «Экспресс-методики оценки мнестико-интеллектуальной сферы в пожилом возрасте» с количественной и качественной оценкой когнитивных функций [19].

### Методика терапии

Все включенные в исследование родственники наблюдались в течение 4 лет и 9 мес. За этот период все они получили по четыре курса пероральной терапии актовегином с периодичностью в 1,5 года. Длительность одного курса лечения составляла 3 мес. Суточная доза, равная 600 мг, делилась на три приема (по 200 мг три раза в день).

Безопасность препарата оценивалась по шкале оценки побочного действия UKU [20].

**Дизайн исследования:** проспективное сравнительное изучение эффектов трехмесячной пероральной терапии Актовегином (в суточной дозе 600 мг, разделенной на три приема по 200 мг) повторными курсами каждые 1,5 года (всего четыре курса) в группах родственников с генотипами ApoE4(+) и ApoE4(-).

### Метод оценки

Сравнили показатели когнитивного функционирования у родственников с генотипом ApoE4(+) и генотипом ApoE4(-) до начала первого курса терапии актовегином (0-й день) с терапевтической динамикой этих показателей после окончания каждого лечебного курса — 1-го, 2-го, 3-го и 4-го.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 6 (StatSoft Inc., США). Показатели двух независимых групп сравнивались с помощью U-критерия Манна-Уитни, показатели связанных групп — с помощью критерия Вилкоксона (О.Ю. Реброва, 2002). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Общий эффект терапии

Ни у кого из родственников, получавших Актовегин и наблюдавшихся в течение 4 лет и 9 мес., не отмечено ухудшения когнитивного функционирования.

Во всей когорте по субшкале CGI-I к концу наблюдения в 63,2% случаев отмечено выраженное улучшение, в 23,7% — умеренное улучшение, в 13,1% — минимальное улучшение.

**Таблица 1.** Сравнительная оценка степени улучшения (по CGI-I) к окончанию 1-го, 2-го, 3-го и 4-го курсов терапии в зависимости от генотипа ApoE

**Table 1.** Comparative assessment of improvement degree on the CGI-I by the end of 1, 2, 3 and 4 courses of therapy, depending on the ApoE genotype

| Группы/Groups<br>Улучшение по шкале CGI-I/CGI-Improvement | ApoE4(-), n = 40                    |                                     |                                     |                                     | ApoE4(+), n = 36                    |                                     |                                   |                                     |
|---|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|
|   | Время оценки/Evaluation time        |                                     |                                     |                                     |                                     |                                     |                                   |                                     |
|   | 1-й курс/<br>1 <sup>st</sup> course | 2-й курс/<br>2 <sup>nd</sup> course | 3-й курс/<br>3 <sup>rd</sup> course | 4-й курс/<br>4 <sup>th</sup> course | 1-й курс/<br>1 <sup>st</sup> course | 2-й курс/<br>2 <sup>nd</sup> course | 3 курс/<br>3 <sup>rd</sup> course | 4-й курс/<br>4 <sup>th</sup> course |
|   | abs (%)                             | abs (%)                             | abs (%)                             | abs (%)                             | abs (%)                             | abs (%)                             | abs (%)                           | abs (%)                             |
| Выраженное/Marked improvement                             | 11 (27,5)                           | 22 (55,0)                           | 33 (82,5)                           | 34 (85,0)                           | 0                                   | 1 (2,8)                             | 12 (33,3)                         | 14 (38,9)                           |
| Умеренное улучшение/Moderate improvement                  | 23 (57,5)                           | 16 (40,0)                           | 7 (17,5)                            | 6 (15,0)                            | 17 (47,2)                           | 18 (50,0)                           | 9 (25,0)                          | 12 (33,3)                           |
| Минимальное улучшение/Minimal improvement                 | 6 (15,0)                            | 2 (5,0)                             | 0                                   | 0                                   | 19 (52,8)                           | 17 (47,2)                           | 15 (41,7)                         | 10 (27,8)                           |

У носителей генотипа ApoE4(-) к окончанию четырех курсов терапии в 85,0% случаев достигнуто выраженное улучшение и в 15,0% — умеренное улучшение по CGI-I. У лиц с генотипом ApoE4(+) выраженное улучшение установлено в 38,9% случаев, умеренное — в 33,3%, минимальное — в 27,8% (табл. 1).

После 1-го курса у лиц с генотипом ApoE4(-) наиболее часто достигалось умеренное улучшение (в 57,5%), а у родственников с генотипом с ApoE4(+) — умеренное и минимальное улучшение (соответственно в 47,2 и 52,8%).

После 2-го, 3-го и 4-го курсов у родственников с генотипом ApoE4(-) нарастало число лиц с выраженным улучшением (соответственно 55,0, 82,5 и 85,0%).

У лиц с генотипом ApoE4(+) после повторных курсов частота выраженного улучшения также увеличивалась, однако у меньшего числа лиц по сравнению с носителями генотипа ApoE4(-) (2,8, 33,3 и 38,9% соответственно). Умеренное и минимальное улучшение достигалось после 2-го курса приблизительно в равной степени (50,0 и 47,2% соответственно), а после 3-го курса чаще всего отмечено минимальное улучшение (41,7%) (табл. 1).

**Оценка по когнитивным шкалам и тестам в зависимости от генотипа ApoE**

У пациентов с генотипом ApoE4(+), так же как и у носителей генотипа ApoE4(-), среднегрупповые суммарные оценки по всем шкалам и тестам после каждого курса терапии значимо превышали оценки, полученные до начала терапии (табл. 2, 3).

У пациентов с генотипом ApoE4(+), так же как и у носителей генотипа ApoE4(-), исходные среднегрупповые суммарные оценки по всем шкалам и тестам значимо увеличивались после каждого курса терапии (табл. 3).

**Сравнение величины улучшения суммарных среднегрупповых оценок при разном ApoE генотипе**

У носителей генотипа ApoE4(-) после каждого курса терапии отмечено большее, чем у носителей генотипа ApoE4(+), увеличение исходных (до начала 1-го курса) среднегрупповых оценок практически по всем шкалам и тестам. Исключением явился тест запоминания 5

фигур, по которому увеличение оценок было равным при разных генотипах ApoE.

Статистически значимо более выраженное улучшение у носителей генотипа ApoE4(-), чем у носителей генотипа ApoE4(+), после каждого курса терапии наблюдалось по шкале MMSE, по тесту произвольного запоминания 10 слов, Бостонскому тесту называния, тесту Бентона и по шкале Матисса (звуковым и категориальным ассоциациям).

Не отмечено значимых различий между носителями разных ApoE генотипов по тестам отсроченного воспроизведения 10 слов, повторения цифр в прямом и обратном порядке, запоминания 5 фигур и тесту Мюнстерберга (рис. 1А, 1В, 1С).

**Нейропсихологическое обследование**

Результаты нейропсихологического исследования у родственников с генотипом ApoE4(-) показали, что после каждого курса терапии значимо улучшались ( $p < 0,05$ ) результаты по 8 субтестам и общему баллу «Экспресс-методики». На протяжении всего времени исследования не изменялись результаты оценки вербального мышления и семантической памяти, которые оставались на первоначальном уровне. По окончании каждого курса терапии в этой группе наблюдалось улучшение вербальной памяти, оптико-пространственной и конструктивной деятельности, динамического и пространственного праксиса (при непосредственном и отсроченном запоминании и воспроизведении 9 слов, при непосредственном запоминании геометрических фигур, при выполнении пробы «кулак-ребро-ладонь», при выполнении рисунка геометрических фигур по речевой инструкции, при выполнении проб Хеда, при выполнении реакции выбора, при понимании логико-грамматических конструкций языка). Показатели по всем исследуемым параметрам когнитивной сферы по окончании 4-го курса терапии можно рассматривать в рамках нормальных возрастных особенностей нейропсихологического статуса родственников этой группы.

Нейропсихологическая оценка результатов выполнения «Экспресс-методики» в группе родственников с генотипом ApoE4(+) обнаружила значимое улучшение

**Таблица 2.** Динамика среднегрупповых суммарных показателей когнитивного функционирования (по шкалам и тестам) за весь период наблюдения у пациентов с генотипом ApoE4(-)

**Table 2.** Dynamics of average group total indicators of cognitive functioning (according to scales and tests) during the entire observation period in patients with the ApoE4(-) genotype

| Шкалы и тесты/Scales and Tests   | Группа с генотипом ApoE4(-)/<br>Group with ApoE4(-)<br>genotype, n = 40 |                                     |          |                                      |          |                                     |          |                                     |          |
|--|---|-------------------------------------|----------|--------------------------------------|----------|-------------------------------------|----------|-------------------------------------|----------|
|  | Время оценки/Evaluation time  |                                     |          |                                      |          |                                     |          |                                     |          |
|  | 0-й день/<br>Baseline   | 1-й курс/<br>1 <sup>st</sup> course | <i>p</i> | 2-й курс /<br>2 <sup>nd</sup> course | <i>p</i> | 3-й курс/<br>3 <sup>rd</sup> course | <i>p</i> | 4-й курс/<br>4 <sup>th</sup> course | <i>p</i> |
|  | M ± SD  | M SD                                |          | M + SD                               |          | M + SD                              |          | M + SD                              |          |
| MMSE   | 27,4 ± 1,1  | 29,3 ± 0,7                          | *        | 29,6 ± 0,6                           | *        | 29,8 ± 0,4                          | *        | 29,9 ± 0,4                          | *        |
| MoCA   | 26,2 ± 1,1  | 28,3 ± 1,3                          | *        | 28,7 ± 1,3                           | *        | 29,4 ± 0,9                          | *        | 29,5 ± 0,9                          | *        |
| Произвольное запоминание 10 слов/Random memorizing 10                          | 6,5 ± 0,7   | 7,6 ± 1,0                           | *        | 7,8 ± 0,9                            | *        | 8,1 ± 0,9                           | *        | 8,2 ± 1,0                           | *        |
| Отсроченное воспроизведение 10 слов/Delayed playback 10                        | 5,8 ± 1,0   | 6,5 ± 1,2                           | *        | 6,6 ± 1,2                            | *        | 6,9 ± 1,2                           | *        | 7,0 ± 1,3                           | *        |
| Бостонский тест называния/Boston naming test                                   | 47,8 ± 2,7  | 51,2 ± 2,8                          | *        | 51,9 ± 2,9                           | *        | 53,1 ± 2,4                          | *        | 53,4 ± 2,3                          | *        |
| Субтест 6 теста Векслера/Wechsler's Scale, subtest 6: Digit Span               |   |                                     |          |                                      |          |                                     |          |                                     |          |
| – повторение цифр в прямом порядке/Right                                       | 6,4 ± 0,8   | 7,4 ± 1,0                           | *        | 7,7 ± 1,0                            | *        | 8,0 ± 1,0                           | *        | 8,1 ± 1,0                           | *        |
| – повторение цифр в обратном порядке/Backward                                  | 5,4 ± 1,5   | 5,8 ± 1,7                           | *        | 5,9 ± 1,7                            | *        | 6,0 ± 1,7                           | *        | 6,1 ± 1,9                           | *        |
| Тест запоминания 5 фигур/5 geometric shapes memorizing test                    | 3,2 ± 1,0   | 4,1 ± 0,9                           | *        | 4,2 ± 0,9                            | *        | 4,3 ± 0,9                           | *        | 4,4 ± 0,9                           | *        |
| Тест Бентона/Benton Visual Retention Test                                      | 10,6 ± 1,2  | 12,7 ± 1,5                          | *        | 13,1 ± 1,4                           | *        | 13,5 ± 1,3                          | *        | 13,6 ± 1,2                          | *        |
| Шкала Маттиса. Тест беглости речи/Mattis Dementia Rating Scale Verbal fluency: |   |                                     |          |                                      |          |                                     |          |                                     |          |
| – звуковые ассоциации/sound associations                                       | 17,2 ± 4,3  | 21,0 ± 4,9                          | *        | 22,9 ± 2,2                           | *        | 24,5 ± 5,1                          | *        | 24,8 ± 5,2                          | *        |
| – категориальные ассоциации/categorical associations                           | 19,2 ± 4,0  | 23,0 ± 4,3                          | *        | 24,7 ± 4,1                           | *        | 26,9 ± 4,3                          | *        | 27,4 ± 4,2                          | *        |
| Тест Г. Мюнстерберга/Н. Munsterberg Test                                       | 19,4 ± 3,0  | 21,9 ± 2,9                          | *        | 22,9 ± 2,2                           | *        | 23,8 ± 1,6                          | *        | 24,1 ± 1,4                          | *        |

Примечание: \* — различия статистически значимы (*p* < 0,05).

Note: \* — differences are significant (*p* < 0.05).

**Таблица 3.** Динамика среднегрупповых показателей когнитивного функционирования (по шкалам и тестам) за весь период наблюдения у пациентов с генотипом ApoE4(+)

**Table 3.** Dynamics of average group indicators of cognitive functioning (according to scales and tests) during the entire observation period in patients with the ApoE4(+) genotype

| Шкалы и тесты/Scales and Tests  | Группа с генотипом ApoE4(+)<br>Group with ApoE4(+)<br>genotype, n = 36 |                                     |          |                                     |          |                                     |          |                                     |          |
|---|--|-------------------------------------|----------|-------------------------------------|----------|-------------------------------------|----------|-------------------------------------|----------|
|   | Время оценки/Evaluation time   |                                     |          |                                     |          |                                     |          |                                     |          |
|   | 0-й день/<br>Baseline  | 1-й курс/<br>1 <sup>st</sup> course | <i>p</i> | 2-й курс/<br>2 <sup>nd</sup> course | <i>p</i> | 3-й курс/<br>3 <sup>rd</sup> course | <i>p</i> | 4-й курс/<br>4 <sup>th</sup> course | <i>p</i> |
|   | M ± SD   | M ± SD                              |          | M ± SD                              |          | M + SD                              |          | M + SD                              |          |
| MMSE  | 27,6 ± 1,0   | 29,0 ± 0,9                          | *        | 29,3 ± 0,8                          | *        | 29,4 ± 0,6                          | *        | 29,5 ± 0,8                          | *        |
| MoCA  | 26,2 ± 1,4   | 27,9 ± 1,4                          | *        | 28,2 ± 1,4                          | *        | 28,7 ± 1,5                          | *        | 29,0 ± 1,5                          | *        |
| Произвольное запоминание 10 слов/Random memorizing 10                           | 6,6 ± 1,2  | 7,4 ± 1,0                           | *        | 7,5 ± 1,1                           | *        | 7,7 ± 1,2                           | *        | 7,8 ± 1,2                           | *        |
| Отсроченное воспроизведение 10 слов/Delayed playback 10                         | 5,6 ± 1,0  | 6,2 ± 1,3                           | *        | 6,3 ± 1,4                           | *        | 6,4 ± 1,5                           | *        | 6,5 ± 1,5                           | *        |
| Бостонский тест называния/Boston naming test                                    | 48,9 ± 2,7   | 51,3 ± 2,4                          | *        | 52,0 ± 2,2                          | *        | 52,9 ± 1,9                          | *        | 53,2 ± 2,1                          | *        |
| Субтест 6 Теста Векслера/Wechsler's Scale, subtest 6 Digit Span:                |  |                                     |          |                                     |          |                                     |          |                                     |          |
| – повторение цифр в прямом порядке/Right  | 6,4 ± 0,8  | 7,3 ± 0,9                           | *        | 7,4 ± 0,9                           | *        | 7,6 ± 1,2                           | *        | 7,7 ± 1,1                           | *        |
| – повторение цифр в обратном порядке/Backward                                   | 4,8 ± 0,9  | 5,1 ± 1,1                           | *        | 5,1 ± 1,0                           | *        | 5,2 ± 1,1                           | *        | 5,3 ± 1,1                           | *        |
| Тест запоминания 5 фигур/5 geometric shapes memorizing                          | 3,2 ± 0,9  | 3,9 ± 0,7                           | *        | 4,0 ± 0,7                           | *        | 4,1 ± 0,9                           | *        | 4,4 ± 2,0                           | *        |
| Тест Бентона/Benton Visual Retention Test                                       | 10,7 ± 1,4   | 12,1 ± 1,2                          | *        | 12,4 ± 1,4                          | *        | 12,8 ± 1,4                          | *        | 13,0 ± 1,5                          | *        |
| Шкала Маттиса. Тест беглости речи/Mattis Dementia Rating Scale, Verbal fluency: |  |                                     |          |                                     |          |                                     |          |                                     |          |
| – звуковые ассоциации/sound associations  | 19,1 ± 5,1   | 20,8 ± 5,1                          | *        | 21,8 ± 5,4                          | *        | 23,2 ± 4,8                          | *        | 23,9 ± 4,8                          | *        |
| – категориальные ассоциации/categorical associations                            | 19,3 ± 5,4   | 22,5 ± 5,8                          | *        | 23,1 ± 6,0                          | *        | 24,2 ± 7,0                          | *        | 25,8 ± 6,0                          | *        |
| Тест Г. Мюнстерберга/Н. Munsterberg Test  | 19,1 ± 2,7   | 21,1 ± 2,6                          | *        | 22,4 ± 2,6                          | *        | 23,0 ± 2,6                          | *        | 23,5 ± 2,7                          | *        |

Примечание: \* — различия статистически значимы (*p* < 0,05).

Note: \* — differences are significant (*p* < 0.05).



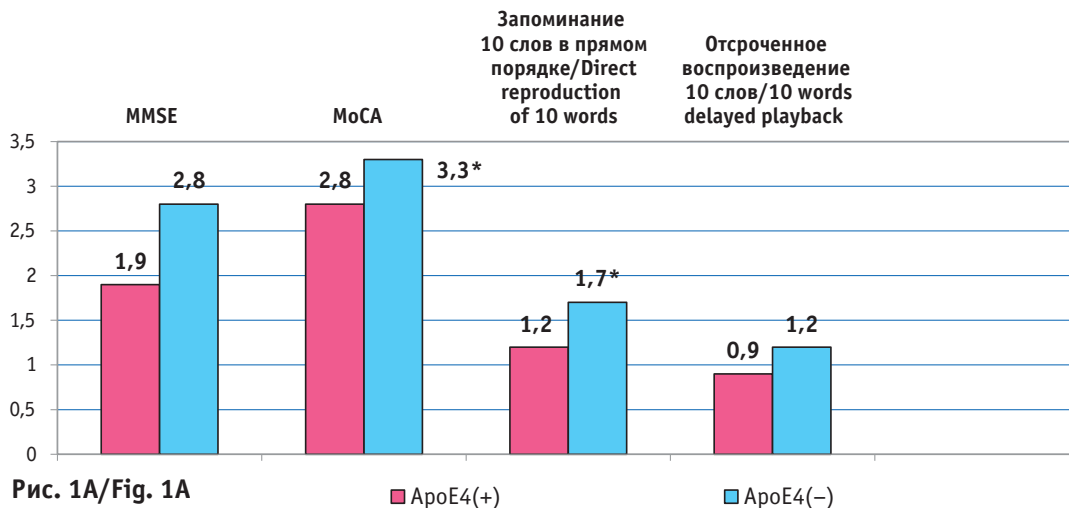


Рис. 1А/Fig. 1А

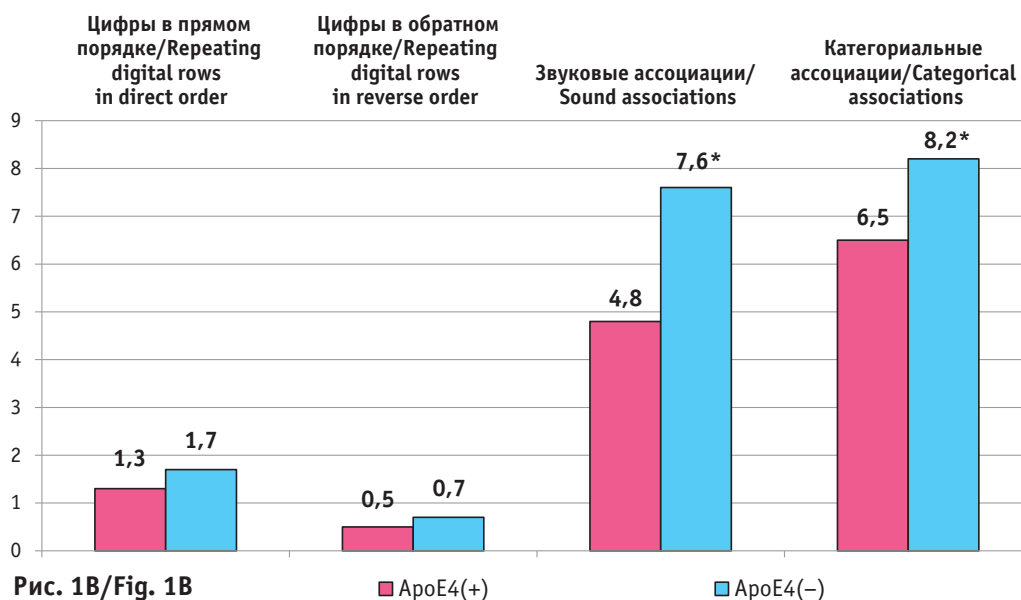


Рис. 1В/Fig. 1В

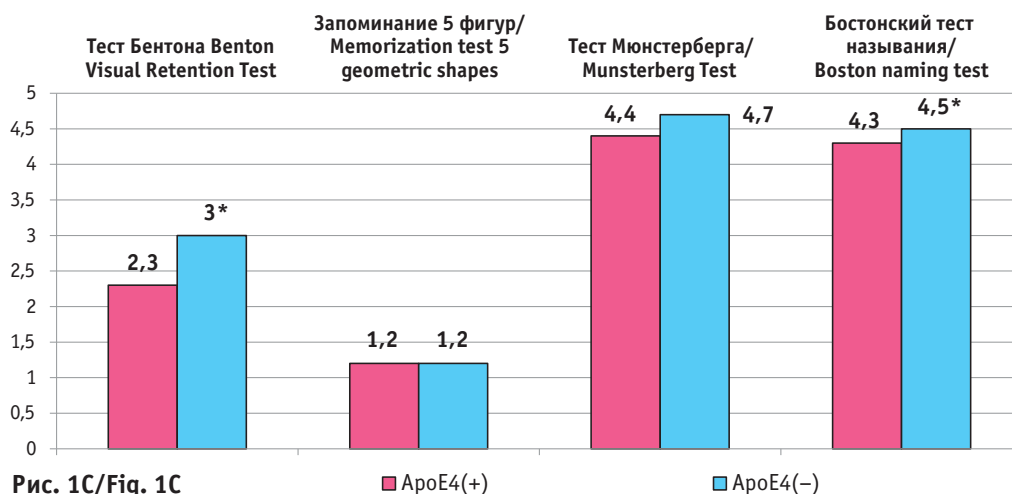


Рис. 1С/Fig. 1С

**Рис. 1 (А, В, С).** Сравнение динамики показателей когнитивного функционирования (по разности оценок между днем 0 и окончанием наблюдения) в группах с разными генотипами

Примечание: \* — различия статистически значимы ( $p < 0,05$ )

**Fig. 1 (A, B, C).** Comparison of the dynamics of cognitive functioning indicators (according to the difference in estimates between day 0 and the end of observation) in groups with different genotypes

Note: \* — differences are statistically significant ( $p < 0.05$ )

по 6 субтестам (и общему баллу) постепенно после 1-го, 2-го и 3-го курса: наблюдалось значимое улучшение возможностей непосредственного и отсроченного воспроизведения вербальных стимулов, объема запоминания зрительных стимулов, динамического и регуляторного праксиса, конструктивной деятельности. При этом не улучшались, но оставались на прежнем уровне возможности семантической организации речи и памяти, а также пространственного праксиса. По окончании 4-го курса терапии в этой группе не отмечалось улучшения запоминания, праксиса, конструктивной деятельности, а значимо улучшались семантическая организация речи и семантическая память.

Нежелательных явлений и побочных действий препарата Актовегин за весь период исследования не отмечено.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Данных о частоте перехода минимальной когнитивной дисфункции у родственников 1-й степени родства больных БА в синдром мягкого когнитивного снижения (МКС) или в деменцию за 3–5 лет в научных публикациях не найдено. Однако есть данные, полученные в лонгитудинальном исследовании R.C. Petersen и соавт. (1999), о том, что в 12% случаев синдром МКС ежегодно переходит в мягкую деменцию [21]. Именно это определяет необходимость разработки и проведения профилактических мер по предупреждению усугубления когнитивной дисфункции у родственников 1-й степени родства пациентов с БА.

Разработка подходов к превентивной терапии деменции у пожилых носителей генотипа ApoE4(+) с легкими когнитивными расстройствами имеет особую значимость. Проведенное исследование подтвердило опубликованные ранее данные, свидетельствующие о негативном влиянии генотипа ApoE4(+) на эффективность терапии холина альфосцератом, церебролизинном и цитиколином [17, 22–25].

В настоящем исследовании показано отрицательное влияние генотипа ApoE4(+) на результаты курсовой терапии Актовегином, о чем свидетельствует значительно меньшее увеличение исходных среднегрупповых оценок после каждого курса терапии по сравнению с носителями генотипа ApoE4(–) по двум шкалам и пяти тестам. Нейропсихологическая оценка результатов показала улучшение показателей по большему числу параметров когнитивной сферы у носителей генотипа ApoE4(–), чем у родственников с генотипом ApoE4(+).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В проведенном исследовании установлена эффективность четырех повторных курсов терапии Актовегином в течение почти пяти лет (с периодичностью каждые 1,5 года) у родственников больных БА с проявлениями МКД. Ни у одного из пролеченных Актовегином участников исследования не отмечено ухудшения

когнитивного функционирования. Выраженное или умеренное улучшение по шкале CGI-I достигнуто в 86,9% случаев.

Выявлено неблагоприятное влияние носительства генотипа ApoE4(+) на результаты курсовой терапии Актовегином, направленной на МКД. Если у носителей генотипа ApoE4(–) к окончанию четырех терапевтических курсов выраженное улучшение по CGI-I отмечено в 85,0% случаев, то у носителей генотипа ApoE4(+) оно регистрировалось вдвое реже — в 38,9% случаев.

Связь ApoE4(+) генотипа с меньшей выраженностью терапевтического эффекта Актовегина установлена и по данным психометрической и нейропсихологической оценки. Отсутствие аллеля ε4 в генотипе ApoE ассоциировалось с большей выраженностью позитивного ответа на терапию.

В изученной литературе не обнаружено работ, посвященных столь длительным эффектам курсовой прокогнитивной терапии при синдроме МКД у родственников 1-й степени родства больных БА. Попытки назначения тех или иных препаратов с превентивной целью родственникам больных БА проводились без учета носительства различных генотипов ApoE.

К преимуществам настоящего исследования относятся сравнительный дизайн с сопоставлением результатов терапии у носителей различных генотипов ApoE гена. Еще одним преимуществом следует считать длительность наблюдения когорты лиц с минимальной когнитивной дисфункцией, являющихся родственниками больных БА, проспективный и комплексный характер исследования.

К ограничениям относятся обсервационный характер исследования, отсутствие группы контроля из лиц с МКД, не получавших никакой терапии, а также относительно небольшой размер выборки лиц с синдромом МКД. Учет этих ограничений диктует необходимость дальнейшего изучения эффектов превентивной курсовой терапии с использованием Актовегина и других методов профилактического вмешательства на больших по численности выборках родственников больных БА.

Однако результаты проведенного анализа уже в настоящее время могут быть положены в основу разработки мер, направленных на предупреждение прогрессирования когнитивного дефицита у родственников 1-й степени родства пациентов с БА, особенно в случаях наиболее высокого генетического риска развития заболевания по результатам генотипирования.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Leduc V, Jasmin-Bélanger S, Poirier J. APOE and cholesterol homeostasis in Alzheimer's disease. *Trends Mol Med*. 2010;16(10):469–477. doi: 10.1016/j.molmed.2010.07.008 PMID: 20817608.
2. Wahrle SE, Jiang H, Parsadanian M, Hartman RE, Bales KR, Paul SM, Holtzman DM. Deletion of Abca1 increases Abeta deposition in the PDAPP transgenic mouse model of Alzheimer disease. *J Biol*

- Chem.* 2005;280(52):43236-42. doi: [10.1074/jbc.M508780200](https://doi.org/10.1074/jbc.M508780200) Epub 2005 Oct 5. PMID: 16207708.
3. Rebeck GW. The role of APOE on lipid homeostasis and inflammation in normal brains. *J Lipid Res.* 2017;58(8):1493–1499. doi: [10.1194/jlr.R075408](https://doi.org/10.1194/jlr.R075408) Epub 2017 Mar 2. PMID: 28258087; PMCID: PMC5538293.
  4. Jarvik LF, Brazer D. Children of Alzheimer parents: An Overview. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2005;18(4):181–186. doi: [10.1177/0891988705281859](https://doi.org/10.1177/0891988705281859)
  5. Small GW, Okonek A, Mandelkern MA, La Rue A. Age-associated memory loss: initial neuropsychological and cerebral metabolic findings of a longitudinal study. *Int Psychogeriatr.* 1994;6(1):23–44. doi: [10.1017/s1041610294001596](https://doi.org/10.1017/s1041610294001596)
  6. Sager MA, Hermann B, La Rue A. Middle-aged children of persons with Alzheimer's disease: APOE genotypes and cognitive function in the Wisconsin Registry for Alzheimer's Prevention. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2005;18(4):245–249. doi: [10.1177/0891988705281882](https://doi.org/10.1177/0891988705281882)
  7. Селезнёва НД, Рощина ИФ. Комплексное катанестическое клинко-психологическое исследование когнитивных особенностей психической деятельности у родственников 1-й степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера. *Психиатрия.* 2017;(4):27–36.  
Selezneva ND, Roshchina IF. A comprehensive follow-up clinical and psychological study of cognitive features of mental activity in relatives of the first degree of relationship of patients with Alzheimer's disease. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya).* 2017;(4):27–36. (In Russ.).
  8. Чикина ЕС, Медников ОИ, Белоусов ЮБ. Фармакоэкономические аспекты лечения деменции в РФ. *РМЖ.* 2005;(20):1354–1360.  
Chikina ES, Mednikov OI, Belousov YuB. Pharmacoeconomic aspects of treatment of dementia in the Russian Federation. *RMJ.* 2005;(20):1354–1360. (In Russ.).
  9. Prince M, Wimo A, Guerchet M, Ali GC, Wu YT, Prina M. The Global Impact of Dementia: An analysis of prevalence, incidence, cost and trends. In: World Alzheimer Report 2015, Alzheimer's Disease International. London:1–23.
  10. Breitner JC. Clinical genetics and genetic counseling in Alzheimer disease. *Ann Intern Med.* 1991;115(8):601–616. doi: [10.7326/0003-4819-601](https://doi.org/10.7326/0003-4819-601) PMID: 1892331.
  11. Buchmayer F, Pleiner J, Elmlinger MW, Lauer G, Nell G, Sitte HH. Actovegin®: a biological drug for more than 5 decades. *Wien Med Wochenschr.* 2011;161(3–4):80–88.
  12. Zhao WQ, Chen H, Quon MJ, Alkon DL. Insulin and the insulin receptor in experimental models of learning and memory. *Eur J Pharmacol.* 2004;490(1–3):71–81.
  13. Elmlinger MW, Kriebel M, Ziegler D. Neuroprotective and anti-oxidative effects of the hemodialysate actovegin on primary rat neurons in vitro. *Neuromolecular Med.* 2011;13(4):266–274.
  14. Millucci L, Raggiaschi R, Franceschini D, Terstappen G, Santucci A. Rapid aggregation and assembly in aqueous solution of A beta (25–35) peptide. *J Biosci.* 2009;34(2):293–303. doi: [10.1007/s12038-009-0033-3](https://doi.org/10.1007/s12038-009-0033-3)
  15. Klementiev B, Novikova T, Novitskaya V, Walmod PS, Dmytriyeva O, Pakkenberg B, Berezin V, Bock E. A neural cell adhesion molecule-derived peptide reduces neuropathological signs and cognitive impairment induced by Abeta25–35. *Neuroscience.* 2007;145(1):209–224. doi: [10.1016/j.neuroscience.2006.11.060](https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.11.060)
  16. Михайлова НМ, Селезнёва НД, Калын ЯБ, Рощина ИФ, Гаврилова СИ. Эффективность лечения актовегином больных пожилого возраста с синдромом мягкого когнитивного снижения сосудистого генеза. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2013;113(7–2):69–76.  
Mikhaylova NM, Selezneva ND, Kalyn IaB, Roshchina IF, GavriloVA SI. Efficacy of actovegin in the treatment of elderly patients with vascular mild cognitive impairment. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2013;113(7–2):69–76. (In Russ.).
  17. Селезнёва НД, Колыхалов ИВ, Гаврилова СИ. Сравнительное проспективное мультидисциплинарное исследование эффективности холина альфосцерата в профилактике прогрессирования когнитивного дефицита у родственников пациентов с болезнью Альцгеймера. *Психиатрия.* 2020;18(1):6–15. doi: [10.30629/2618-6667-2020-18-1-6-15](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-1-6-15)  
Selezneva ND, Kolykhalov IV, GavriloVA SI. A Comparative Prospective Multidisciplinary Research of Efficiency of Choline Alphoscerate in Prevention of Cognitive Deficiency Progressing in Relatives of Patients with Alzheimer's Disease. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya).* 2020;18(1):6–15. (In Russ.). doi: [10.30629/2618-6667-2020-18-1-6-15](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-1-6-15)
  18. Коровайцева ГИ, Щербатых ТВ, Селезнёва НД, Гаврилова СИ, Голимбет ВЕ, Воскресенская НИ, Рогаев ЕИ. Генетическая ассоциация между аллелями гена аполипопротеина Е (APOE) и различными формами болезни Альцгеймера. *Генетика.* 2001;37(4):529–533.  
Korovaytseva GI, Chipped TV, Selezneva ND, GavriloVA SI, Golimbet VE, Voskresenskaya NI, Rogayev EI. Genetic association between alleles of a gene of E (APOE) apolipoprotein and various forms of Alzheimer's disease. *Genetics.* 2001;37(4):529–533. (In Russ.).
  19. Корсакова НК, Балашова ЕЮ, Рощина ИФ. Экспресс-методика оценки когнитивных функций при нормальном старении. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 2009;109(2):44–50.  
Korsakova NK, Balashova EYu, Roshchina IF. Express-method for assessing cognitive functions in

- normal aging. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2009;109(2):44–50. (In Russ.)
20. Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, Dencker SJ, Elgen K. The UKU Side Effect Rating Scale. Comprehensive Rating Scale for Psychotropic Drugs and a Cross-Sectional Study of Side Effects in Neuroleptic-Treated Patients. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1987;334:1–100. doi:10.1111/j.1600-0447.1987.tb10566
  21. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*. 1999;56:303–308. doi: 10.1001/archneur.56.3.303
  22. Селезнева НД, Гаврилова СИ, Колыхалов ИВ. Пролонгированные эффекты церебролизина в профилактике прогрессирования когнитивного дефицита у родственников 1-й степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера: роль ApoE генотипа. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2020;120(10, вып. 2):32–39. doi: 10.17116/jnevro202112110232
  23. Селезнева НД, Гаврилова СИ, Рощина ИФ, Пономарёва ЕВ. Цитиколин в лечении когнитивной недостаточности у родственников 1-й степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера: влияние ApoE генотипа. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2021;121(10, вып. 2):30–36. doi: 10.17116/jnevro202112110230
  24. Селезнева НД, Гаврилова СИ, Пономарёва ЕВ. Эффективность и безопасность цитиколина в профилактике прогрессирования когнитивного дефицита у родственников 1-й степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера: проспективное исследование. *Психиатрия*. 2020;18(4):33–40. doi: 10.30629/2618-6667-2020-18-4-33-40
  25. Селезнева НД, Рощина ИФ, Пономарёва ЕВ, Гаврилова СИ. Цитиколин в лечении легкой когнитивной недостаточности у кровных родственников пациентов с болезнью Альцгеймера: ближайшие и отдаленные эффекты курсовой терапии. *Психиатрия*. 2021;19(4):42–51. doi: 10.30629/2618-6667-2021-19-4-42-51
  26. Селезнева НД, Рощина ИФ, Пономарёва ЕВ, Гаврилова СИ. Цитиколин в лечении легкой когнитивной недостаточности у кровных родственников пациентов с болезнью Альцгеймера: ближайшие и отдаленные эффекты курсовой терапии. *Психиатрия (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2021;19(4):42–51. (In Russ.). doi: 10.30629/2618-6667-2021-19-4-42-51

#### Сведения об авторах

Наталья Дмитриевна Селёзнева, доктор медицинских наук, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <http://orcid.org/0000-0001-6999-3280>

nselezneva@yandex.ru

Ирина Федоровна Рощина, кандидат психологических наук, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-2358-1579>

ifroshchina@mail.ru

Светлана Ивановна Гаврилова, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделом, отдел гериатрической психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <http://orcid.org/0000-0001-6683-0240>

sigavrilova@yandex.ru

**Information about the authors**

*Natalia D. Selezneva*, Dr. of Sci. (Med.), Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <http://orcid.org/0000-0001-6999-3280>

[nselezneva@yandex.ru](mailto:nselezneva@yandex.ru)

*Irina F. Roshchina*, Candidate of Psychological Sciences, Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-2358-1579>

[ifroshchina@mail.ru](mailto:ifroshchina@mail.ru)

*Svetlana I. Gavrilova*, Professor, Dr. of Sci. (Med.), Head of Department, Geriatric Psychiatry Department, Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <http://orcid.org/0000-0001-6683-0240>

[sigavrilova@yandex.ru](mailto:sigavrilova@yandex.ru)

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare about no conflict of interests.*

|  |  |   |
|--|--|---|
| Дата поступления 04.07.2022<br>Received 04.07.2022 | Дата рецензии 08.08.2022<br>Revised 08.08.2022 | Дата принятия 13.12.2022<br>Accepted for publication 13.12.2022 |
|--|--|---|

© Пономарева Е.В., 2023

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

УДК 616.892; 615.2

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-1-62-72>

## Эффективность холина альфосцерата в лечении пациентов с мягким когнитивным снижением амнестического типа: сравнительное проспективное исследование

Елена Валерьевна Пономарева

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Елена Валерьевна Пономарева, [elena-pon@hotmail.com](mailto:elena-pon@hotmail.com)

### Резюме

**Обоснование:** вопросы ранней диагностики и терапии когнитивных нарушений, не достигающих степени деменции, сохраняют свою актуальность. **Цель исследования:** изучить ближайшие и отдаленные эффекты курсовой холинэргической терапии (холина альфосцерат) у пациентов с амнестическим вариантом синдрома мягкого когнитивного снижения (аМКС). **Пациенты и методы:** в ходе открытого сравнительного проспективного исследования был проведен анализ динамики показателей когнитивного функционирования у 150 пациентов с аМКС при назначении инфузионного или перорального курса терапии в сопоставлении с группой контроля (без лечения). Все пациенты были разделены на три группы. Первая группа пациентов получила инфузионный курс холина альфосцерата (глиатилин), вторая — пероральный курс препарата (глиатилин), третья (группа контроля) лечение не получала. В работе использовались МРТ, клинико-психологический, психометрический, статистический методы. **Результаты:** показано, что курсовая терапия холина альфосцератом (ХА) оказывает положительное воздействие на когнитивное функционирование у пациентов с аМКС в обеих терапевтических группах. Наибольшая эффективность отмечалась у пациентов 1-й группы, которым в течение месяца проводился инфузионный курс терапии. У пациентов 2-й группы, принимавших холина альфосцерат внутрь в течение двух месяцев, также было отмечено улучшение когнитивных показателей, в то время как в группе контроля наблюдалось статистически достоверное снижение показателей когнитивного функционирования через 90 дней наблюдения в двух случаях (4%). Эта тенденция сохранялась через год катамнестического наблюдения. У пациентов 1-й группы сохранялись показатели улучшения когнитивного статуса по сравнению с исходным уровнем оставались на прежнем уровне в 41% случаев, у пациентов 2-й и 3-й группы — лишь в 28 и 2% соответственно. Через год катамнестического наблюдения только в 3-й группе у двух пациентов (4%) установлен диагноз болезни Альцгеймера. **Заключение:** длительное положительное воздействие холина альфосцерата на когнитивное функционирование позволяет рассматривать препарат в качестве возможной модели терапии, направленной на предупреждение прогрессирования когнитивного дефицита и развития деменции у лиц с синдромом МКС.

**Ключевые слова:** синдром мягкого когнитивного снижения, лечение, холина альфосцерат, глиатилин

**Для цитирования:** Пономарева Е.В. Эффективность холина альфосцерата в лечении пациентов с мягким когнитивным снижением амнестического типа: сравнительное проспективное исследование. *Психиатрия*. 2023;21(1):62–72. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-1-62-72>

RESEARCH

UDC 616.892; 615.2

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-1-62-72>

## The Effectiveness of Choline Alfoscerate in the Treatment of Patients with Amnestic Mild Cognitive Impairment: A Comparative Prospective Study

Elena V. Ponomareva

FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

Corresponding author: Elena V. Ponomareva, [elena-pon@hotmail.com](mailto:elena-pon@hotmail.com)

### Summary

**Background:** the issues of early diagnosis and therapy of cognitive disorders that do not reach the degree of dementia remain relevant. **The purpose** of the research was to study the immediate and long-term effects of course cholinergic therapy (choline alfoscerate, CA) in patients with an amnestic mild cognitive impairment (aMCI). **Patients and methods:** in the course of an open comparative prospective study, the dynamics of cognitive functioning indicators were analyzed in 150 patients with aMCI who received infusion or oral course therapy in comparison with the control group (without treatment). All patients were divided into 3 groups. The first group of patients received an infusion course of CA (Gliatilin), the second group received an oral course of the drug (Gliatilin), the third group (control) did not receive treatment. MRI, clinical-psychological, psychometric, statistical methods

were used in the study. **Results:** it has been shown that course therapy with CA has a positive effect on cognitive functioning in patients with aMCI in both therapeutic groups. The greatest effectiveness was observed in group 1 patients who underwent an infusion course of therapy for a month. In group 2 patients who took CA orally for 2 months, there was also an improvement in cognitive functions, however, in the control group there was a statistically significant decrease in cognitive functioning after 90 days of follow-up, in two cases (4%). This trend continued after a year of follow up. The indicators of improvement of cognitive status compared to the baseline level remained in 41% of cases in patients of group 1 and only in 28% and 2% in patients of group 2 and 3 respectively. Only in group 3 Alzheimer's disease was diagnosed in 2 patients (4%) after a year of follow-up. **Conclusion:** the long-term positive effect of CA on cognitive functioning allows us to consider the drug as a possible model of therapy aimed at preventing the progression of cognitive deficits and the development of dementia in people with aMCI.

**Keywords:** mild cognitive impairment, treatment, choline alfoscerate, Glatilin

**For citation:** Ponomareva E.V. The Effectiveness of Choline Alfoscerate in the Treatment of Patients with Amnesic Mild Cognitive Impairment: A Comparative Prospective Study. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2023;21(1):62–72. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-1-62-72>

## ВВЕДЕНИЕ

Популяционные исследования последних десятилетий свидетельствуют об увеличении численности пациентов с когнитивными расстройствами среди лиц пожилого возраста [1]. Неуклонно растущая частота болезни Альцгеймера (БА) и особая тяжесть ее медико-социальных последствий делает задачу выявления пациентов на додементном этапе одной из приоритетных. Лица с амнестическим вариантом синдрома мягкого когнитивного снижения (аМКС) рассматриваются как группа высокого риска развития БА [2]. Поэтому они наиболее нуждаются в профилактике прогрессирования когнитивного дефицита и развития деменции. Достижения современной нейрофизиологии и нейрорепаратологии показали важную роль холинергической системы в обеспечении когнитивных функций, недостаточность которой играет ключевую роль в патогенезе БА [3] и является обоснованием поиска методов холинергической терапии когнитивных нарушений.

Холина альфосцерат (ХА) — биосинтетический предшественник ацетилхолина, обладающий холиномиметическим действием с преимущественным влиянием на центральные холинорецепторы [4]. В организме он расщепляется на холин и глицерофосфат. ХА содержит 40% холина, который превращается в организме в фосфорилхолин — его метаболически активную форму, способную быстро проникать через гематоэнцефалический барьер и активировать биосинтез ацетилхолина в пресинаптических мембранах холинергических нейронов. Он обеспечивает синтез фосфатидилхолина в нейрональных мембранах и тем самым улучшает функцию холинергических нейронов. Препарат обладает нейротропным мультимодальным действием, стимулирует метаболизм в центральной нервной системе (ЦНС), активизирует ретикулярную формацию. Его клинические эффекты многообразны: улучшение настроения, умственной деятельности, концентрации внимания, запоминания и способности к воспроизведению полученной информации, оптимизация познавательных и поведенческих реакций [5].

В настоящее время установлены следующие основные механизмы действия ХА: являясь донором ацетилхолина, препарат способствует восстановлению нейротрансмиссии, осуществляет репарацию

нейрональных мембран и уменьшает дегенерацию свободных жирных кислот. ХА увеличивает синтез и высвобождение ацетилхолина в гиппокампе, стимулирует синаптическую передачу; улучшает фосфолипидный и глицеролипидный синтез, функциональное состояние клеточных мембран; увеличивает массу тел рибосом и митохондрий; оказывает положительное влияние на процессы фосфорилирования и состояние цитоскелета нейронов [6, 7].

**Цель исследования** состояла в оценке долговременных эффектов лечения холина альфосцератом (ХА) пациентов с аМКС, получавших инфузионный или пероральный курс, в сравнении с группой контроля (без лечения).

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Из 204 пациентов с аМКС (F06.7 по МКБ-10), наблюдавшихся с 2015 по 2020 гг. в отделении когнитивных расстройств отдела гериатрической психиатрии ФГБНУ НЦПЗ и не получавших терапии на протяжении 12 мес., были отобраны 150 человек.

**Критерии включения в исследование:** женщины (в постменопаузальном периоде) и мужчины в возрасте от 50 до 85 лет; оценка по краткой шкале оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE) более 26 баллов; жалобы на снижение памяти, подтверждаемые информантом (обычно членом семьи), и объективно выявляемые признаки легких когнитивных дисфункций (в тестах на исследование памяти и когнитивных сфер, которые обычно явно нарушаются при БА); признаки когнитивного дефицита, соответствующие 3-й стадии по шкале общего ухудшения состояния (Global Deterioration Scale, GDS) и оценке 0,5 балла по клинической рейтинговой шкале деменции (Clinical Dementia Rating, CDR); сохранность повседневной активности пациентов, хотя возможно легкое ухудшение в сложных и инструментальных видах повседневной и/или профессиональной деятельности; оценка по модифицированной шкале Хачински менее 4 баллов; получение письменного информированного согласия от пациента.

**Критерии невключения:** диагностированная деменция (по критериям DSM-IV, МКБ-10); неврологические заболевания (врожденные и/или приобретенные

**Таблица 1.** Распределение пациентов по возрасту и полу  
**Table 1.** Distribution of patients by age and gender

| Параметры/Parameters                      | Группы/Groups | 1-я группа (инфузионная терапия)/Group 1 (infusion therapy)<br>n = 50 | 2-я группа (пероральная терапия)/Group 2 (oral therapy)<br>n = 50 | 3-я группа (контрольная)/Group 3 (control)<br>n = 50 |
|---|---------------|---|---|--|
| Средний возраст (лет)/Average age (years) |               | 64,2 ± 10,2 (50–90)   | 64,5 ± 9,7 (50–83)  | 66,7 ± 10,4 (51–92)                                  |
| Пол/Gender:                               |               |   |   |  |
| – мужчины/male                            |               | 20 (40%)  | 27 (54%)  | 27 (54%)   |
| – женщины/female                          |               | 30 (60%)  | 23 (46%)  | 23 (46%)   |

метаболические энцефалопатии, токсические и лекарственные энцефалопатии, болезнь Паркинсона, мультиинфарктная деменция, инсульт, эпилепсия, инфекционные заболевания, демиелинизирующие и наследственно-дегенеративные заболевания ЦНС, неопластические и/или травматические повреждения головного мозга), системные заболевания, тяжелая органная патология, злокачественные экстрацеребральные опухоли; психические заболевания; ВИЧ-инфекция; сахарный диабет в стадии декомпенсации или другие эндокринные заболевания; алкоголизм и/или лекарственная зависимость; медикаментозная или иная интоксикация. Не включались пациенты с оценкой более 17 баллов по шкале Гамильтона для оценки депрессии (Hamilton Rating Scale for Depression, HDRS); уровнем систолического артериального давления 180 мм рт. ст., диастолического более 95 мм рт. ст.; дефицитом фолиевой кислоты и/или витамина B<sub>12</sub>.

Всем пациентам до исследования были сделаны анализы крови и мочи, проведено МРТ- или КТ-исследование головного мозга. На момент включения в исследование признаков острой соматической патологии или декомпенсации хронического соматического заболевания, а также признаков недостаточности цианкобаламина и фолиевой кислоты выявлено не было. Пациенты проходили клиническое, нейропсихологическое обследование до начала исследования, через 90 дней и 12 мес. проспективного наблюдения. На протяжении всего периода наблюдения пациенты не получали дополнительной прокогнитивной терапии.

Для оценки динамики показателей когнитивного функционирования применяли клинико-психопатологический, психометрический, катamnестический методы обследования. Психометрическая оценка всех пациентов проводилась до лечения (0-й день наблюдения), через 3 и 12 мес. с момента начала исследования.

Психометрический оценочный комплекс включал следующие инструменты: шкала общего клинического впечатления (Clinical Global Impression, CGI); мини-тест оценки когнитивных функций (Mini Mental State Examination, MMSE); Монреальская шкала оценки когнитивных функций (The Montreal Cognitive Assessment, MoCA-test); тест произвольного запоминания 10 слов; Бостонский тест называния (Boston Naming Test, BNT); тест рисования часов (Clock Drawing Test, CDT); тест запоминания 5 геометрических фигур; тест Бентона (Benton Test), субтест «звуковые» ассоциации и субтест «категориальные» ассоциации; общая шкала Маттиса

(Mattis dementia rating scale, MDRS), тест Г. Мюнстербергера (H. Munsterberg Test).

Статистический анализ данных проводился с применением пакета прикладных программ Statistica 6 фирмы StatSoft Inc. Группы сравнивали с использованием непараметрических критериев U-критерия Манна-Уитни для сравнения показателей между двумя независимыми группами и критерия Вилкоксона для связанных групп. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

#### Этические аспекты

Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие на участие в программе. Проведение исследования соответствовало положениям Хельсинкской декларации 1964 г., пересмотренной в 1975–2013 гг., и одобрено Локальным этическим комитетом НЦПЗ (протокол № 194 от 23.03.2014).

#### Ethic aspects

All examined participants of study signed the informed consent to take part in a study. This study complies with the Principles of the WMA Helsinki Declaration 1964 amended 1975–2013. The research protocol was approved by Local Ethical Committee (protocol # 194 from 23.03.2014).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В открытое сравнительное проспективное исследование в параллельных группах были включены 150 пациентов с аМКС. В зависимости от варианта курсовой терапии пациенты с аМКС были разделены на две терапевтические группы по 50 человек в каждой.

Пациентам 1-й группы проводился инфузионный курс терапии ХА. Препарат вводился в дозе 1000 мг в 100 мл физраствора внутривенно капельно, ежедневно, курсом по 20 инфузий в течение 28 дней.

Пациенты 2-й группы получали ХА внутрь по 400 мг три раза в день в течение 2 мес.

В контрольную группу вошли пациенты с аМКС, которые за период наблюдения терапию не получали.

Демографические показатели существенно не отличались в трех группах пациентов: в 1-й группе средний возраст составил 64,2 ± 10,2, во 2-й группе 64,5 ± 9,7, в 3-й группе — 66,7 ± 10,4. Среди пациентов 1-й группы было больше женщин (60%), во 2-й и 3-й группе несколько больше было мужчин (по 54%) (табл. 1).



**Таблица 2.** Оценка достоверности различий исходных среднегрупповых показателей когнитивного функционирования в изучаемых группах пациентов с аМКС

**Table 2.** Assessment of significant differences in the initial average group indicators of cognitive functioning in the studied groups of aMCI patients

| Шкалы и тесты/Scales and tests                              | Группы/Groups    |                  |                  | p      |
|---|------------------|------------------|------------------|--------|
|   | Группа 1/Group 1 | Группа 2/Group 2 | Группа 3/Group 3 |        |
| MMSE  | 28,3 ± 1,4       | 27,5 ± 1,7       | 27,9 ± 1,6       | > 0,05 |
| MoCA  | 26,1 ± 1,3       | 26,0 ± 1,6       | 25,8 ± 2,1       | > 0,05 |
| Тест запоминания 10 слов/Memorizing 10 words test           | 7,2 ± 1,2        | 7,2 ± 1,1        | 6,9 ± 1,2        | > 0,05 |
| Тест рисования часов/Clock Drawing Test                     | 9,4 ± 1,1        | 9,0 ± 1,4        | 9,0 ± 1,1        | > 0,05 |
| Тест запоминания 5 фигур/Memorizing 5 geometric shapes test | 4,4 ± 0,7        | 4,5 ± 0,7        | 4,4 ± 0,8        | > 0,05 |

**Таблица 3.** Динамика среднегрупповых показателей когнитивного функционирования (по шкалам и тестам) на 90-й день исследования

**Table 3.** Dynamics of average group indicators of cognitive functioning (according to scales and tests) on the 90th day of the study

| Шкалы и тесты/Scales and tests                              | Группа 1/Group 1  |                    |   | Группа 2/Group 2 |                    |   | Группа 3/Group 3  |                    |   |
|---|-------------------|--------------------|---|------------------|--------------------|---|-------------------|--------------------|---|
|   | День 0/<br>Day 0  | День 90/<br>Day 90 | p | День 0/<br>Day 0 | День 90/<br>Day 90 | p | День 0/<br>Day 0  | День 90/<br>Day 90 | p |
|   | M ± SD            | M ± SD             |   | M ± SD           | M ± SD             |   | M ± SD            | M ± SD             |   |
| MMSE  | <b>28,3 ± 1,4</b> | <b>29,2 ± 1,7</b>  | * | 27,5 ± 1,7       | 27,0 ± 2,6         | – | <b>27,9 ± 1,6</b> | <b>27,0 ± 2,2</b>  | * |
| MoCA  | <b>26,1 ± 1,3</b> | <b>27,9 ± 1,8</b>  | * | 26,0 ± 1,6       | 26,1 ± 2,2         | – | <b>25,8 ± 2,1</b> | <b>24,7 ± 2,4</b>  | * |
| Тест запоминания 10 слов/Memorizing 10 words test           | <b>7,2 ± 1,2</b>  | <b>8,5 ± 1,4</b>   | * | 7,2 ± 1,1        | 7,2 ± 1,3          | – | <b>6,9 ± 1,2</b>  | <b>6,4 ± 1,5</b>   | * |
| Тест узнавания 12 слов/12-word recognition test             | 2,5 ± 2,3         | 2,0 ± 1,4          | – | 1,0 ± 1,1        | 1,2 ± 1,3          | – | 2,8 ± 1,9         | 2,6 ± 1,5          | – |
| Бостонский тест называния/Boston naming test                | <b>51,6 ± 2,5</b> | <b>53,4 ± 2,3</b>  | * | 50,9 ± 2,4       | 50,8 ± 3,2         | – | 50,5 ± 2,6        | 49,7 ± 3,4         | * |
| Субтесты Теста Векслера/Wechsler's Scale, subtests 6:       |                   |                    |   |                  |                    |   |                   |                    |   |
| – повторение цифр в прямом порядке/digit span right         | <b>7,9 ± 1,5</b>  | <b>8,7 ± 2,2</b>   | * | 6,6 ± 0,9        | 6,7 ± 1,1          | – | 7,4 ± 1,2         | 7,2 ± 1,3          | – |
| – повторение цифр в обратном порядке/digit span backward    | <b>5,8 ± 1,2</b>  | <b>6,8 ± 1,7</b>   | * | 5,3 ± 0,8        | 5,2 ± 0,9          | – | 5,2 ± 0,9         | 5,2 ± 1,3          | – |
| Тест рисования часов/Clock Drawing Test                     | 9,4 ± 1,1         | 9,5 ± 1,1          | – | 9,0 ± 1,4        | 8,8 ± 1,6          | – | <b>9,0 ± 1,1</b>  | <b>8,5 ± 1,4</b>   | * |
| Тест запоминания 5 фигур/Memorizing 5 geometric shapes test | <b>4,4 ± 0,7</b>  | <b>4,9 ± 0,9</b>   | * | 4,5 ± 0,7        | 4,6 ± 0,8          | – | <b>4,4 ± 0,8</b>  | <b>3,9 ± 0,9</b>   | * |
| Тест Бентона/Benton Visual Retention Test                   | <b>11,6 ± 1,6</b> | <b>12,3 ± 1,9</b>  | * | 13,0 ± 1,4       | 13,1 ± 0,9         | – | 12,5 ± 1,3        | 11,9 ± 0,1         | – |
| Шкала лобной дисфункции/Frontal Assessment Battery          | 14,9 ± 0,1        | 14,9 ± 0,4         | – | 14,5 ± 1,6       | 14,6 ± 1,4         | – | 13,3 ± 2,4        | 13,0 ± 0,1         | – |
| Общая шкала Маттиса/Mattis Scale                            | 24,5 ± 1,3        | 24,6 ± 2,1         | – | 24,0 ± 1,8       | 23,9 ± 1,9         | – | <b>23,2 ± 2,3</b> | <b>22,5 ± 2,4</b>  | * |
| Субтесты/Subtests:  |                   |                    |   |                  |                    |   |                   |                    |   |
| – «звуковые» ассоциации/sound associations                  | <b>19,5 ± 5,5</b> | <b>21,5 ± 5,4</b>  | * | 17,4 ± 2,9       | 17,8 ± 2,5         | – | <b>16,5 ± 4,1</b> | <b>16,0 ± 4,1</b>  | * |
| – «категориальные» ассоциации/categorical associations      | <b>19,7 ± 3,5</b> | <b>22,3 ± 4,3</b>  | * | 18,2 ± 2,5       | 17,9 ± 3,0         | – | <b>16,7 ± 3,2</b> | <b>15,7 ± 3,9</b>  | * |
| Тест Мюнстерберга/Munsterberg Test                          | <b>17,8 ± 5,2</b> | <b>18,8 ± 4,6</b>  | * | 22,0 ± 2,8       | 22,6 ± 3,2         | – | 18,0 ± 3,7        | 18,4 ± 3,9         | – |

Примечание: \* — статистически значимые (p < 0,05) различия выделены полужирным.

Note: \* — differences are significant (p < 0.05) in bold.

По данным психометрической оценки когнитивного функционирования на момент включения в исследование средние показатели по пяти основным шкалам не имели статистически значимых различий в трех сравниваемых группах (табл. 2).

По данным клинико-психометрического обследования через 3 мес. после включения в исследование статистически значимое улучшение когнитивных функций было выявлено у пациентов 1-й группы по показателям большинства шкал: MMSE и MoCA, субтестам «звуковые»

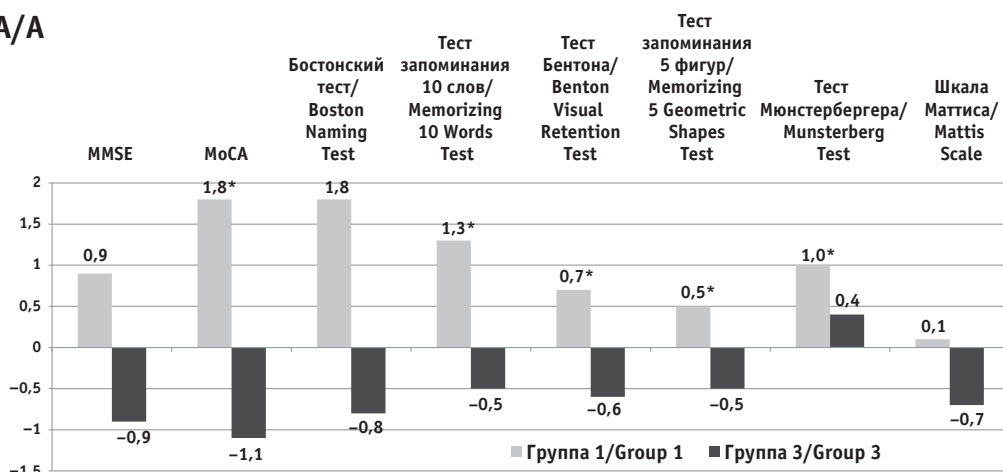
и «категориальные» ассоциации, по Бостонскому тесту называния, тесту произвольного запоминания 10 слов, тесту Векслера, тесту Бентона и Мюнстерберга, а также по тесту запоминания 5 геометрических фигур. Во 2-й группе через 3 мес. после начала лечения отмечалось улучшение когнитивного функционирования по шкале MoCA, субтесту повторения цифр в прямом порядке, тесту запоминания 5 фигур, тесту Бентона, субтесту «звуковые» ассоциации, тесту Мюнстерберга и шкале лобной дисфункции. Оценки других шкал показали

снижение уровня когнитивного функционирования, однако все различия в сравнении с исходными показателями, выявленные во 2-й группе, не имели статистической значимости. В 3-й группе отмечалось статистически значимое ухудшение показателей когнитивного функционирования по сравнению с исходными оценками по шкалам: MMSE, MoCA, субтестам «звуковые» и «категориальные» ассоциации, Бостонскому тесту называния, тесту произвольного запоминания 10 слов, по шкале Маттиса, тесту запоминания 5 геометрических фигур и тесту рисования часов. Оценки по шкале лобной дисфункции и тесту узнавания 12 слов не имели статистически значимых различий с исходными показателями ни в одной из исследуемых групп пациентов (табл. 3).

Анализ полученных данных показал, что по сравнению с группой контроля в наибольшей степени улучшились показатели пациентов 1-й группы. Среднегрупповые оценки значительно повысились по большинству тестов: по шкале MoCA и MMSE, Бостонскому тесту и тесту запоминания 10 слов и 5 фигур, по субтестам теста Векслера (называние цифр в прямом и обратном порядке), по тесту Бентона, тесту звуковых и категориальных ассоциаций, тесту рисования часов, а также по шкале Маттиса. Изменения оценки по тесту узнавания 12 слов и тесту Мюнстерберга были незначимыми (рис. 1 А и Б).

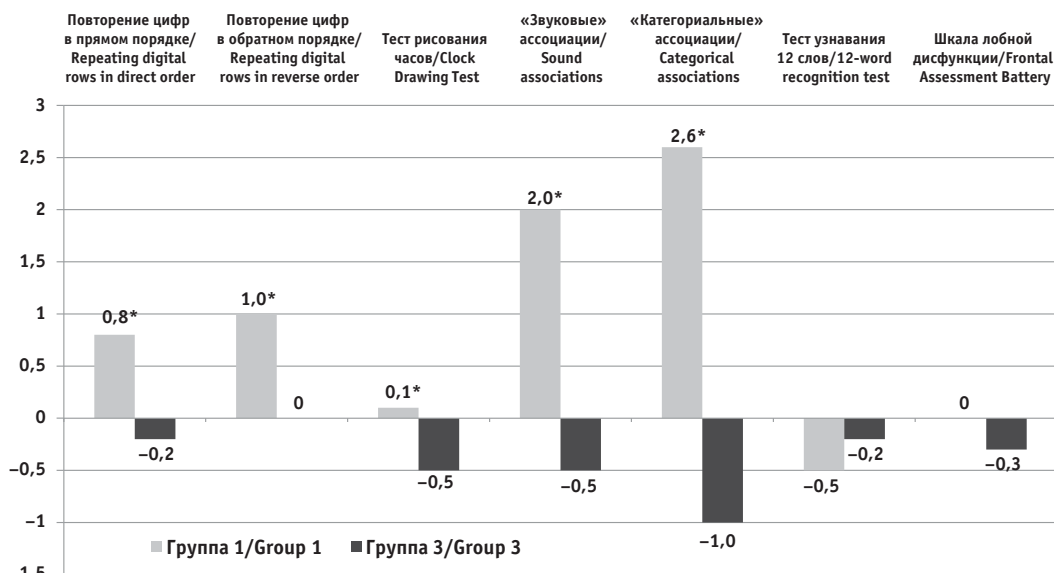
У пациентов, получавших пероральный курс холина альфосцерата (2-я группа), показатели шкал и тестов на 90-й день наблюдения по сравнению с группой

**А/А**



\* — различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ); \* — differences are significant ( $p < 0,05$ )

**Б/В**



\* — различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ); \* — differences are significant ( $p < 0,05$ )

**Рис. 1.** Сравнение динамики показателей когнитивного функционирования (по разности оценок между 0-м и 90-м днем наблюдения) в 1-й и 3-й группе

**Fig. 1.** Comparison of the dynamics of cognitive functioning indicators (by the difference in scores between day 0 and day 90 of observation) in groups 1 and 3

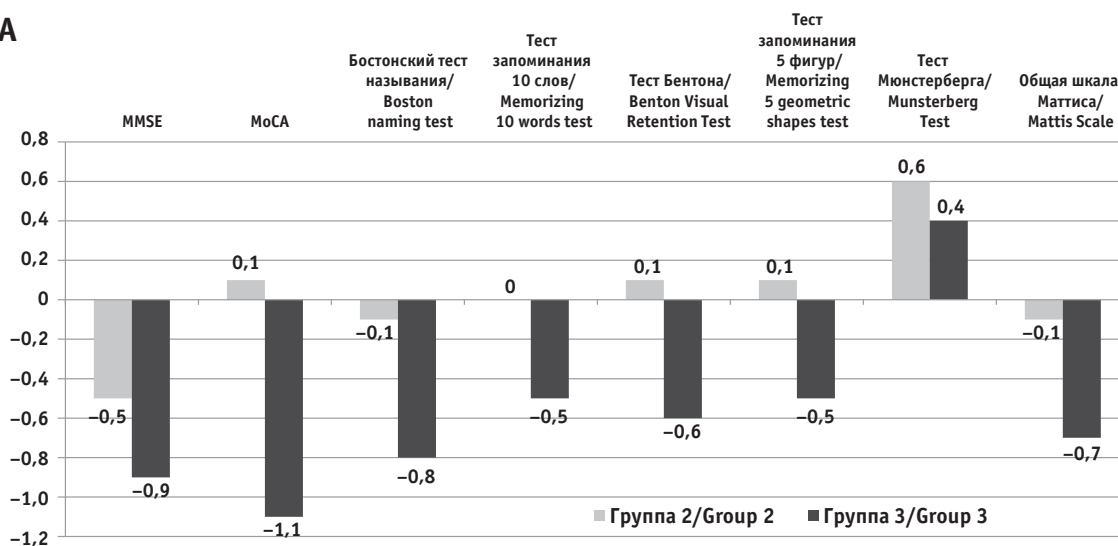
контроля были достоверно лучше по шкале MoCA, тестам запоминания 10 слов и 5 фигур, тесту Бентона, тестах на категориальные и зрительные ассоциации, шкале Маттиса. Сравнение показателей с группой контроля по остальным восьми тестам не показало статистически значимых различий (рис. 2 А и Б).

Сравнительная оценка клинико-психометрических показателей когнитивного функционирования пациентов через 12 мес. катamnестического наблюдения была проведена всем включенным в исследование пациентам при помощи шкал MMSE и MoCA, тестов запоминания 10 слов и 5 фигур, теста рисования часов, а также шкалы общего клинического впечатления (CGI-I). Анализ полученных данных показал, что у пациентов 1-й группы сохранялось значимое улучшение

когнитивного функционирования во всех тестах. У пациентов 2-й группы показатели когнитивного функционирования незначительно снизились относительно исходной оценки, однако во всех случаях эти различия не имели статистической значимости. Худшие показатели когнитивного функционирования были выявлены среди пациентов 3-й группы, в которой во всех шкалах было отмечено значимое снижение оценок (табл. 4).

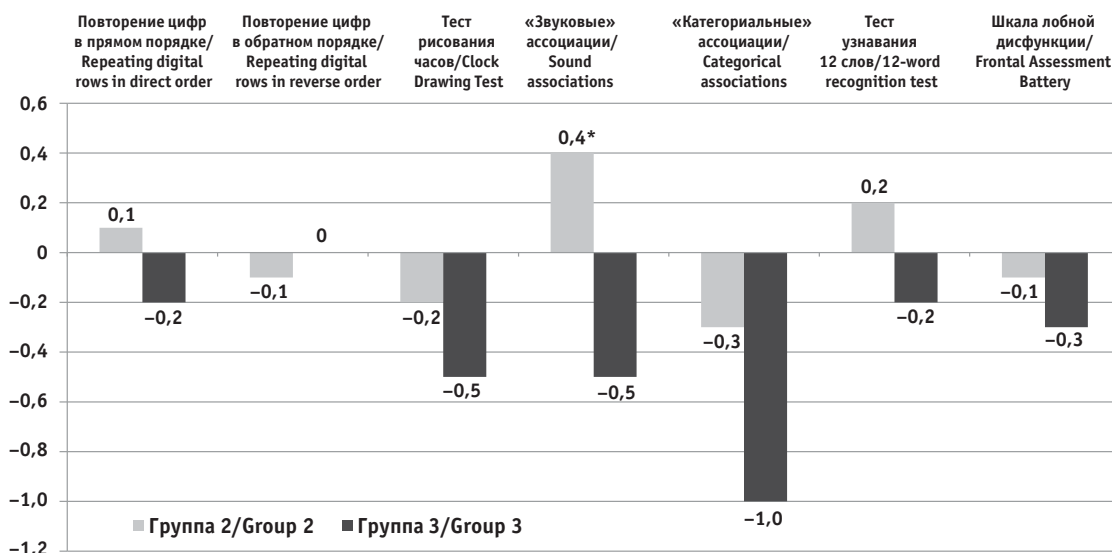
Сравнительный анализ динамики когнитивного функционирования через один год катamnестического наблюдения по сравнению с показателями когнитивного функционирования группы контроля показал статистически значимое улучшение во всех тестах у пациентов 1-й группы и статистически достоверное ухудшение по всем тестам в группе контроля (рис. 3).

**А/А**



\* — различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ); \* — differences are significant ( $p < 0,05$ )

**Б/В**



\* — различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ); \* — differences are significant ( $p < 0,05$ )

**Рис. 2.** Сравнение динамики показателей когнитивного функционирования (по разности оценок между 0-м и 90-м днем наблюдения) во 2-й и 3-й группе

**Fig. 2.** Comparison of the dynamics of cognitive functioning indicators (by the difference in scores between day 0 and day 90 of observation) in groups 2 and 3

**Таблица 4.** Динамика среднегрупповых показателей когнитивного функционирования (по шкалам и тестам) через год исследования

**Table 4.** Dynamics of average group indicators of cognitive functioning (according to scales and tests) after a year of study

| Шкалы и тесты/Scales and tests                              | Группа 1/Group 1 |                  |   | Группа 2/Group 2 |                  |   | Группа 3/Group 3 |                  |   |
|---|------------------|------------------|---|------------------|------------------|---|------------------|------------------|---|
|   | День 0/<br>Day 0 | 1 год/<br>1 year | p | День 0/<br>Day 0 | 1 год/<br>1 year | p | День 0/<br>Day 0 | 1 год/<br>1 year | p |
|   | M ± SD           | M ± SD           |   | M ± SD           | M ± SD           |   | M ± SD           | M ± SD           |   |
| MMSE  | 28,3 ± 1,4       | 29,0 ± 1,4       | * | 27,5 ± 1,7       | 27,0 ± 2,8       | – | 27,9 ± 1,6       | 26,4 ± 3,1       | * |
| MoCA  | 26,1 ± 1,3       | 27,2 ± 1,6       | * | 26,0 ± 1,6       | 26,0 ± 2,9       | – | 25,8 ± 2,1       | 24,1 ± 2,8       | * |
| Тест запоминания 10 слов/Memorizing 10 words test           | 7,2 ± 1,2        | 7,9 ± 1,8        | * | 7,2 ± 1,1        | 7,1 ± 1,4        | – | 6,9 ± 1,2        | 5,8 ± 1,8        | * |
| Тест рисования часов/Clock Drawing Test                     | 9,4 ± 1,1        | 9,5 ± 1,1        | – | 9,0 ± 1,4        | 8,6 ± 1,6        | – | 9,0 ± 1,1        | 8,1 ± 1,7        | * |
| Тест запоминания 5 фигур/Memorizing 5 geometric shapes test | 4,4 ± 0,7        | 4,6 ± 0,9        | – | 4,5 ± 0,7        | 4,5 ± 0,8        | – | 4,4 ± 0,8        | 3,4 ± 1,9        | * |

Примечание: \* — статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) выделены полужирным.  
 Note: \* — significant ( $p < 0.05$ ) differences are in bold.

Во 2-й группе, несмотря на незначительное снижение показателей по сравнению с исходным уровнем когнитивного функционирования, также были выявлены значимые различия по сравнению с группой контроля по всем тестам, кроме теста рисования часов (рис. 4).

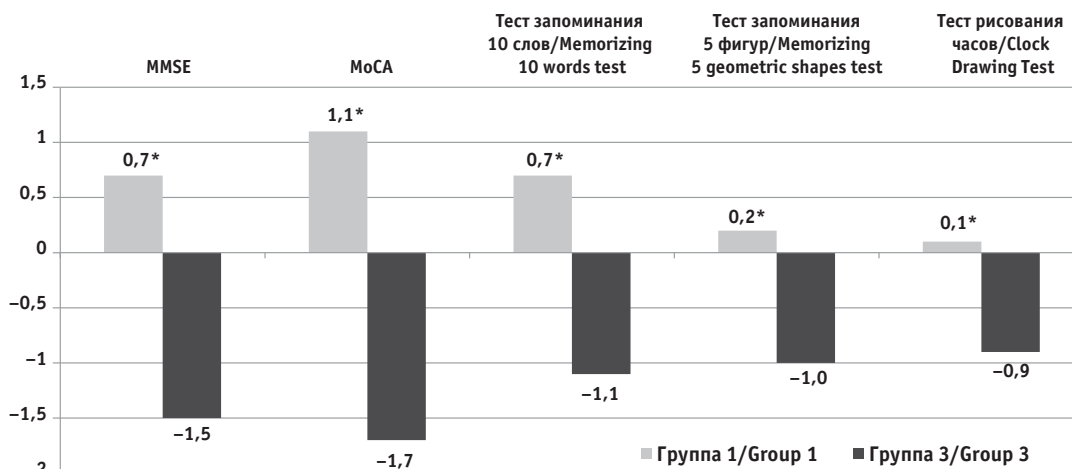
Оценка общего клинического впечатления (в соответствии со шкалой CGI-I) через год катамнестического наблюдения показала, что умеренное улучшение когнитивных функций наблюдалось лишь у пациентов 1-й группы в 26% наблюдений, минимальное улучшение также преобладало среди пациентов 1-й группы (56%), у пациентов 2-й группы их доля составила 28%, а у пациентов 3-й группы лишь 4% (табл. 5).

Пациенты, состояние которых через год наблюдения осталось без изменений, чаще встречались среди пациентов 2-й и 3-й групп (44 и 38% соответственно), среди пациентов 1-й группы их доля составила 12%.

Наибольшее количество пациентов с минимальным ухудшением было выявлено среди пациентов 3-й группы (38%), среди пациентов 2-й и 1-й группы их доля составила 18 и 2% соответственно. Аналогичная тенденция наблюдалась и у пациентов с умеренным ухудшением, их доля среди пациентов 3-й, 2-й и 1-й группы составила 20, 10 и 4% соответственно. Пациенты с выраженным ухудшением наблюдались лишь в 3-й группе (4%), у этих пациентов через год наблюдения был поставлен диагноз деменции, обусловленной БА (рис. 5).

**ОБСУЖДЕНИЕ**

Необходимость нового подхода к концепции превентивной терапии деменции, обусловленной нейродегенеративным процессом альцгеймеровского типа, обсуждается на протяжении нескольких последних



\* — различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ); \* — differences are significant ( $p < 0,05$ )

**Рис. 3.** Сравнение динамики показателей когнитивного функционирования (по разности оценок между 0-м днем и через год наблюдения) в 1-й и 3-й группе

**Fig. 3.** Comparison of the dynamics of cognitive functioning indicators (according to the difference in scores between 0 days and after a year of observation) in groups 1 and 3

**Таблица 5.** Изменение состояния когнитивного статуса через год наблюдения по субшкале Улучшение Шкалы общего клинического впечатления (CGI-I)

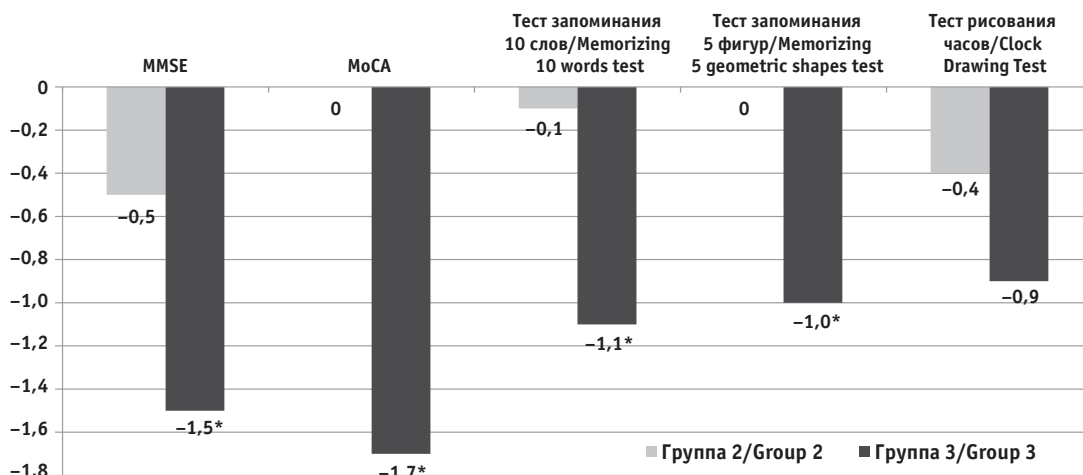
**Table 5.** Change of cognitive status compared the initial state on the scale of Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I) after a year of observation

| Шкала общего клинического впечатления/<br>Clinical Global Impression Scale | Группа 1/Group 1 |       | Группа 2/Group 2 |       | Группа 3/Group 3 |       |
|--|------------------|-------|------------------|-------|------------------|-------|
|  | <i>n</i>         | %     | <i>n</i>         | %     | <i>n</i>         | %     |
|  | 50               | 100,0 | 50               | 100,0 | 50               | 100,0 |
| Выраженное улучшение/Very much improved                                    | –                | –     | –                | –     | –                | –     |
| Умеренное улучшение/Much improved  | 13               | 26,0  | –                | –     | –                | –     |
| Минимальное улучшение/Minimally improved                                   | 28               | 56,0  | 14               | 28,0  | 2                | 4,0   |
| Отсутствие изменений/No change   | 6                | 12,0  | 22               | 44,0  | 19               | 38,0  |
| Минимальное ухудшение/Minimally worse                                      | 1                | 5,0   | 9                | 18,0  | 19               | 38,0  |
| Умеренное ухудшение/Much worse   | 2                | 4,0   | 5                | 10,0  | 8                | 16,0  |
| Выраженное ухудшение/Very much worse                                       | –                | –     | –                | –     | 2                | 4,0   |

десятилетий. Многочисленные попытки поиска новых терапевтических средств, предотвращающих развитие БА, к сожалению, не оказались эффективными. Они были направлены на разные терапевтические цели — исследовались в качестве средств превентивной терапии ингибиторы ацетилхолинэстеразы, антиоксиданты, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), кардиотропные препараты, статины, эстрогены, витамины и др., однако ни в одном из исследований не был доказан превентивный эффект. Только в 2021 г. был зарегистрирован препарат с антиамилоидным механизмом действия — адуканумаб — для лиц с МКС и мягкой деменцией при БА, однако большого опыта его клинического применения пока нет. В последнее время все большее внимания исследователей направлено на усиление эндогенной системы защиты и восстановление мозга с помощью средств с мультимодальной (нейропротективной, нейрометаболической и нейротрофической) активностью. К этой группе

препаратов с мультимодальной активностью относят холина альфосцерат.

Во многих экспериментальных исследованиях была доказана психофизиологическая роль ацетилхолина в обеспечении когнитивного функционирования, которая заключалась в сохранении устойчивой холинергической нейротрансмиссии [7, 8]. Доказано, что ацетилхолинергическая недостаточность приводит к повышенной отвлекаемости и быстрой утрате полученной информации. В доклинических исследованиях показано, что ХА противодействует биохимическому и функциональному дефициту холинергической системы, подвергшейся влиянию ишемии. К другим механизмам его действия относится анаболический эффект, проявляющийся в стимуляции мембранного и глицеролипидного синтеза вследствие образования фосфолипидов мембран. В экспериментах на животных показано, что введение ХА предупреждает индуцированный холинергический дефицит и следующее



\* — различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ); \* — differences are significant ( $p < 0,05$ )

**Рис. 4.** Сравнение динамики показателей когнитивного функционирования (по разности оценок между 0-м днем и через год наблюдения) во 2-й и 3-й группе.

**Fig. 4.** Comparison of the dynamics of cognitive functioning indicators (according to the difference in grades between day 0 and after a year of observation) in groups 2 and 3

за ним развитие когнитивного дефицита на экспериментальных моделях. ХА облегчает процессы обучения и запоминания за счет увеличения синтеза и высвобождения ацетилхолина в мозговых структурах [9, 10].

В большинстве работ были отмечены эффективность и дозозависимость терапевтического воздействия ХА. Разнообразные механизмы ХА позволяют рассматривать его как препарат, показанный для терапии когнитивных расстройств, придавая ему статус универсального ноотропного соединения. В мировой научной литературе приведены обзоры 13 клинических исследований, в которые были включены 4054 пациента. В проведенных исследованиях преимущественно оценивали применение ХА при различных формах деменции (БА, сосудистая деменция), а также при острых цереброваскулярных заболеваниях (транзиторная ишемическая атака и инсульт) [12–14]. В ходе исследований было показано, что введение ХА значительно улучшало клиническое состояние пациентов, в особенности ХА влиял на коррекцию когнитивных нарушений (память, внимание). Наиболее крупное многоцентровое наблюдательное открытое исследование эффективности ХА у пациентов с ишемическим инсультом (без плацебо-контроля) осуществлено в Италии с участием 2058 пациентов [13]. Результаты этих исследований свидетельствуют о том, что данный препарат может способствовать функциональному восстановлению пациентов с церебральным инсультом, так как был отмечен значимый эффект, который состоял в активизирующем влиянии ХА.

В исследовании ASCOMALVA было изучено влияние комбинации ингибиторов ацетилхолинэстеразы и ХА на когнитивные расстройства при БА, сочетающейся с цереброваскулярным заболеванием. В исследовании принимали участие 300 пациентов, которые в течение 12 мес. получали комбинированную терапию (донепезил и холина альфосцерат) или монотерапию (донепезил). В ходе исследования было установлено, что комбинированная терапия донепезила и ХА имеет преимущества перед приемом донепезила в качестве монотерапии [15].

В отечественной литературе описаны исследования, изучающие влияние ХА на когнитивное функционирование пациентов с деменцией при болезни Альцгеймера, смешанной деменции и сосудистой деменции, показавшие его эффективность и безопасность в составе комплексной терапии [16].

Клиническая эффективность и безопасность применения ХА в лечении додементных когнитивных нарушений у пациентов в геронтологической практике были отмечены в работах отечественных ученых. В отделении по изучению БА ФГБНУ НЦПЗ было выполнено исследование по изучению эффектов ХА у 20 пациентов в возрасте от 51 года до 82 лет (средний возраст  $70,3 \pm 9,1$  года) [17]. Состояние пациентов соответствовало критериям диагностики синдрома аМКС. Пациентам назначали ХА в дозе 400 мг три раза в день. Продолжительность курса терапии составляла 90 дней.

При анализе пролонгированного действия ХА (через 3 мес. после окончания курса терапии) было выявлено статистически значимое улучшение показателей когнитивного функционирования. Помимо изучения влияния ХА на когнитивное функционирование пациентов с аМКС, в ФГБНУ НЦПЗ было проведено исследование, определяющее влияние этого препарата на изменение содержания фосфатидилхолина, сфингомиелина и активности гена сфингомиелиназы в крови пациентов, принимавших пероральный курс ХА в дозе 1200 мг/сут в течение 90 дней. В результате проведенного исследования были выявлены резкое повышение уровня фосфатидилхолина в плазме крови и увеличение экспрессии гена кислой сфингомиелиназы после лечения ХА [18].

В отечественной литературе описаны результаты исследований применения ХА у пациентов с умеренным когнитивным снижением сосудистого генеза. В исследование были включены 46 пациентов, которые принимали ХА по 4 мл внутримышечно, ежедневно; курс терапии составил 15 инъекций. По данным психометрической оценки на момент окончания курса терапии положительная динамика отмечалась у 76,1% пациентов [19].

В настоящем исследовании впервые проведена сравнительная оценка эффективности назначения этого препарата при аМКС в разных лекарственных формах (для внутривенного и перорального применения) в сопоставимых группах.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что курсовая терапия ХА оказывает положительное воздействие на когнитивный статус пациентов с аМКС. Наибольшая эффективность отмечалась среди пациентов, получавших инфузионный курс терапии. Показатели улучшения состояния в этой группе подтверждались результатами оценки когнитивного статуса в большинстве тестов. Во 2-й группе пациентов с аМКС, принимавших ХА внутрь, было отмечено улучшение показателей когнитивного функционирования в семи тестах, однако изменения по всем проведенным тестам и шкалам во 2-й группе не имели статистически значимых различий с исходным уровнем. В 3-й группе пациентов с аМКС, не получавших медикаментозной терапии, через 90 дней наблюдалось статистически значимое снижение показателей когнитивного функционирования.

Эта тенденция сохранялась и при оценке когнитивного статуса через год катamnестического наблюдения за пациентами исследованных групп. Наилучшие показатели когнитивного функционирования были выявлены у пациентов 1-й группы. У них сохранялись показатели улучшения когнитивного статуса по сравнению с исходным уровнем в 41% случаев (оценка по CGI-I 2 и 3). У пациентов 2-й и 3-й группы улучшение когнитивного статуса отмечалось лишь в 28 и 2% соответственно. Наихудшие показатели оценки

когнитивного функционирования были выявлены в группе контроля (3-я группа). В этой группе ухудшение когнитивных функций отмечено у 58% пациентов (оценка по CGI-I 4, 5 и 6), а через год катамнестического наблюдения два пациента из этой группы уже имели диагноз БА.

Таким образом, курсовую терапию ХА, особенно в виде инфузионного курса лечения, можно предположительно рассматривать в качестве возможной модели превентивной терапии деменции, направленной на предупреждение прогрессирования когнитивного дефицита и развития деменции у лиц с высоким риском развития БА, а именно с синдромом МКС амнестического типа.

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

- Bickel H, Mösch E, Seigerschmidt E, Siemen M, Förstl H. Prevalence and Persistence of Mild Cognitive Impairment among Elderly Patients in General Hospitals. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006;21(4):242–250. doi: [10.1159/000091397](https://doi.org/10.1159/000091397)
- Dubois P, Albert M. Amnestic MCI or prodromal Alzheimer's disease. *Lancet Neurology*. 2004;3(4):246–248. doi: [10.1016/S1474-4422\(04\)00710-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(04)00710-0)
- Bartus RT, Dean RL, Beer B, Lippa AS. The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science*. 1982;217(4558):408–414. doi: [10.1126/science.7046051](https://doi.org/10.1126/science.7046051)
- Wecker L, Schmidt DE. Central cholinergic function: Relationship to choline administration. *Life Science*. 1979;25(4):375–383. doi: [10.1016/0024-3205\(79\)90269-8](https://doi.org/10.1016/0024-3205(79)90269-8)
- Bronzetti E, Collier WL, Felici L, Zaccheo D, Amenta F. Long-term choline alfoscerate treatment counteracts age-dependent structural changes in the rat hippocampus. *Drug Develop Res*. 1992;26(4):449–459. doi: [10.1002/ddr.430260408](https://doi.org/10.1002/ddr.430260408)
- Amenta F, Ferrante F, Vega JA, Zaccheo D. Long term choline alfoscerate treatment counters age-dependent microanatomical changes in rat brain. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1994;18(5):915–924. doi: [10.1016/0278-5846\(94\)90107-4](https://doi.org/10.1016/0278-5846(94)90107-4) PMID: 7972861
- Catanesi M, D'Angelo M, Antonosante A, Castelli V, Alfonsetti M, Benedetti E, Desideri G, Ferri C, Cimini F. Neuroprotective potential of choline alfoscerate against  $\beta$ -amyloid injury: Involvement of neurotrophic signals. *Cell Biol Int*. 2020;44(8):1734–1744. doi: [10.1002/cbin.11369](https://doi.org/10.1002/cbin.11369)
- Tayebati SK, Amenta F. Choline-containing phospholipids: relevance to brain functional pathways. *Clin Chem Lab Med*. 2013;51(3):513–521. doi: [10.1515/cclm-2012-0559](https://doi.org/10.1515/cclm-2012-0559) PMID: 23314552.
- Amenta F, Tayebati SK, Vitali D, Tullio MA. Association with the cholinergic precursor choline alfoscerate and the cholinesterase inhibitor rivastigmine: an approach for enhancing cholinergic neurotransmission. *Mech Ageing Dev*. 2006;127(2):173–179. doi: [10.1016/j.mad.2005.09.017](https://doi.org/10.1016/j.mad.2005.09.017)
- Colucci L, Bosco M, Ziello AR, Rea R, Amenta F. Effectiveness of nootropic drugs with cholinergic activity in treatment of cognitive deficit: a review. *J Exp Pharmacol*. 2012;4:163–172. doi: [10.2147/JEP.S35326](https://doi.org/10.2147/JEP.S35326) PMID: 27186129; PMCID: PMC4863555.
- Scapicchio PL. Revisiting Choline Alfoscerate Profile: A New, Perspective, Role in Dementia? *Int J Neurosci*. 2013;123(7):444–449. doi: [10.3109/00207454.2013.765870](https://doi.org/10.3109/00207454.2013.765870) Epub 2013 Feb 19. Pmid: 23387341.
- Fioravanti M, Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;2:CD000269. doi: [10.1002/14651858.CD000269.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD000269.pub3)
- Parnetti L, Amenta F, Gallai V. Choline alfoscerate in cognitive decline and in acute cerebrovascular disease: an analysis of published clinical data. *Mech Ageing Dev*. 2001;122(16):2041–2055. doi: [10.1016/S0047-6374\(01\)00312-8](https://doi.org/10.1016/S0047-6374(01)00312-8) PMID: 11589921.
- Одинак ММ, Вознюк ИА, Пирадов МА, Румянцева СА, Кузнецов АН, Янишевский СН. Многоцентровое (пилотное) исследование эффективности Глиатилина при остром ишемическом инсульте. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2010;4(1):20–29. Odnak MM, Voznjuk IA, Piradov MA, Rumjanceva SA, Kuznecov AN, Janishevskij SN. Mnogocentrovoe (pilotnoe) issledovanie jeffektivnosti Gliatilina pri ostrom ishemicheskom insul'te. *Annaly klinicheskoy i jeksperimental'noj neurologii*. 2010;4(1):20–29. (In Russ.).
- Amenta F, Carotenuto A, Fasanaro AM, Rea R, Traini E. The ASCOMALVA trial: association between the cholinesterase inhibitor donepezil and the cholinergic precursor choline alfoscerate in Alzheimer's disease with cerebrovascular injury: interim results. *J Neurol Sci*. 2012;322(1–2):96–101. doi: [10.1016/j.jns.2012.07.003](https://doi.org/10.1016/j.jns.2012.07.003) Epub 2012 Sep 7. PMID: 22959283.
- Михайлова НМ. Применение Глиатилина в стационарном лечении больных деменцией позднего возраста. *Психиатрия*. 2016;(1):47–63. Mikhaylova NM. The use of Gliatilin in the treatment of in-patients with old age dementia: observational study. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2016;(1):47–63. (In Russ.).
- Гаврилова СИ, Колыхалов ИВ, Пономарёва ЕВ, Фёдорова ЯБ, Селезнёва НД. Клиническая эффективность и безопасность применения холина альфосцерата в лечении додементных когнитивных нарушений в позднем возрасте. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2018;118(5):45–53. doi: [10.17116/jnevro20181185145](https://doi.org/10.17116/jnevro20181185145) Gavrilova SI, Kolykhalov IV, Ponomareva EV, Fedorova IaB, Selezneva ND. Clinical efficacy and safety of

choline alfoscerate in the treatment of late-onset cognitive impairment. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry/Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018;118(5):45–53. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro20181185145](https://doi.org/10.17116/jnevro20181185145)

18. Гаврилова СИ, Алесенко АВ, Колыхалов ИВ, Фёдорова ЯБ, Селезнёва НД, Пономарёва ЕВ, Гурьянова СВ, Гутнер УА, Шупик МА. Клинико-биологические эффекты Церетона при лечении синдрома мягкого когнитивного снижения амнестического типа. *Психиатрия*. 2017;73(1):5–15. Gavrilova SI, Alesenko AV, Kolykhalov IV, Fedorova YaB, Selezneva ND, Ponomareva EV, Guryanova SV, Gutner UA, Shupik MA. Clinical and

biological effects of Cereton in the treatment of amnestic mild cognitive impairment. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2017;73(1):5–15. (In Russ.).

19. Батышева ТН, Нестерова ОС, Отческая ОВ, Хозова АА, Зайцев КС, Камчатнов ПР, Бойко АН. Применение Церетона у больных с умеренными когнитивными нарушениями сосудистого генеза. *Трудный пациент*. 2009;4–5:10–12. Batysheva TN, Nesterova OS, Otcheskaya OV, Hozova AA, Zajcev KS, Kamchatnov PR, Bojko AN. Primenenie Ceretona u bol'nyh s umerennymi kognitivnymi narusheniyami sosudistogo geneza. *Trudnyj pacient*. 2009;4–5:10–12. (In Russ.).

#### **Сведения об авторе**

Елена Валерьевна Пономарева, кандидат медицинских наук, отдел гериатрической психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2835-5706>  
elena-pon@hotmail.com

#### **Information about the author**

Elena V. Ponomareva, Candidate of Medical Sciences, Geriatric Psychiatry Department, Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2835-5706>  
elena-pon@hotmail.com

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.  
The author declares about no conflict of interests.

Дата поступления 29.08.2022  
Received 29.08.2022

Дата рецензии 08.10.2022  
Revised 08.10.2022

Дата принятия 13.12.2022  
Accepted for publication 13.12.2022



## Роль гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси в развитии депрессивного расстройства и формировании терапевтической резистентности

Ольга Александровна Юнилайнен<sup>1</sup>, Елена Георгиевна Старостина<sup>2</sup>, Игорь Валентинович Олейчик<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

<sup>2</sup>ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Ольга Александровна Юнилайнен, [olga84J@yandex.ru](mailto:olga84J@yandex.ru)

### Резюме

**Обоснование:** в патогенезе депрессивного расстройства важную роль играет изменение работы гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) оси. Особенности функционирования ГГН-оси определяются как биологическими факторами, так и психологическими обстоятельствами, что в совокупности может увеличивать риск развития депрессии в дальнейшем.

**Цель:** проанализировать современные научные публикации о патофизиологических механизмах депрессивного расстройства, связанных с нарушением работы ГГН-оси, причинно-следственной связи гиперкортицизма и депрессии, роли гиперкортицизма в формировании клинической симптоматики и его влиянии на течение депрессивного состояния. **Материал и методы:** по ключевым словам «гиперкортицизм», «депрессивное расстройство», «кортизол», «терапевтически резистентная депрессия», «синдром Кушинга», «болезнь Кушинга» проведен поиск публикаций в базах Medline/PubMed, Scopus, Web of Science, РИНЦ и других источниках. **Заключение:** исследователями отмечается высокая коморбидность патологии ГГН-оси и депрессии, причем это касается как эндокринных заболеваний с повышением секреции кортизола, так и с ее снижением. Гиперкортицизм вследствие синдрома или болезни Кушинга часто сопровождается стойкими, необратимыми психическими нарушениями, в особенности тревожными и депрессивными расстройствами, которые сохраняются даже после нормализации уровня кортизола. Для пациентов с депрессией характерно стойкое повышение секреции кортизола и отсутствие его подавления в ходе малой пробы с дексаметазоном (МПД), однако в ряде случаев имеет место, наоборот, снижение секреции кортизола. В литературе описаны возможные механизмы развития гиперкортицизма. Наряду с гиперкортицизмом у пациентов с депрессией продемонстрировано повышение уровня адренокортикотропного гормона (АКТГ) и ослабление секреции АКТГ в ответ на введение экзогенного кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ), что косвенно указывает на гиперсекрецию КРГ. Гиперкортицизм способствует утяжелению и трансформации депрессивных симптомов. Дисфункция ГГН-оси играет важную роль в формировании терапевтической резистентности у пациентов, страдающих депрессивным расстройством. Дальнейшее изучение особенностей функционирования ГГН-оси при депрессии необходимо для уточнения патогенетических механизмов заболевания и разработки новых методов терапии.

**Ключевые слова:** депрессивное расстройство, гиперкортицизм, синдром Кушинга, болезнь Кушинга, антидепрессанты, терапевтически резистентная депрессия, кортизол

**Для цитирования:** Юнилайнен О.А., Старостина Е.Г., Олейчик И.В. Роль гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси в развитии депрессивного расстройства и формировании терапевтической резистентности. *Психиатрия*. 2023;21(1):73–90. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-1-73-90>

### REVIEW

UDC 616.895.4; 616.453

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-1-73-90>

## Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis in Depressive Disorders and Treatment Resistance

Olga A. Yunilaynen<sup>1</sup>, Elena G. Starostina<sup>2</sup>, Igor V. Oleichik<sup>1</sup>

<sup>1</sup>FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

<sup>2</sup>M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

Corresponding author: Olga A. Yunilaynen, [olga84J@yandex.ru](mailto:olga84J@yandex.ru)

### Summary

**Background:** hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis plays an important role in the pathogenesis of depression. Patterns of HPA functioning depend on both biologic factors and psychological background, which, taken together, may increase the risk of depression later on. **Objective:** to analyze scientific publications on pathophysiology of depression, linked to HPA disruption, assess causal relationship between hypercorticism and depression, role of hypercorticism in clinical symptoms and course of depressive

disorder. **Material and methods:** according to the key words “hypercorticism”, “depression disorder”, “cortisol”, “treatment resistant depression”, “Cushing’s syndrome”, “Cushing’s disease”, a search was conducted for publications in databases Medline/PubMed, Scopus, Web of Science, RSCI and other resources. **Conclusion:** there is a high comorbidity between depressive disorders and HPA axis abnormalities, including endocrine disorders with both increased and decreased cortisol secretion. Hypercorticism related to Cushing’s disease or Cushing’s syndrome is often associated with irreversible mental disorders, especially anxiety and depressive disorders, which persist after normalization of cortisol levels. Depressive patients are characterized by persistently elevated cortisol levels and their non-suppression in the 1 mg dexamethasone suppression test (DST); however, sometimes they have reduced cortisol secretion. The possible pathophysiology mechanisms of hypercorticism are discussed. Beside hypercorticism, increased level of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and decreased secretion of ACTH after CRH stimulation are demonstrated. It has been demonstrated that elevation of cortisol levels may precede the development of depression and as such can be used as marker of increased depression risk. Hypercorticism in patients with depression may promote its increased severity and transformation of depressive symptoms. Persistent hypercorticism and non-suppression of cortisol in DST are predictors of poor outcomes. HPA dysfunction seems to play an essential role in involvement of treatment resistant depression. There is data on the efficacy of drugs modifying HPA activity for amelioration of affective disorders and psychotic symptoms in patients with depression. Further research into HPA functioning in patients with depression are needed to clarify pathogenetic mechanisms and development of newer treatment approaches to depression.

**Keywords:** depression disorder, hypercorticism, Cushing’s syndrome, Cushing’s disease, antidepressants, treatment resistant depression, cortisol

**For citation:** Yunilaynen O.A., Starostina E.G., Oleichik I.V. Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis in Depressive Disorders and Treatment Resistance. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2023;21(1):73–90. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-1-73-90>

## ВВЕДЕНИЕ

Депрессивные расстройства по-прежнему остаются одной из самых актуальных проблем психиатрии и медицины в целом, что обусловлено их высокой распространенностью и крайне негативными медицинскими и социальными последствиями [1]. Общеизвестно, что в основе их патогенеза лежат не только психологические, но и нейробиологические факторы. В настоящее время доказано, что патогенез депрессии имеет сложный характер и включает активацию аутоиммунных реакций, процессов хронического воспаления, нарушение синтеза нейротрофических мозговых факторов с последующим изменением нейропластичности и усилением нейродегенерации [2]. Наряду с этим нередко выявляются функциональные нарушения со стороны гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) оси и регуляции синтеза кортизола, что чаще проявляется стойким, лабораторно обнаруживаемым, реже — клинически манифестным гиперкортицизмом. Несмотря на достаточно длительное изучение данной проблемы (первые публикации появились в 1960-е гг.), остается множество нерешенных вопросов относительно характера нарушений работы ГГН-оси при разных вариантах депрессии, причинно-следственной связи этих состояний, влияния эндокринных нарушений на клинические проявления, течения и прогноза депрессивного расстройства.

Некоторые исследователи придерживаются мнения, что повышение синтеза кортизола у пациентов с депрессией имеет вторичный характер и развивается в ответ на изменение нейромедиаторного обмена [3]. При этом, раз возникнув, стойкий гиперкортицизм, возможно, влияет на проявления и характер течения депрессивного расстройства, а также способствует нарастанию тяжести симптоматики и формированию в ряде случаев резистентности к лечению [4]. Наряду с этим другие авторы считают, что у пациентов

с депрессией имеет место исходное изменение секреции кортизола, обусловленное генетическими особенностями [5], влиянием перенесенных в детстве психических травм на работу ГГН-оси, что может являться одним из важных патогенетических аспектов развития депрессивного состояния.

**Цель обзора** — проанализировать в современных научных публикациях патофизиологические механизмы депрессивного расстройства, связанные с нарушением работы ГГН-оси, оценить причинно-следственную связь гиперкортицизма и депрессии, роль гиперкортицизма в формировании клинической симптоматики и его влияние на течение депрессивного состояния.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОД

Выполнен поиск публикаций по ключевым словам «гиперкортицизм», «депрессивное расстройство», «кортизол», «терапевтически резистентная депрессия», «синдром Кушинга», «болезнь Кушинга» в базах Medline/PubMed, Scopus, Web of Science, РИНЦ и других источниках.

### Психические расстройства, коморбидные заболевания ГГН-оси

Для уточнения характера взаимосвязи депрессивного расстройства и нарушения работы ГГН-оси важно оценить распространенность и характер психических нарушений у пациентов с первичной эндокринной патологией. Большая распространенность психических расстройств у пациентов с синдромом гиперкортицизма различного генеза хорошо известна: симптомы депрессии отмечаются примерно у 70% больных, проявления генерализованного тревожного расстройства — у 80% и более [6], когнитивные нарушения — до 70% [7], что значительно превышает популяционные показатели. Согласно другим данным, у 51,5% больных с гиперкортицизмом различного генеза отмечается атипичная депрессия — состояние, которое проявляется

выраженной реактивностью настроения, гиперсомнией, гиперфагией, увеличением массы тела, ощущением тяжести в конечностях и повышенной утомляемостью; причем значимым предиктором развития психического расстройства является продолжительность гиперкортизолемии, но не ее тяжесть [8]. Интересно, что при повторном обследовании той же группы больных через год после успешного лечения гиперкортицизма, психические расстройства встречались всего у 24,1%, но атипичная депрессия оставалась ведущим диагнозом [9]. У большинства пациентов с синдромом или болезнью Кушинга гипофизарной этиологии отмечается снижение секреции КРГ ввиду подавления активности гипоталамических и супрагипоталамических центров избытком кортизола, продуцируемого надпочечниками. Частая встречаемость атипичной депрессии в данной работе, по мнению авторов, обусловлена снижением секреции КРГ. Несколько отличаются результаты, полученные при обследовании 30 больных (27 с кортикотропиномой и 3 с кортизол-продуцирующей аденомой надпочечников): у 80% была диагностирована депрессия, при этом у 67% из них — меланхолический тип [10]. Меланхолический тип депрессии встречался и у 75% из 35 пациентов с синдромом гиперкортицизма различного генеза и характеризовался витальными симптомами (расстройства сна, аппетита и полового влечения), высокой частотой дисфорических и когнитивных нарушений при отсутствии или слабой выраженности психомоторной заторможенности [11]. В другом исследовании среди 66 больных с кортикотропиномами были описаны преимущественно биполярные аффективные расстройства, которые встречались у 59,1% больных [12].

Для уточнения общих патогенетических механизмов развития первичной эндокринной патологии (болезни или синдрома Кушинга) и гиперкортицизма, ассоциированного с депрессивным расстройством, важно изучить распространенность психических расстройств, предшествовавших эндокринному заболеванию, однако такие публикации единичны. Так, у 18 из 20 пациентов с кортикотропиномой психические нарушения (у большинства из них депрессивное расстройство) предшествовали первым соматическим симптомам гиперкортицизма или появлялись одновременно с ними [13]. Однако в более крупном исследовании с ретроспективным анализом только у 12% из 209 пациентов с гиперкортицизмом различного генеза депрессивные расстройства предшествовали развитию эндокринной патологии, но, по мере развития и выявления гиперкортицизма, депрессивные состояния обнаружили еще у 57% больных. Психические расстройства не различались в группе пациентов с кортикотропиномой гипофиза и гиперкортицизмом другого генеза ни по структуре, ни по степени тяжести клинических проявлений [14].

Ранее считалось, что успешное лечение синдрома Кушинга сопровождается полным исчезновением психических нарушений [15]. Однако последние

исследования продемонстрировали, что 41–85% пациентов, находящихся в стадии стойкой ремиссии гиперкортицизма, отмечают повышенную утомляемость, частые явления апатии, раздражительности и тревоги. Эти результаты были получены при сравнении трех групп: 51 пациента в ремиссии болезни Кушинга (11 лет наблюдения), 55 больных с гормонально-неактивной микроаденомой гипофиза и 51 здорового участника [16]. У больных с синдромом гиперкортицизма в анамнезе отмечались значимо худшие показатели памяти и исполнительных функций, чем у здоровых лиц и пациентов с гормонально-неактивными аденомами гипофиза, при этом пациенты с кортикотропиномами гипофиза и с кортизол-продуцирующими аденомами надпочечников демонстрировали сходные результаты [17]. Предполагают, что когнитивные нарушения и морфологические изменения гиппокампа у пациентов с гиперкортицизмом различного генеза связаны с предшествующим воздействием избытка кортизола на структуры центральной нервной системы (ЦНС) и, по-видимому, определяются продолжительностью и выраженностью гиперкортизолемии [18].

Большая распространенность депрессий при синдроме гиперкортицизма различного генеза, возможно, обусловлена прямым влиянием глюкокортикоидов на аффективное состояние, которое реализуется главным образом за счет сложного взаимодействия с нейромедиаторными системами [19]. Кортикостероиды регулируют чувствительность серотониновой системы в структурах ЦНС [20], а также влияют на возбудимость головного мозга, процессы синаптической передачи путем прямого взаимодействия с мембранными рецепторами [21]. Кроме того, кортикостероиды влияют на ЦНС, воздействуя на геном, а также вызывая морфологические изменения нейронов различных областей ЦНС. Так, у лабораторных животных повышенный уровень кортизола напрямую повреждает структуры головного мозга и усиливает нейротоксические процессы. Стойкий гиперкортицизм, предположительно, приводит к морфологическим изменениям, в частности к атрофии нейронов определенных зон гиппокампа — структур головного мозга с высокой плотностью рецепторов к глюкокортикоидам [22]. Помимо гиппокампа гиперкортицизм, возможно, приводит к уменьшению объема префронтальной коры и амигдалы [23].

Хроническая надпочечниковая недостаточность также характеризуется большой распространенностью депрессий, однако этот вопрос менее изучен, чем в случае гиперкортицизма. Первичная надпочечниковая недостаточность увеличивает риск развития депрессии в 2,4 раза, а вторичная — в 2,6 раза, несмотря на заместительную терапию [24]. При изучении анамнеза 216 пациентов с первичной и вторичной надпочечниковой недостаточностью обнаружено, что у 68% больных эндокринная патология не была выявлена на ранних этапах заболевания, у 41% из них была диагностирована депрессия [25]. Психопатологическое описание депрессивного синдрома, ассоциированного

с надпочечниковой недостаточностью, в литературе отсутствует; отмечается только, что жалобы имеют неспецифический характер и заключаются главным образом в повышенной утомляемости, общей слабости, апатии и заторможенности, однако эти жалобы в значительной степени совпадают с симптомами самой надпочечниковой недостаточности.

Таким образом, по данным литературы, выявляется высокая коморбидность патологии ГН-оси и депрессивного расстройства, причем это касается как заболеваний с повышением секреции кортизола, так и с ее снижением. Можно предполагать, что психопатологические характеристики депрессии, ассоциированной с гиперкортицизмом, будут отличаться от депрессии при надпочечниковой недостаточности, однако сведения по этому вопросу в настоящее время отсутствуют.

### **Дифференциальная диагностика гиперкортицизма, ассоциированного с депрессивным расстройством, и синдрома Кушинга**

Учитывая большую распространенность депрессий у пациентов с синдромом или болезнью Кушинга, для врачей-психиатров, так же как для эндокринологов, актуальным вопросом является дифференциальная диагностика между первичной эндокринной патологией и гиперкортизолемией, ассоциированной с депрессивным расстройством. Так называемый функциональный гиперкортицизм, или псевдокушингоид, — повышение уровня кортизола и/или отсутствие его снижения в малой пробе с дексаметазоном (МПД) в отсутствие синдрома или болезни Кушинга — встречается примерно у 40–50% больных депрессивным расстройством. Функциональный гиперкортицизм нередко встречается и при других психических и соматических заболеваниях: нервной анорексии, генерализованном тревожном расстройстве, алкоголизме, экзогенно-конституциональном ожирении, синдроме поликистозных яичников, сахарном диабете, терминальной стадии почечной недостаточности [26]. В отечественной литературе данной тематике уделяется недостаточно внимания, в большинстве статей функциональный гиперкортицизм упоминается только в рамках классификации состояний, сопровождающихся повышением уровня кортизола [27, 28]. В клинических рекомендациях по ведению пациентов с болезнью Иценко–Кушинга приводится перечень заболеваний, при которых встречается данное состояние, при этом отсутствуют рекомендации о клинических подходах к нему [29]. Что касается ассоциации депрессий и функционального гиперкортицизма, то имеются данные только о больных, обратившихся к психиатрам, т.е. страдающих более тяжелой психической патологией, тогда как сведения об остальных пациентах с псевдокушингоидом, не попадающих в поле зрения психиатров, отсутствуют. Если ранее среди эндокринологов высказывалось мнение, что функциональный гиперкортицизм как вторичное проявление основного заболевания не сопровождается негативным влиянием на метаболизм и накопление

жировой ткани, то в настоящее время это утверждение представляется весьма спорным [30].

Дифференциальная диагностика функционального гиперкортицизма при депрессии и гиперкортицизма вследствие болезни или синдрома Кушинга с умеренным повышением секреции кортизола нередко затруднительна. Для этой цели предложено исследовать кортизол в плазме в вечернее время: у пациентов с депрессией вечерний кортизол обычно ниже 107 нмоль/л, а у больных с синдромом или болезнью Кушинга выше 207 нмоль/л [31]. Также рекомендовано использовать расширенную пробу с дексаметазоном (прием 2 мг дексаметазона в сутки по 0,5 мг каждые 6 ч в течение двух суток с последующим определением кортизола через 6 ч после последнего приема дексаметазона): подавление кортизола ниже 50 нмоль/л позволяет исключить первичную эндокринную патологию [32].

### **Кортизол как предиктор развития депрессивного расстройства**

Повышение продукции кортизола может предшествовать развитию депрессивного расстройства и, возможно, быть маркером повышенного риска депрессии или даже — в некоторых группах пациентов — звеном ее патогенеза. Описана ассоциация между определенными видами полиморфизма гена, кодирующего глюкокортикоидные рецепторы, и риском развития депрессивного состояния [33]. У здоровых подростков с наследственной отягощенностью в отношении депрессивного расстройства ( $n = 48$ ) уровень свободного кортизола в суточной моче был выше, чем у подростков контрольной группы без повышенного риска депрессии ( $n = 48$ ) [34]. Похожие результаты получены в проспективном четырехлетнем исследовании у 62 девочек подросткового возраста с отягощенным по депрессии наследственным анамнезом: у них взаимодействие двух факторов — уровня кортизола и негативных психотравмирующих событий — оказалось значимым предиктором будущего развития депрессивного расстройства [35]. Аналогичные результаты были получены у 230 подростков в возрасте 17 лет: уровень кортизола после пробуждения являлся независимым предиктором развития депрессии в течение последующего года [36]. У подростков с отягощенной по аффективным расстройствам наследственностью исходно повышенный уровень кортизола в течение суток в два раза повышал риск развития депрессивного расстройства в следующие 1–6 лет в сравнении с риском у подростков без отягощенной наследственности [37]. Утренние концентрации кортизола были значимо выше не только в группе больных депрессивным расстройством, но и среди лиц с повышенным риском развития заболевания (наличие заболевания у родственников первой степени родства, пограничные значения показателей психометрических шкал и т.д.) в сравнении с контрольной группой [38]. В метаанализе 14 исследований (пять проспективных и девять кросс-секционных) продемонстрировано, что значения только утреннего кортизола слюны у подростков,

но не вечернего, являются значимым предиктором развития депрессии в последующем [39]. В другом мета-анализе 75 проспективных исследований (из них в 39 исследованиях измерялись уровни гормонов) уровень кортизола, определяемый преимущественно в слюне в разное время суток, а также в ходе МПД, оказался единственным достоверным лабораторным предиктором развития депрессии, ассоциированным также и с особенностями течения заболевания [40].

Представляет интерес предположение об ассоциации дисфункции ГГН-оси с детскими психотравмирующими переживаниями. Последние, вероятно, ассоциированы со стойкой дисфункцией ГГН-оси, которая сохраняется во взрослом возрасте и способствует развитию депрессии. Установлена независимая ассоциация между значениями кортизола у взрослых и тяжестью предшествующего детского травматического опыта [41]. Выявлено повышение секреции АКТГ в ответ на стимуляцию КРГ у женщин, не страдающих депрессией, но имеющих травматический опыт в детском возрасте, по сравнению с контрольной группой [42].

Более высокая частота функционального гиперкортицизма у лиц из группы высокого риска развития депрессии может быть обусловлена наследственной предрасположенностью к заболеванию депрессивным расстройством, что включает в себя генетически опосредованные особенности работы ГГН-оси. По всей видимости, существует определенный возрастной период, когда психотравмирующее воздействие оказывается критическим для формирования нормальной регуляции ГГН-оси.

Сведения относительно других показателей функционирования ГГН-оси в качестве возможных предикторов развития депрессии в доступной нам литературе отсутствуют.

### **Особенности функционирования ГГН-оси при депрессивном расстройстве**

Стойкий гиперкортицизм — наиболее распространенное нарушение ГГН-оси у пациентов, страдающих депрессивным расстройством, реже исследователи отмечают снижение уровня кортизола, трактуемое как «истощение функциональных резервов» после длительного (вовремя не выявленного) периода гиперсекреции [43].

Существуют различные теории, в основу которых положена патофизиология стойкого гиперкортицизма у пациентов, страдающих депрессией, в частности патология рецепторов КРГ, нарушение системы отрицательной обратной связи регуляции секреции глюкокортикоидов, избыточная активация лимбико-гипоталамической системы и т.д. [26]. Большая распространенность гиперкортицизма при депрессии подтверждена во многих исследованиях; например, в обширном метаанализе у больных депрессией выявлены более высокие уровни кортизола (354 исследования, 18 374 участника) и АКТГ (96 исследований, 3812 участника), чем у здоровых лиц. И что важно,

при этом уровень КРГ значимо не различался (16 исследований, 888 участников). Различия в значениях утреннего кортизола между пациентами, страдающими депрессией, и здоровой популяцией, были незначительными, тогда как при оценке суточного ритма секреции эти различия становились более выраженными, особенно при измерении кортизола в слюне. Также было выявлено, что уровень кортизола положительно коррелировал с возрастом: при увеличении последнего гиперкортицизм встречался значимо чаще. Кроме того, гиперкортицизм был более характерен для госпитализированных пациентов, страдающих депрессией, чем для больных, которые лечились амбулаторно [44]. Отсутствие различий в значениях КРГ у пациентов, страдающих депрессией, и здоровыми участниками, в указанном выше обзоре может быть объяснено тем, что уровень гормона в плазме не отражает в полной мере его количество, синтезированное в ЦНС [45]. У пациентов, страдающих депрессией, выявлено ослабление секреции АКТГ в ответ на введение экзогенного КРГ, что косвенно указывает на гиперсекрецию КРГ при депрессии [46]. Многие исследователи считают гиперсекрецию КРГ гипоталамусом и выше расположенными отделами основной причиной гиперкортицизма при депрессии [47].

Наряду с повышением КРГ и АКТГ при депрессии отмечается и повышенная чувствительность надпочечников к действию АКТГ, что также способствует стойкому гиперкортицизму [48].

Повышение уровня кортизола в слюне пациентов с депрессией по сравнению со здоровой популяцией выявлено в метаанализе 20 исследований (2318 участников), причем эта разница была максимальной в утренние часы. Как и в указанном выше метаанализе, показатели уровня кортизола положительно коррелировали с возрастом участников. Помимо этого, гиперкортицизм был более характерен для стационарных, чем для амбулаторных, пациентов, что косвенно отражает тяжесть депрессии [49]. В отечественной работе по оценке работы ГГН-оси при депрессии было показано повышение уровня кортизола у стационарных пациентов по сравнению со здоровыми участниками. Однако методологические ограничения работы (однократная оценка кортизола плазмы в утренние часы по современным представлениям неинформативна и не может использоваться для оценки дисфункции ГГН-оси; отсутствие описания психопатологических характеристик депрессии и данных о том, как оценивалось психическое состояние участников контрольной группы, не позволяют надежно интерпретировать полученные результаты [50]. В другой отечественной работе у 79 пациентов с депрессией (не указано стационарных или амбулаторных) повышение утреннего кортизола выше верхней границы референсного интервала отмечено в 34%, снижение — в 8%, причем у больных с тревожным аффектом уровень кортизола был значимо выше, чем у пациентов с преобладанием апатического аффекта. Однако исследованное

авторами соотношение кортизол/дегидроэпиандростерон-сульфата в настоящее время практически не используется эндокринологами в клинической оценке, что также несколько снижает возможность верной интерпретации этих данных [51]. Повышение уровня кортизола выявлено М.Г. Узбековым и соавт. у 61 стационарного больного депрессией. Как и в указанной выше работе, кортизол измеряли только в плазме в утренние часы без группы сравнения [52]. Наряду с этим в литературе представлены публикации на небольшом количестве пациентов, где повышение кортизола выявлено и у амбулаторных больных, страдающих депрессией [53].

Тем не менее существуют данные, не подтверждающие дисфункцию ГГН-оси при депрессии. В ряде исследований уровни кортизола у пациентов, страдающих депрессией, лиц с повышенным риском развития депрессии и у здоровых лиц не различались. Так, уровни кортизола в утренние и вечерние часы у пациентов, страдающих депрессией, значимо не отличались от соответствующих показателей у женщин из группы высокого риска развития депрессии и здоровых лиц. Вечерний кортизол был повышен только в подгруппе женщин, страдающих депрессией, которые испытывали психологические или социальные затруднения или пережили серьезные психотравмирующие события в течение месяца, предшествовавшего обследованию [54]. Возможно, полученные результаты объясняются некоторыми методологическими ограничениями этого исследования: так, в нем не указано, как диагностировалось депрессивное расстройство; у большинства больных депрессия оценивалась как легкая или среднетяжелая; отсутствовали данные о продолжительности заболевания и проводимой антидепрессивной терапии. В другой работе показатели кортизола в плазме крови (однократно, в утренние часы) и суточной моче у 113 амбулаторных пациентов, страдающих депрессивным расстройством умеренной тяжести, не отличались от таковых в контрольной группе ( $n = 113$ ). Однако оценка психического состояния участников контрольной группы с целью исключения наличия у них депрессии не проводилась, что существенно ограничивает интерпретацию результатов данного исследования [55].

Помимо гиперкортицизма для депрессии характерно отсутствие подавления кортизола в малой пробе с дексаметазоном (1 мг вечером) ниже 50 нмоль/л; таких пациентов обозначают как «нон-супрессоров». Данный факт свидетельствует о нарушении обратной связи в системе регуляции секреции кортизола на уровне гипофизарных кортикотрофов или о снижении чувствительности глюкокортикоидных рецепторов этой зоны. Распространенность отсутствия подавления кортизола в МПД достигает при депрессии 43,5% [56], при этом в здоровой популяции доля нон-супрессоров, как правило, не превышает 9% [57]. На отсутствие подавления кортизола в МПД также влияла наследственная отягощенность: среди 265 пациентов с наследственной отягощенностью депрессивными состояниями

нон-супрессоры составили 46,8%, что значимо больше, чем при спорадических случаях депрессии (38,5%). Кроме того, отсутствие подавления кортизола чаще встречалось при более тяжелых формах депрессивного расстройства; в связи с этим было высказано предположение, что МПД может быть полезной для дифференциальной диагностики депрессии при биполярном аффективном расстройстве и дистимии. В последней группе частота нон-супрессоров была существенно ниже и составляла лишь 22,9% ( $p < 0,001$ ). Частота отсутствия подавления кортизола в МПД также различается в зависимости от возраста: у больных моложе 18 лет она составляет 33,7%, а у пациентов старше 60 лет — 60,7% [56]. Это может объясняться возрастным снижением реактивности ГГН-оси, однако данные, полученные в исследованиях с участием здоровых лиц пожилого возраста, носят противоречивый характер [58, 59].

В представленных выше исследованиях оценка работы ГГН-оси проводилась, как правило, в состоянии обострения депрессивного расстройства. Вопрос о том, насколько изменения функционирования ГГН-оси сохраняются при достижении стойкой ремиссии депрессии, пока не имеет однозначного ответа. Наличие гиперкортицизма при достижении ремиссии депрессивного расстройства большинство исследователей относят к неблагоприятным прогностическим признакам, что подробнее будет обсуждаться далее. В литературе представлены исследования, в которых выявлено изменение реактивности ГГН-оси в ответ на стресс (в частности, на стресс при пробуждении) даже у больных в состоянии стойкой ремиссии, в том числе продолжающейся около года без медикаментозной терапии [60].

Значимое повышение кортизола в вечерние часы выявлено у больных с текущим депрессивным эпизодом ( $n = 704$ ) по сравнению с пациентами, находящимися в стойкой ремиссии длительностью не менее 6 мес. ( $n = 581$ ), и контрольной группой ( $n = 309$ ). Значения кортизола после пробуждения были значимо выше у больных, страдающих депрессией, чем в контрольной группе, независимо от того, находились ли пациенты в ремиссии или в периоде обострения заболевания [61].

Особенности функционирования ГГН-оси при депрессии, по-видимому, ассоциированы также с характером ее течения. Однако исследований, касающихся функционирования ГГН-оси у пациентов с хронической депрессией очень мало, они включают крайне малые выборки, а их результаты противоречивы. У пациентов с хронической депрессией обнаруживалось снижение свободного кортизола в суточной моче [62], усиленный ответ АКТГ после введения КРГ [63], а также отсутствие различий уровней кортизола и стимулированной секреции АКТГ [64]. Можно предположить, что при острой депрессии повышение КРГ сопровождается повышением АКТГ, а хронификация депрессивного состояния сопровождается снижением АКТГ [48].

Влияние числа перенесенных депрессивных эпизодов на особенности функционирования ГГН-оси изучено недостаточно. Так, у больных с рецидивирующим депрессивным расстройством уровень кортизола был значимо выше, чем у пациентов с однократным депрессивным эпизодом [53]. При проведении МПД с последующим введением КРГ у 235 пациентов, страдающих депрессией, выявлена значимая положительная корреляция между числом предшествующих депрессивных эпизодов и показателями кортизола и АКТГ, причем у женщин показатели кортизола были значимо выше, чем у мужчин [65]. Однако в другом исследовании ассоциация между показателями кортизола в ходе МПД и числом предшествующих депрессивных эпизодов и продолжительностью депрессии отсутствовала [66].

Таким образом, у пациентов, страдающих депрессивным расстройством, в большинстве случаев происходит активация ГГН-оси, которая проявляется увеличением секреции КРГ гипоталамусом и супрагипоталамическими отделами ЦНС с последующим повышением секреции АКТГ, развитием стойкого (хотя клинически нерезко выраженного) гиперкортицизма и нарушением регуляции работы ГГН-оси по механизму отрицательной обратной связи ввиду снижения чувствительности рецепторов гипофиза и гипоталамуса к кортизолу. Хроническое течение депрессии, вероятно, сопровождается снижением синтеза КРГ и кортизола, что может говорить об истощении ГГН-оси при предшествующей длительной ее активации. Возможно, указанные изменения способствуют трансформации клинической симптоматики (стертость и монотонность депрессивных симптомов, преобладание апатоадинамических нарушений) при формировании хронической депрессии, однако это утверждение нуждается в дальнейшей проверке. Некоторая разнородность результатов в представленных исследованиях может объясняться различиями в подходах к оценке функционирования ГГН-оси, неоднородностью групп обследуемых пациентов и неодинаковыми методами оценки их психического состояния. В частности, изменение кортизола в плазме или слюне в вечернее время отражает главным образом утрату суточного ритма синтеза гормона, а МПД — чувствительность глюкокортикоидных рецепторов ЦНС в системе регуляции синтеза кортизола по типу отрицательной обратной связи. Наряду с такими общепризнанными лабораторными методами диагностики, как исследование кортизола в плазме, слюне, суточной моче и МПД, использовались и менее распространенные в клинической практике методы: изучение профиля секреции кортизола после пробуждения, тест с преднизолоном, различные модификации пробы с дексаметазоном и т.д. В настоящее время для выявления нарушений ГГН-оси у больных депрессией часто используется комбинированный тест с дексаметазоном и КРГ с учетом его высокой чувствительности и специфичности.

### **Ассоциация показателей ГГН-оси с клиническими проявлениями депрессивного расстройства**

По мнению большинства исследователей, стойкий гиперкортицизм характерен для меланхолического и психотического типов депрессии и практически не встречается у больных с атипичной формой заболевания [44, 67]. Повышение кортизола и отсутствие его подавления в МПД более характерны для пациентов с тяжелым течением, находящихся на лечении в стационаре, чем для больных депрессией легкой или средней степени тяжести, получающих терапию амбулаторно. В небольшой подгруппе из 66 больных, страдающих депрессией, и 75 здоровых лиц среднего возраста была выявлена ассоциация между уровнем кортизола, наличием и тяжестью депрессивного расстройства, терапевтическим ответом и улучшением когнитивных функций в процессе лечения [68]. Однако если у пациентов моложе 36 лет повышенный уровень кортизола был ассоциирован с более тяжелым течением заболевания, то у лиц старше 36 лет, наоборот, — с меньшей выраженностью депрессии. В данной работе не учитывалась продолжительность депрессивного расстройства и, возможно, указанное влияние возраста на ассоциацию кортизола с депрессивными проявлениями связано в большей степени с разной длительностью заболевания.

Если средняя частота нон-супрессоров в ходе МПД при депрессии (метаанализ данных 5128 пациентов) составляет 43,5%, то при меланхолическом типе депрессии этот показатель увеличивался до 50,2%, а при наличии психотических симптомов — до 67,3% [56]. В исследовании с участием 327 стационарных пациентов, страдающих депрессией разной нозологической принадлежности, отсутствие подавления кортизола было ассоциировано с нарушениями памяти, наличием бредовых идей и меланхолическим подтипом депрессии, при этом возраст участников на указанную ассоциацию не влиял [69]. В другой работе у больных, страдающих депрессией различной нозологической принадлежности, обнаружена положительная корреляция между тяжестью депрессивных проявлений, ее вегетативными симптомами (по шкале депрессии Гамильтона), показателями кортизола и АКТГ в пробе с дексаметазоном и КРГ. Однако у больных с психотическими симптомами и без них показатели кортизола и АКТГ значимо не различались; не было и различия в зависимости от возраста [65]. В очень крупном метаанализе 27 исследований со сравнением меланхолической и других типов депрессии было показано, что меланхолический тип депрессии ассоциирован с отсутствием подавления кортизола в МПД и в меньшей степени с повышением базального кортизола. Повышение базального уровня кортизола сопровождалось витальными симптомами — снижением аппетита и массы тела, а также нарушениями сна, характерными для меланхолического типа депрессии. Значимых различий между больными, страдающими меланхолическим вариантом и другими типами депрессий, по уровням КРГ и АКТГ

выявлено не было, однако представленные исследования имеют ряд методологических недостатков — в двух из них участвовало не более 14 пациентов, а в третьем исследовании АКТГ и КРГ проводилось только в обеденное время (с 13:00 до 15:00) [70].

Представляет интерес, что при атипичной форме депрессии вместо функционального гиперкортицизма может иметь место снижение секреции кортизола. Это может говорить о кардинальном патогенетическом отличии данного типа депрессии от меланхолического и психотического вариантов. Однако данные результаты были получены на малом числе участников [45, 71–74].

В то же время в ряде работ ассоциация между показателями кортизола и клиническими характеристиками депрессии не подтвердилась. В самой крупной из них (701 пациент) имелся ряд ограничений: скрининговый характер дизайна и набор участников не только специалистами в психиатрических клиниках, но и врачами общей практики. В ряде случаев набор исследуемых лиц осуществлялся по объявлению, психическое состояние участников и психопатологический вид депрессии оценивались исключительно с помощью психометрических шкал, без клинико-психопатологического обследования [61]. В связи с вышеизложенным считать полученные данные надежными преждевременно. В небольшом исследовании (16 пациентов) также не обнаружена ассоциация между тяжестью депрессии и базальным кортизолом плазмы крови, в то же время продемонстрирована ассоциация кортизола с симптомами эмоционального возбуждения (аффект тревоги и тоски) и психотическими проявлениями [75].

#### **Связаны ли когнитивные нарушения при депрессии с функционированием ГГН-оси?**

Учитывая большую распространенность когнитивных нарушений при депрессии, уточнение их ассоциации с уровнем кортизола является крайне актуальным. При обследовании 59 пациентов, страдающих психотической депрессией, 58 — непсихотической и 63 здоровых лиц уровень кортизола значимо коррелировал с когнитивными функциями, в том числе после поправки на другие факторы, влияющие на эти параметры (пол, возраст, тяжесть депрессии и психотических симптомов, компоненты психофармакотерапии). Мультифакторный анализ показал, что уровень кортизола находился в более тесной ассоциации с когнитивными функциями, чем клинические симптомы депрессии. Важно, что анализ проводился с учетом оценки генетического полиморфизма генов, кодирующих глюкокортикоидные и минералокортикоидные рецепторы. Можно предположить, что генетический полиморфизм указанных генов опосредованно влияет на когнитивные функции за счет изменения чувствительности рецепторов к глюкокортикоидам [76]. Следует обратить внимание на то, что после достижения ремиссии при лечении антидепрессантами отмечалась значимая, умеренно сильная корреляция между снижением уровня кортизола слюны и улучшением

скорости обработки информации и исполнительных функций, при этом исходно повышенные показатели кортизола нормализовались и стали сопоставимы с таковыми в группе контроля. Выявлена слабая значимая корреляция между динамикой психопатологических нарушений и улучшением показателей по отдельным тестам оценки когнитивных функций (корректирующая проба, тест на краткосрочную память). По результатам исследования, снижение кортизола в большей степени способствовало улучшению когнитивных функций, чем редукция психопатологических нарушений [77]. В проспективном исследовании у 168 пожилых пациентов, страдающих депрессией, кортизол оказался значимым и независимым фактором риска когнитивного снижения год спустя [78].

Предполагается, что когнитивные нарушения при депрессии обусловлены атрофическими процессами в ряде отделов головного мозга, в частности в гиппокампе и миндалевидном теле, что нередко встречается при данном расстройстве и может быть связано с гиперкортицизмом [79]. Заинтересованность конкретных мозговых структур в развитии когнитивной дисфункции и ее возможная связь с функционированием ГГН-оси у больных депрессией была показана при сравнении пациентов с первым депрессивным эпизодом (без терапии) и здоровых лиц: у первых было выявлено значимое уменьшение объема двух структур серого вещества — префронтальной коры и височно-островковой области. Уровень кортизола, значимо повышенный у больных, страдающих депрессией, находился в отрицательной корреляции с объемом префронтальной сети [80]. Однако, как и в отношении депрессии в целом, связь между когнитивными нарушениями и показателями кортизола обнаруживалась далеко не во всех работах [51, 81].

#### **Функциональное состояние ГГН-оси и суицидальный риск у больных депрессией**

Своевременная оценка суицидального риска является важным аспектом ведения пациентов с депрессией, что диктует необходимость изучения потенциальной ассоциации уровня кортизола с суицидальным поведением. В ходе 15-летнего наблюдения риск обусловленной суицидом смерти пациентов с исходным отсутствием подавления кортизола был в 14 раз выше, чем у пациентов с нормальными результатами МПД, при этом ни один другой параметр, в том числе демографические признаки и серьезные суицидальные попытки в анамнезе, не были столь значимыми [82]. В проспективном исследовании у 334 больных депрессией 32% являлись нон-супрессорами в МПД, причем они были значимо старше и имели более высокие исходные баллы по шкале депрессии Гамильтона. За 18 лет наблюдения смертность среди нон-супрессоров в МПД была выше, чем среди супрессоров (28,4 и 16,9% соответственно,  $p = 0,028$ ), однако доля суицидов в общей структуре смертности не различалась (19,4 и 18% соответственно). Результат МПД являлся значимым предиктором суицидальной смертности



только у стационарных больных и при исходном наличии суицидальных тенденций; сочетание этих двух факторов максимально повышало риск суицида, поэтому авторы рекомендовали включить измерение активности ГГН-оси в протокол оценки суицидального риска у таких больных [83].

В метаанализе 27 исследований более высокий уровень кортизола у больных младше 40 лет был ассоциирован с более частыми суицидальными попытками, тогда как у пациентов от 40 лет и старше суицидальная активность, напротив, была значимо ассоциирована с более низким кортизолом. Указанные ассоциации отмечались независимо от временной точки измерения кортизола (утром или в другое время суток). У пациентов моложе 40 лет с суицидальными попытками в анамнезе показатели кортизола были значимо выше, чем у тех, кто не предпринимал суицидальных попыток [84].

Таким образом, можно говорить об ассоциации между особенностью функционального состояния ГГН-оси и суицидальным риском при депрессии. Однако необходима дальнейшая разработка надежных и валидизированных методов оценки течения заболевания и суицидального риска с использованием показателей ГГН-оси.

#### **Функциональные показатели ГГН-оси как возможные предикторы течения и ответа на терапию депрессивного расстройства**

Данные об ассоциации исходного уровня кортизола с последующим ответом на лечение депрессии противоречивы. Метаанализ 39 публикаций не выявил значимых различий в исходных показателях кортизола слюны или суточной мочи у пациентов с хорошим терапевтическим ответом на антидепрессанты и без него. Однако отсутствие подавления кортизола в МПД коррелировало с последующим неудовлетворительным ответом на антидепрессивную терапию, хотя показатели АКТГ и КРГ у респондеров и нон-респондеров значимо не отличались [85]. В одном из исследований исходный уровень АКТГ у пациентов с депрессией без ремиссии через 6 мес. лечения был значимо выше, чем у больных с хорошим ответом на терапию [86], а в двух других АКТГ и КРГ не являлись значимыми предикторами рецидива депрессивного расстройства [87].

По мнению многих исследователей, антидепрессанты могут напрямую влиять на функцию и количество глюкокортикоидных рецепторов гипоталамуса и гипофиза, что приводит к снижению активности ГГН-оси за счет усиления отрицательной обратной связи. Не исключено опосредованное влияние антидепрессантов на работу ГГН-оси вследствие воздействия на обмен серотонина [88–90]. Значимое снижение уровня КРГ при депрессии описано при приеме циталопрама, флуоксетина, амитриптилина, а также после проведения электросудорожной терапии [91]. В отличие от этого отечественные авторы показали в динамике значимое повышение уровня кортизола у 24 пациентов с биполярным аффективным расстройством через 28 дней

приема венлафаксина, несмотря на снижение баллов шкалы депрессии Гамильтона на 50% и более. При этом показатели кортизола, как исходные, так и при повторном определении, превышали верхнюю границу референсного интервала. У 32 больных с рекуррентным депрессивным и 16 пациентов с тревожно-депрессивным расстройством уровень кортизола находился в диапазоне нормальных значений на всем протяжении исследования. Однако, как уже отмечалось, однократное определение кортизола плазмы недостаточно для комплексной оценки ГГН-оси; кроме того, расчет среднеарифметических показателей в малых группах (вместо медианы) мог существенно повлиять на полученные результаты [92]. Отсутствие подавления кортизола в МПД при лечении антидепрессантами является предиктором плохого прогноза [93, 94]. Так, неудовлетворительные исходы депрессии (суицидальные попытки, рецидивы и т.д.) имели место у 77,3% нон-супрессоров в МПД, тогда как в группе, где отмечалась нормализация секреции кортизола, — всего у 18,8% [56]. Отсутствие подавления кортизола в МПД как предиктор неблагоприятного течения заболевания и повышения риска летального исхода от естественных причин было подтверждено и в метаанализе пяти когортных проспективных исследований [95].

В метаанализе 28 исследований (1273 участника) показано, что краткосрочные результаты лечения не зависят от значений кортизола в ходе МПД до лечения. Однако отсутствие подавления кортизола при МПД после достижения терапевтического эффекта и формирования ремиссии депрессии сопровождалось неблагоприятным характером течения заболевания в дальнейшем — повышением риска рецидива, повторных госпитализаций и суицидальных попыток. По мнению авторов, отсутствие подавления кортизола после курса лечения может быть характерной особенностью пациентов, резистентных к антидепрессивной терапии [96]. Интересно, что ассоциация между уровнем кортизола и терапевтическим ответом может зависеть от возраста: у пациентов младше 36 лет уровень кортизола выше верхней границы нормы сопровождался худшим ответом на терапию, тогда как у больных старше 36 лет, наоборот, лучшим эффектом от лечения [68]. Еще в одном проспективном исследовании любое исходное отклонение уровня кортизола от нормы (как повышение, так и понижение) при депрессивных состояниях в пожилом возрасте служило предиктором отсутствия ремиссии депрессии через два года терапии [97].

#### **Функция ГГН-оси при терапевтически резистентных депрессиях**

Число исследований, в которых оценивали функцию ГГН-оси при терапевтически резистентных депрессиях (ТРД), крайне ограничено. Тем не менее большинство авторов сходятся в том, что для ТРД характерно развитие стойкого лабораторно подтверждаемого гиперкортицизма и отсутствие подавления кортизола в МПД. Указанные нарушения сохраняются на фоне терапии антидепрессантами и могут служить характерным

признаком резистентности к терапии. Уровни КРГ и кортизола значимо и положительно коррелируют с тяжестью ТРД [98]. А.С. Крижановский и соавт. в нерандомизированном исследовании на небольшом числе больных (25 мужчин и 46 женщин) изучали ассоциацию лабораторных маркеров — половых гормонов, кортизола, гормонов щитовидной железы, лептина, мозгового нейротрофического фактора — и эффективности антидепрессивной терапии. Из лабораторных параметров только нейротрофический фактор мозга являлся информативным показателем развития ТРД. Однако однократное определение кортизола плазмы только в утренние часы и несопоставимость размера основной и контрольной групп также ограничивают интерпретацию полученных результатов [74]. Возможный интерес представляло бы сравнение показателей функции ГГН-оси у пациентов с ТРД и при депрессиях с хорошим ответом на фармакотерапию, однако такие исследования до сих пор не проводились.

#### **Роль гиперкортицизма в развитии коморбидной соматической патологии у пациентов, страдающих депрессивным расстройством**

Больные, страдающие депрессией, отягощены высокой соматической коморбидностью, в частности у них чаще отмечаются сердечно-сосудистые заболевания, ожирение, метаболический синдром и сахарный диабет [99–101].

В скрининговом исследовании у 1155 пожилых людей (средний возраст 74 года) депрессия (по шкале CES-D) была выявлена у 20,6%, метаболический синдром — у 24,5%, а одновременное наличие обоих заболеваний — у 6,3%. В группе больных, страдающих депрессией, уровень кортизола в суточной моче коррелировал с наличием метаболического синдрома. Одновременное наличие депрессии и гиперкортизолемии было ассоциировано с повышением риска развития метаболического синдрома почти в два раза (OR = 1,84) [102]. Объем висцерального жира, по данным компьютерной томографии, у пациенток, страдающих депрессивным расстройством, был вдвое больше, чем у здоровых женщин контрольной группы, и значимо коррелировал с уровнем кортизола, несмотря на отсутствие различий в индексе массы тела [103].

У больных, страдающих депрессией с отсутствием подавления кортизола в МПД, систолическое и диастолическое артериальное давление было выше, чем у пациентов с нормальными результатами МПД. Аналогичные различия были выявлены и в распространенности артериальной гипертензии (21% среди нон-супрессоров и 11% при нормальном подавлении кортизола в МПД); выявленные различия подтвердились и после введения поправки на возраст и массу тела [104].

Наконец, отсутствие подавления кортизола в МПД являлось значимым предиктором как общей, так и сердечно-сосудистой смертности за 20 лет наблюдения 346 стационарных больных, страдавших депрессивным расстройством (нон-супрессоры в МПД — 42%) [105].

#### **Эффективность применения препаратов, уменьшающих стероидогенез, и блокаторов рецепторов к глюкокортикоидам при депрессивных расстройствах**

С учетом того, что гиперкортицизм у больных депрессией способствует персистенции ее симптомов, можно предположить, что препараты, подавляющие избыточную продукцию кортизола, будут обладать антидепрессивной активностью. В небольшом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании наблюдался положительный эффект кетоконазола в плане редукции депрессивной симптоматики, причем только у больных с исходно повышенным уровнем кортизола [106]. Результаты 13 исследований (три двойных слепых, одно одностороннее поперечное, 9 открытых; число участников 1–20) и клинических наблюдений применения блокаторов стероидогенеза продемонстрировали их эффективность у пациентов, страдающих депрессией, в том числе и при терапевтической резистентности. Отсутствие более обширных исследований по изучению блокаторов стероидогенеза может быть обусловлено недостаточностью удовлетворительной переносимостью данных препаратов [107].

Учитывая низкую курабельность ТРД, крайне актуально изучение блокаторов стероидогенеза именно в этой группе больных. Так, у 11 из 17 пациентов, страдающих ТРД, отмечалась полная и у двоих — частичная ремиссия через 2 мес. приема блокаторов стероидогенеза — аминоглутетимида, метирапона и кетоконазола [108]. В исследовании на малой выборке больных, страдающих ТРД, аналогичная терапия в течение 2 мес. сопровождалась наступлением стойкой ремиссии у шести из восьми пациентов [109]. В ряде других серий наблюдений за небольшим (2–8) числом пациентов, страдающих ТРД, также был получен аддитивный к психофармакотерапии эффект блокаторов стероидогенеза (в большинстве работ использовали кетоконазол) параллельно значимому снижению уровня кортизола [4, 110].

Наряду с блокаторами стероидогенеза у пациентов, страдающих депрессией, оценивали эффективность антагониста к рецептору КРГ, однако эффективность и безопасность данного препарата пока не доказаны [111]. В единичных исследованиях рассматривается применение агониста минералокортикоидных рецепторов флудрокортизона (в основе эффекта, предположительно, лежит подавление активности ГГН-оси за счет стимуляции минералокортикоидных рецепторов) [112]. У пациентов с аффективными расстройствами активно исследуется применение мифепристона — блокатора глюкокортикоидных рецепторов (преимущественно 1-го типа); препарат также обладает антипрогестероновой активностью и поэтому активно используется в гинекологии. В обзоре девяти исследований (211 участников, страдающих психотической и непсихотической депрессией и биполярным аффективным расстройством) продемонстрирована более высокая в сравнении с плацебо эффективность мифепристона,

кетоконазола и метирапона в отношении аффективных нарушений. При анализе только пациентов, страдающих психотической депрессией, значимых различий в плане редукции аффективных нарушений и психотических симптомов получено не было [113]. В другом метаанализе, касающемся недавно проведенных девяти исследований, прием ингибиторов секреции кортизола — метирапона и кетоконазола — пациентами, страдающими депрессией, был эффективен только при исходно повышенном кортизоле, тогда как эффективность мифепристана не зависела от исходного уровня гормона [114]. В крупном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании частота респондеров среди больных, страдающих депрессией, получавших мифепристон без психофармакотерапии, была значимо выше, чем в группе плацебо ( $p = 0,004$ ), эффект сохранялся через 28 и 56 дней. При сравнении группы пациентов с высокой концентрацией мифепристана в плазме и плацебо различия в числе респондеров стали еще более значимыми — 42,8 и 28,5% соответственно ( $p < 0,001$ ). Применение мифепристана было эффективным не только в плане уменьшения выраженности психотических проявлений, но и депрессивной симптоматики [115]. Влияние более высоких концентраций мифепристана в плазме на эффективность лечения депрессии было показано еще в одном сходном по дизайну исследовании: у пациентов с концентрацией препарата в плазме выше 1660 нг/мл доля респондеров была значимо выше, чем в группе плацебо (52 и 34% соответственно,  $p = 0,02$ ), при сопоставимой частоте побочных эффектов [116]. В обширном метаанализе 16 рандомизированных плацебо-контролируемых и семи открытых исследований у 2972 участников мифепристон и агонист к рецептору вазопрессина 1В оказались более эффективными и приводили к уменьшению депрессивной симптоматики, чем другие препараты, модифицирующие активность ГГН-оси (кетоконазол, метирапон, антагонист к рецептору КРГ, дексаметазон, спиронолактон и флудрокортизон) [117].

Таким образом, в литературе представлены исследования, демонстрирующие эффективность препаратов, модифицирующих активность ГГН-оси в плане уменьшения выраженности аффективных нарушений и психотических проявлений у пациентов, страдающих депрессивным расстройством. На данный момент имеется больше данных об эффективности мифепристана, главным образом у пациентов, страдающих психотической депрессией. Нужно отметить, что изучение мифепристана в отношении терапии депрессий проводилось гораздо более активно, чем других, более старых, блокаторов стероидогенеза, что может быть связано с его лучшей переносимостью и меньшим числом побочных эффектов. До конца неясно, зависит ли клиническая эффективность данных препаратов в отношении лечения депрессий от исходного уровня кортизола, однако предполагается, что, вероятно, целесообразно назначать эти препараты пациентам

со стойким функциональным гиперкортицизмом. В настоящее время изучаются новые препараты, влияющие на работу ГГН-оси, в частности антагонист к рецептору вазопрессина 1В и флудрокортизон, однако сведений об их эффективности и безопасности у больных депрессией пока недостаточно.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ литературных данных показывает, что ГГН-ось безусловно вовлечена в патогенез депрессии. Можно предположить, что в ряде случаев отмечается исходное, до развития депрессии, изменение регуляции работы ГГН-оси, обусловленное как биологическими факторами (генетическими особенностями, например полиморфизмом генов глюкокортикоидных рецепторов), так и психологическими обстоятельствами (влиянием травматического опыта в детстве). Повышение уровня кортизола у лиц из группы высокого риска развития депрессии может являться отражением общих нейромедиаторных нарушений, которые предшествуют появлению клинической симптоматики. Несмотря на наличие общих клинических проявлений при гиперкортицизме вследствие первичной эндокринной патологии (синдроме или болезни Кушинга) и при стойком повышении уровня кортизола, ассоциированном с депрессией, патогенетические механизмы данных состояний, скорее всего, различны. Актуально дальнейшее изучение психопатологических особенностей депрессивных состояний у пациентов с синдромом или болезнью Кушинга и при функциональном гиперкортицизме. Высокая частота психических расстройств при гиперкортицизме различного генеза (синдроме или болезни Кушинга), которая не в полной мере объясняется только реакцией на болезнь, может свидетельствовать о прямом негативном влиянии гиперкортицизма на психическое состояние. Важно отметить стойкий и в ряде случаев необратимый характер психических расстройств, на что указывает повышение частоты этой патологии и когнитивных нарушений даже при длительной и стойкой ремиссии гиперкортицизма. Важно информировать врачей-эндокринологов и психиатров о необходимости дифференциальной диагностики указанных заболеваний.

Особенности функционирования ГГН-оси при депрессивном расстройстве ассоциированы со многими факторами, связанными с депрессией, а именно характером ее течения, продолжительностью, психопатологическими особенностями и тяжестью заболевания. Стойкое повышение уровня кортизола характерно для меланхолического и психотического подтипов, что свидетельствует об особенностях нейробиологических нарушений при этих состояниях и о кардинальном патогенетическом отличии атипичной депрессии, при которой уровень кортизола остается нормальным или сниженным. Ввиду большой распространенности гиперкортицизма при психотической депрессии (до двух третей пациентов) можно предполагать

важную патогенетическую роль кортизола в развитии психотических проявлений за счет его влияния на дофаминовую активность в ЦНС. Данные литературы также указывают на возможную ассоциацию между тяжестью депрессивного состояния и показателями кортизола в слюне или плазме, включая МПД. Возможно, тяжесть депрессивного расстройства в большей степени ассоциирована с показателями кортизола в МПД, чем с уровнем базального кортизола [35], однако это требует дальнейшего уточнения. Не исключено, что у пациентов, страдающих депрессивным расстройством, гиперкортицизм способствует утяжелению и трансформации депрессивных симптомов.

Связь между гиперкортизолемией и когнитивными нарушениями при депрессии носит спорный характер, и, вероятно, данная ассоциация имеет место в определенных подгруппах больных. Уточнение роли гиперкортицизма в генезе этих расстройств является крайне актуальным и позволит в дальнейшем рассматривать новые терапевтические мишени в комплексной терапии депрессивного расстройства. В большинстве исследований, посвященных ассоциации функционального состояния ГГН-оси с клиническими симптомами депрессии, состояние пациентов оценивали исключительно с помощью психометрических шкал, без клинико-психопатологического анализа, что представляется явно недостаточным. Другим методологическим ограничением большинства исследований является одномоментный (поперечный) дизайн, тогда как для уточнения причинно-следственных связей и временных последовательностей между развитием депрессии и дисфункцией ГГН-оси, а также их динамикой на фоне лечения актуальны исследования проспективного типа.

Вопрос, почему стойкий гиперкортицизм, ассоциированный с депрессией, не приводит, как правило, к соматическим симптомам, характерным для синдрома или болезни Кушинга, остается открытым. Одни исследователи связывают это с непродолжительным характером гиперкортицизма, другие — с дисфункцией глюкокортикоидных рецепторов в тканях и снижением их чувствительности к кортизолу при депрессивном расстройстве [64]. С учетом крайне малого числа и объема исследований роли гиперкортицизма в развитии соматической патологии у больных с депрессивным расстройством дальнейшее ее изучение крайне важно для уточнения этиологии и патогенеза серьезных соматических заболеваний, а также для максимально раннего выявления и лечения депрессий в этой группе пациентов.

Практически все исследователи высказывают мнение, что функциональные показатели ГГН-оси могут использоваться для оценки течения и прогноза депрессивного расстройства. Однако необходима разработка практических алгоритмов на основе этих показателей, которые могут быть внедрены в клиническую практику. Дисфункция ГГН-оси, вероятно, играет важную роль в формировании терапевтической

резистентности у пациентов, страдающих депрессивным расстройством. Стойкий функциональный гиперкортицизм с отсутствием подавления кортизола в МПД является характерным признаком ТРД, который может быть выявлен на ранних стадиях развития депрессии и способствовать своевременной коррекции терапии. В связи с этим изучение особенностей работы ГГН-оси актуально именно в данной группе пациентов.

По предварительным данным, препараты, влияющие на работу ГГН-оси, особенно мифепристон, продемонстрировали некоторую эффективность у пациентов, страдающих депрессивным расстройством, что подтверждает предположение о влиянии гиперкортицизма, ассоциированного с депрессией, на тяжесть депрессивной симптоматики. Изучение эффективности препаратов, модифицирующих функционирование ГГН-оси у больных с ТРД, представляет особый интерес как один из методов преодоления терапевтической резистентности к антидепрессивной терапии.

Таким образом, дальнейшее изучение особенностей функционирования ГГН-оси у пациентов, страдающих депрессивным расстройством, необходимо для уточнения патогенеза депрессии и разработки новых способов терапии, направленных на коррекцию эндокринных нарушений.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Городничев АВ, Костюкова ЕГ, Мосолов СН. Достижение ремиссии как основная цель длительной терапии рекуррентного депрессивного расстройства. *Современная терапия психических расстройств*. 2009;1:5–10. Gorodnichev AV, Kostjukova EG, Mosolov SN. Dostizhenie remissii kak osnovnaja cel' dlitel'noj terapii rekurrentnogo depressivnogo rasstrojstva. *Sovremennaja terapija psichicheskikh rasstrojstv*. 2009;1:5–10. (In Russ.).
2. Jesulola E, Micalos P, Baguley IJ. Understanding the pathophysiology of depression: From monoamines to the neurogenesis hypothesis model — are we there yet? *Behav Brain Res*. 2018;341(2):79–90. doi: [10.1016/j.bbr.2017.12.025](https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.12.025)
3. Leonard BE. Neurochemical and Neuropharmacological Aspects of Depression. *Int Rev Neurobiol*. 1975;18:357–387. doi: [10.1016/s0074-7742\(08\)60039-2](https://doi.org/10.1016/s0074-7742(08)60039-2)
4. Amsterdam JD, Hornig M, Nierenberg AA. Treatment-resistant mood disorders. Cambridge University Press: Cambridge, UK. 2001:57.
5. Касьянов ЕД, Мазо ГЭ. Функционирование гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси при депрессии: актуальное состояние проблемы. *Психическое здоровье*. 2017;15(8):27–34. Kas'janov ED, Mazo GJe. Funkcionirovanie gipotalamo-gipofizarno-nadpochechnikovoj osi pri depressii: aktual'noe sostojanie problemy. *Psichicheskoe zdorov'e*. 2017;15(8):27–34. (In Russ.).

6. Piasecka M, Papakokkinou E, Valassi E, Santos A, Webb SM, de Vries F, Pereira AM, Ragnarsson O. Psychiatric and neurocognitive consequences of endogenous hypercortisolism. *J Intern Med.* 2020;288(2):168–182. doi: [10.1111/joim.13056](https://doi.org/10.1111/joim.13056)
7. Pivonello R, Simeoli C, De Martino CM, Cozzolino A, De Leo M, Iacuanello D, Pivonello C, Negri M, Pellecchia MT, Iasevoli F, Colao A. Neuropsychiatric disorders in Cushing's syndrome. *Front Neurosci.* 2015;9:129. doi: [10.3389/fnins.2015.00129](https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00129)
8. Dorn LD, Burgess ES, Dubbert B, Simpson SE, Friedman T, Kllng M, Chrousos GP. Psychopathology in patients with endogenous Cushing's syndrome: "atypical" or melancholic features. *Clin Endocrinol. (Oxf).* 1995;43(4):433–442. doi: [10.1111/j.1365-2265.1995.tb02614.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1995.tb02614.x)
9. Dorn LD, Burgess ES, Friedman TC, Dubbert B, Gold PW, Chrousos GP. The longitudinal course of psychopathology in Cushing's syndrome after correction of hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(3):912–919. doi: [10.1210/jcem.82.3.3834](https://doi.org/10.1210/jcem.82.3.3834)
10. Hasket RF. Diagnostic categorization of psychiatric disturbance in Cushing's syndrome. *Am J Psychiatry.* 1985;142(8):911–916. doi: [10.1176/ajp.142.8.911](https://doi.org/10.1176/ajp.142.8.911)
11. Starkman MN, Scheuingart DE, Schork MA. Depressed Mood and Other Psychiatric Manifestations of Cushing's Syndrome: Relationship to Hormone Levels. *Psychosom Med.* 1981;43(1):3–18. doi: [10.1097/00006842-198102000-00002](https://doi.org/10.1097/00006842-198102000-00002)
12. Бобров АЕ, Старостина ЕГ, Александрова ММ, Алмаев ДР, Павлова МГ, Комердус ИВ, Белая ЖЕ, Мельниченко ГА. Психические нарушения у пациентов с гормонально активными аденомами гипофиза. *Социальная и клиническая психиатрия.* 2018;28(4):5–10.  
Bobrov AE, Starostina EG, Aleksandrova MM, Almaev DR, Pavlova MG, Komerdus IV, Belaja ZhE, Mel'nichenko GA. Psichicheskie narushenija u pacientov s gormonal'no aktivnymi adenomami gipofiza. *Social'naja i klinicheskaja psihiatrija.* 2018;28(4):5–10. (In Russ.).
13. Loosen PT, Chambliss B, DeBold CR, Shelton R, Orth DN. Psychiatric Phenomenology in Cushing's Disease. *Pharmacopsychiatry.* 1992;25(4):192–198. doi: [10.1055/s-2007-1014405](https://doi.org/10.1055/s-2007-1014405)
14. Kelly WF. Psychiatric aspects of Cushing's syndrome. *QJ Med.* 1996;89(7):543–551. doi: [10.1093/qjmed/89.7.543](https://doi.org/10.1093/qjmed/89.7.543)
15. Kelly WF, Kelly MJ, Faragher B. A prospective study of psychiatric and psychological aspects of Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1996;45(6):715–720. doi: [10.1046/j.1365-2265.1996.8690878.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1996.8690878.x)
16. Tiemensma J, Biermasz NR, Middelkoop HM, van der Mast RC, Romijn JA, Pereira AM. Increased prevalence of psychopathology and maladaptive personality traits after long-term cure of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(10):E129–141. doi: [10.1210/jc.2010-0512](https://doi.org/10.1210/jc.2010-0512)
17. Tiemensma J, Kokshoorn NE, Biermasz NR, Keijser BJ, Wassenaar MJ, Middelkoop HA, Pereira AM, Romijn JA. Subtle cognitive impairments in patients with long-term cure of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(6):2699–2714. doi: [10.1210/jc.2009-2032](https://doi.org/10.1210/jc.2009-2032)
18. Ragnarsson O, Johannsson G. Cushing's syndrome: a structured short- and long-term management plan for patients in remission. *Eur J Endocrinol.* 2013;169(5):R139–152. doi: [10.1530/eje-13-0534](https://doi.org/10.1530/eje-13-0534)
19. Узбеков МГ, Максимова НМ. Моноамино-гормональные связи в патогенезе тревожной депрессии. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2015;115(1–2):52–55. doi: [10.17116/jnevro20151151252-55](https://doi.org/10.17116/jnevro20151151252-55)  
Uzbekov MG, Maksimova NM. Monoamine-hormonal interactions in the pathogenesis of anxious depression. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2015;115(1–2):52–55. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro20151151252-55](https://doi.org/10.17116/jnevro20151151252-55)
20. Brown SL, Praag HM. The Role of Serotonin in Psychiatric Disorders. Brunner/Mazel, Publisher: New York. 1991;215.
21. Bruce SM. The Brain on Stress: Toward an Integrative Approach to Brain, Body and Behavior. *Perspect Psychol Sci.* 2013;8(6):673–675. doi: [10.1177/1745691613506907](https://doi.org/10.1177/1745691613506907)
22. Sapolsky RM, Uno H, Rebert CS, Finch CE. Hippocampal Damage Associated with Prolonged Glucocorticoid Exposure in Primates. *J Neurosci.* 1990;10(9):2897–2902. doi: [10.1523/JNEUROSCI.10-09-02897.1990](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.10-09-02897.1990)
23. Maheu FS, Mazzone L, Merke DP, Keil MF, Stratakis CA, Pine DS, Ernst M. Altered amygdala and hippocampus function in adolescents with hypercortisolemia: A functional magnetic resonance imaging study of Cushing syndrome. *Dev Psychopathol.* 2008;20(4):1177–1189. doi: [10.1017/S0954579408000564](https://doi.org/10.1017/S0954579408000564)
24. Stewart PM, Biller BM, Marelli C, Gunnarsson C, Ryan MP, Johannsson G. Exploring Inpatient Hospitalizations and Morbidity in Patients With Adrenal Insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(12):4843–4850. doi: [10.1210/jc.2016-2221](https://doi.org/10.1210/jc.2016-2221)
25. Bleicken B, Hahner S, Ventz M, Quinkler M. Delayed Diagnosis of Adrenal Insufficiency Is Common: A Cross-Sectional Study in 216 Patients. *Am J Med Sci.* 2010;339(6):525–531. doi: [10.1097/maj.0b013e3181db6b7a](https://doi.org/10.1097/maj.0b013e3181db6b7a)
26. Tirabassi G, Boscaro M, Arnaldi G. Harmful effects of functional hypercortisolism: a working hypothesis. *Endocrine.* 2014;46(3):370–386. doi: [10.1007/s12020-013-0112-y](https://doi.org/10.1007/s12020-013-0112-y)
27. Трошина ЕА, Бельцевич ДГ, Молашенко НВ, Газизова ДО. Диагностика, дифференциальная диагностика и лечение эндогенного гиперкортицизма. *Проблемы эндокринологии.* 2010;56(2):53–63.  
Troshina EA, Bel'cevich DG, Molashenko NV, Gazizova DO. Diagnostika, differencial'naja diagnostika i lecheniej endogennoho giperkorticizma.

- Problemy jendokrinologii*. 2010;56(2):53–63. (In Russ.).
28. Шепелькевич АП, Дыдышко ЮВ, Холодова ЕА. Патогенетические аспекты и проблемные вопросы ранней диагностики субклинического гиперкортицизма. *Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал*. 2013;5(33):76–82. Shepel'kevich AP, Dydyshko JuV, Holodova EA. Patogeneticheskie aspekty i problemnye voprosy rannej diagnostiki subklinicheskogo giperkorticisma. *Lechebnoe delo: nauchno-prakticheskij terapevticheskij zhurnal*. 2013;5(33):76–82. (In Russ.).
  29. Мельниченко ГА, Дедов ИИ, Белая ЖЕ, Рожинская ЛЯ, Вагапова ГР, Волкова НИ, Григорьев АЮ, Гринева ЕН, Марова ЕИ, Мкртумян АМ, Трунин ЮЮ, Черebilло ВЮ. Болезнь Иценко–Кушинга: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. *Проблемы эндокринологии*. 2015;61(2):55–77. Mel'nichenko GA, Dedov II, Belaja ZhE, Rozhinskaja LJ, Vagarova GR, Volkova NI, Grigor'ev AJu, Grineva EN, Marova EI, Mkrumjan AM, Trunin JuJu, Cherebillo VJu. Bolezn' Icenko–Kushinga: klinika, diagnostika, differencial'naja diagnostika, metody lechenija. *Problemy jendokrinologii*. 2015;61(2):55–77. (In Russ.).
  30. Min L. Functional hypercortisolism, visceral obesity and metabolic syndrome. *Endocr Pract*. 2016;22(4):506–508. doi: [10.4158/EP161197.CO](https://doi.org/10.4158/EP161197.CO)
  31. Papanicolaou DA, Yanovski JA, Cutler GB, Chrousos GP, Nieman LK. A single midnight serum cortisol measurement distinguishes Cushing's syndrome from pseudo-Cushing states. *J Clin. Endocrinol. Metab*. 1998;83(4):1163–1167. doi: [10.1210/jcem.83.4.4733](https://doi.org/10.1210/jcem.83.4.4733)
  32. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J, Savage MO, Tabarin A. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(8):2807–2831. doi: [10.1210/jc.2015-1818](https://doi.org/10.1210/jc.2015-1818)
  33. Van Rossum EFC, Binder EB, Majer M, Koper JW, Ising M, Modell S, Salyakina D, Lamberts SWJ, Holsboer F. Polymorphisms of the glucocorticoid receptor gene and major depression. *Biol Psychiatry*. 2006;59(8):681–688. doi: [10.1016/j.biopsych.2006.02.007](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.02.007)
  34. Rao U, Hammen CL, Poland RE. Risk Markers for Depression in Adolescents: Sleep and HPA Measures. *Neuropsychopharmacology*. 2009;34(8):1936–1945. doi: [10.1038/npp.2009.27](https://doi.org/10.1038/npp.2009.27)
  35. Le Moul J, Ordaza SJ, Kircanski K, Singh MK, Gotlib IH. Predicting First Onset of Depression in Young Girls: Interaction of Diurnal Cortisol and Negative Life Events. *J Abnorm Psychol*. 2015;124(4):850–859. doi: [10.1037/abn0000087](https://doi.org/10.1037/abn0000087)
  36. Adam EK, Doane LD, Zinbarg RE, Mineka S, Craske MG, Griffith JW. Prospective prediction of major depressive disorder from cortisol awakening responses in adolescence. *Psychoneuroendocrinology*. 2010;35(6):921–931. doi: [10.1016/j.psychneuen.2009.12.007](https://doi.org/10.1016/j.psychneuen.2009.12.007)
  37. Ellenbogen MA, Hodgins S, Linnen A-M, Ostiguy CS. Elevated daytime cortisol levels: A biomarker of subsequent major affective disorder? *J Affect Disord*. 2011;132(1–2):265–269. doi: [10.1016/j.jad.2011.01.007](https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.01.007)
  38. Verduijn J, Milaneschi Y, Schoevers RA, van Hemert AM, Beekman ATF, Penninx BWJH. Pathophysiology of major depressive disorder: mechanisms involved in etiology are not associated with clinical progression. *Transl Psychiatry*. 2015;5(9):e649. doi: [10.1038/tp.2015.137](https://doi.org/10.1038/tp.2015.137)
  39. Zajkowska Z, Gullett N, Walsh A, Zonca V, Pedersen GA, Souza L, Kieling C, Fisher HL, Kohrt BA, Mondelli V. Cortisol and development of depression in adolescence and young adulthood — a systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2022;136:105625. doi: [10.1016/j.psychneuen.2021.105625](https://doi.org/10.1016/j.psychneuen.2021.105625)
  40. Kennis M, Gerritsen L, van Dalen M, Williams A, Cuijpers P, Bockting C. Prospective biomarkers of major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2020;25(2):321–338. doi: [10.1038/s41380-019-0585-z](https://doi.org/10.1038/s41380-019-0585-z)
  41. Ju Y, Wang M, Lu X, Sun J, Dong Q, Zhang L, Liu B, Liu J, Yan D, Guo H, Zhao F, Liao M, Zhang X, Zhang Y, Li L. The effects of childhood trauma on the onset, severity and improvement of depression: the role of dysfunctional attitudes and cortisol levels. *J Affect Disord*. 2020;276:402–410. doi: [10.1016/j.jad.2020.07.023](https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.07.023)
  42. Heim C, Newport DJ, Bonsall R, Miller AH, Nemeroff CB. Altered pituitary-adrenal axis responses to provocative challenge tests in adult survivors of childhood abuse. *Am J Psychiatry*. 2001;158(4):575–581. doi: [10.1176/appi.ajp.158.4.575](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.4.575)
  43. Maripuu M, Wikgren M, Karling P, Adolfsen R, Norback KF. Relative hypo- and hypercortisolism are both associated with depression and lower quality of life in bipolar disorder: a cross-sectional study. *PLoS One*. 2014;9(6):e98682. doi: [10.1371/journal.pone.0098682](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098682)
  44. Stetler C, Miller GE. Depression and Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Activation: A Quantitative Summary of Four Decades of Research. *Psychosom Med*. 2011;73(2):114–126. doi: [10.1097/PSY.0b013e31820ad12b](https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e31820ad12b)
  45. Gold PW, Chrousos GP. Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high vs low CRH/NE states. *Mol Psychiatry*. 2002;7(3):254–275. doi: [10.1038/sj.mp.4001032](https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001032)
  46. Gold PW, Kling MA, Khan I, Calabrese JR, Kalogeras K, Post RM, Avgerinos PC, Loriaux DL, Chrousos GP. Corticotropin releasing hormone: relevance to normal physiology and to the pathophysiology and differential diagnosis of hypercortisolism and adrenal insufficiency. *Adv Biochem Psychopharmacol*. 1987;43:183–200.

47. Gold PW, Licinio J, Wong ML, Chrousos GP. Corticotropin Releasing Hormone in the Pathophysiology of Melancholic and Atypical Depression and in the Mechanism of Action of Antidepressant Drugs. *Ann N Y Acad Sci.* 1995;771:716–729. doi: [10.1111/j.1749-6632.1995.tb44723](https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1995.tb44723)
48. Parker KJ, Schatzberg AF, Lyons DM. Neuroendocrine aspects of hypercortisolism in major depression. *Horm Behav.* 2003;43(1):60–66. doi: [10.1016/s0018-506x\(02\)00016-8](https://doi.org/10.1016/s0018-506x(02)00016-8)
49. Knorr U, Vinberg M, Kessing LV, Wetterslev J. Salivary cortisol in depressed patients versus control persons: a systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology.* 2010;35(9):1275–1286. doi: [10/1016/j.psyneuen.2010.04.001](https://doi.org/10/1016/j.psyneuen.2010.04.001)
50. Левчук ЛА, Вялова НМ, Симуткин ГГ, Иванова СА, Бохан НА. Уровень кортизола у пациентов с аффективными расстройствами: ассоциация с нозологической формой. *Вестник уральской медицинской академической науки.* 2014;3(49):217–218. Levchuk LA, Vjalova NM, Simutkin GG, Ivanova SA, Bohan NA. Uroven' kortizola u pacientov s affektivnymi rasstrojstvami: asociacija s nozologicheskoj formoj. *Vestnik ural'skoj medicinskoj akademicheskoj nauki.* 2014;3(49):217–218. (In Russ.).
51. Кочетков ЯА, Бельтикова КВ, Горобец ЛН. Гормональные маркеры анаболического баланса при депрессии. *Психофармакология и биологическая наркологию.* 2008;8(1):2367–2368. Kochetkov JaA, Bel'tikova KV, Gorobec LN. Gormonal'nye markjory anabolicheskogo balansa pri depressii. *Psihofarmakologija i biologicheskaja narkologija.* 2008;8(1):2367–2368. (In Russ.).
52. Узбеков МГ, Максимова НМ. Некоторые нейробиологические аспекты патогенеза тревожной депрессии и антиглюкокортикоидная фармакотерапия. *Российский психиатрический журнал.* 2018;2:31–39. Uzbekov MG, Maksimova NM. Nekotorye nejrobiologicheskie aspekty patogeneza trevozhnoj depressii i antigljukokortikoidnaja farmakoterapija. *Rossijskij psihiatricheskij zhurnal.* 2018;2:31–39. (In Russ.).
53. Høifødt RS, Waterloo K, Wang CEA, Eisemann M, Figen-schau Y, Halvorsen M. Cortisol levels and cognitive profile in major depression: A comparison of currently and previously depressed patients. *Psychoneuroendocrinology.* 2019;99:57–65. doi: [10.1016/j.psyneuen.2018.08.024](https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.08.024)
54. Strickland PL, Deakin JFW, Percival C, Dixon J, Gater RA, Goldberg DP. Bio-social origins of depression in the community. Interactions between social adversity, cortisol and serotonin neurotransmission. *Br J Psychiatry.* 2002;180:168–173. doi: [10.1192/bjp.180.2.168](https://doi.org/10.1192/bjp.180.2.168)
55. Brouwer JP, Appelhof BC, Hoogendijk WJG, Huyser J, Endert E, Zuketto C, Schene AH, Tijssen JGP, Dyck RV, Wiersinga WM, Fliers E. Thyroid and adrenal axis in major depression: a controlled study in outpatients. *Eur J Endocrinol.* 2005;152(2):185–191. doi: [10.1530/eje.1.01828](https://doi.org/10.1530/eje.1.01828)
56. Arana GW, Baldessarini RJ, Ornstein M. The dexamethasone suppression test for diagnosis and prognosis in psychiatry. Commentary and review. *Arch Gen Psychiatry.* 1985;42(12):1193–1204. doi: [10.1001/archpsyc.1985.01790350067012](https://doi.org/10.1001/archpsyc.1985.01790350067012)
57. Heim C, Ehler U, Hellhammer DH. The potential role of hypocortisolism in the pathophysiology of stress-related bodily disorders. *Psychoneuroendocrinology.* 2000;25(1):1–35. doi: [10.1016/s0306-4530\(99\)00035-9](https://doi.org/10.1016/s0306-4530(99)00035-9)
58. Gupta D, Morley JE. Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) Axis and Aging. *Compr Physiol.* 2014;4(4):1495–1510. doi: [10.1002/cphy.c130049](https://doi.org/10.1002/cphy.c130049)
59. Moffat SD, An Y, Resnick SM, Diamond MP, Ferrucci L. Longitudinal Change in Cortisol Levels Across the Adult Life Span. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2020;75(2):394–400. doi: [10.1093/gerona/gly279](https://doi.org/10.1093/gerona/gly279)
60. Bhagwagar Z, Hafizi S, Cowen PJ. Increase in concentration of waking salivary cortisol in recovered patients with depression. *Am J Psychiatry.* 2003;160(10):1890–1891. doi: [10.1176/appi.ajp.160.10.1890](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.10.1890)
61. Vreeburg SA, Hoogendijk WJG, van Pelt J, Derijk RH, Verhagen JCM, van Dyck R, Smit JH, Zitman FG, Penninx BWJH. Major Depressive Disorder and Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Activity. *Arch Gen Psychiatry.* 2009;66(6):617–626. doi: [10.1001/archgenpsychiatry.2009.50](https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.50)
62. Oldehinkel AJ, van den Berg MD, Flentge F, Bouhuys AL, ter Horst GJ, Ormel J. Urinary free cortisol excretion in elderly persons with minor and major depression. *Psychiatry Res.* 2001;104(1):39–47. doi: [10.1016/s0165-1781\(01\)00300-6](https://doi.org/10.1016/s0165-1781(01)00300-6)
63. O'Keane V, Dinan TG, Scott L, Corcoran C. Changes in Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Measures After Vagus Nerve Stimulation Therapy in Chronic Depression. *Biol Psychiatry.* 2005;58(12):963–968. doi: [10.1016/j.biopsych.2005.04.0](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.04.0)
64. Watson S, Gallagher P, Del-Estal D, Hearn A, Ferriter IN, Young AH. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in patients with chronic depression. *Psychol Med.* 2002;32(6):1021–1028. doi: [10.1017/s0033291702005998](https://doi.org/10.1017/s0033291702005998)
65. Künzel HE, Binder EB, Nickel T, Ising M, Fuschs B, Majer M, Pfennig A, Ernst G, Kern N, Schmid DA, Uhr M, Holsboer F, Modell M. Pharmacological and nonpharmacological factors influencing hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis reactivity in acutely depressed psychiatric in-patients, measured by the Dex-CRH test. *Neuropsychopharmacol.* 2003;28:2169–2178. doi: [10.1038/sj.npp.1300280](https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300280)
66. Meador-Woodruff JH, Gurguis G, Grunhaus L, Haskett RF, Greden JF. Multiple depressive episodes and plasma postdexamethasone cortisol levels. *Biol Psychiatry.* 1987;22(5):583–592. doi: [10.1016/0006-3223\(87\)90186-7](https://doi.org/10.1016/0006-3223(87)90186-7)

67. Nelson JC, Davis JM. DST Studies in Psychotic Depression: A Meta-Analysis. *Am J Psychiatry*. 1997;154(11):1497–1503. doi: [10.1176/ajp.154.11.1497](https://doi.org/10.1176/ajp.154.11.1497)
68. Jain FA, Connolly CG, Reus VI, Meyerhoff DJ, Yang TT, Mellon SH, Mackin S, Hough CM, Morford A, Wolkowitz OM. Cortisol, moderated by age, is associated with antidepressant treatment outcome and memory improvement in Major Depressive Disorder: A retrospective analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2019;109:104386. doi: [10.1016/j.psypneuen.2019.104386](https://doi.org/10.1016/j.psypneuen.2019.104386)
69. Winokur G, Black DW, Nasrallah A. DST nonsuppressor status: relationship to specific aspects of the depressive syndrome. *Biol Psychiatry*. 1987;22(3):360–368. doi: [10.1016/0006-3223\(87\)90153-3](https://doi.org/10.1016/0006-3223(87)90153-3)
70. Juruena MF, Bocharova M, Agustini B, Young AH. Atypical depression and non-atypical depression: Is HPA axis function a biomarker? A systematic review. *J Affect Disord*. 2018;233:45–67. doi: [10.1016/j.jad.2017.09.052](https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.09.052)
71. Herane-Vives A, Papadopoulos A, de Angel V, Chua K-C, Soto L, Chalder T, Young AH, Cleare AJ. Cortisol Levels in Chronic Fatigue Syndrome and Atypical Depression Measured Using Hair and Saliva Specimens. *J Affect Disord*. 2020;267:307–314. doi: [10.1016/j.jad.2020.01.146](https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.01.146)
72. Geraciotti TD, Loosen PT, Orth DN. Low cerebrospinal fluid corticotropin-releasing hormone concentrations in eucortisolemic depression. *Biol Psychiatry*. 1997;42(3):165–174. doi: [10.1016/S0006-3223\(96\)00312-5](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(96)00312-5)
73. Anisman H, Ravindran AV, Griffiths J, Merali, Z. Endocrine and cytokine correlates of major depression and dysthymia with typical or atypical features. *Mol Psychiatry*. 1999;4(2):182–188. doi: [10.1038/sj.mp.4000436](https://doi.org/10.1038/sj.mp.4000436)
74. Крижановский АС. Щедрина ЛВ, Дубинина ЕЕ, Мазо ГЭ. Роль нейроэндокринных показателей в формировании терапевтической резистентности при депрессивном расстройстве. *Психическое здоровье*. 2017;15(4):10–16. Krizhanovskij AS. Shhedrina LV, Dubinina EE, Mazo GJe. Rol' nejroendokrinnyh pokazatelej v formirovanii terapevticheskoj rezistentnosti pri depressivnom rasstrojstve. *Psihicheskoe zdorov'e*. 2017;15(4):10–16. (In Russ.).
75. Sachar EJ, Hellman L, Fukushima DK, Gallagher TF. Cortisol production in depressive illness. A clinical and biochemical clarification. *Arch Gen Psychiatry*. 1970;23(4):289–298. doi: [10.1001/archpsyc.1970.017500](https://doi.org/10.1001/archpsyc.1970.017500)
76. Keller J, Gomez R, Williams G, Lembke A, Lazzeroni L, Murphy GM, Schatzberg AF. HPA Axis in Major Depression: Cortisol, Clinical Symptomatology, and Genetic Variation Predict Cognition. *Mol Psychiatry*. 2017;22(4):527–536. doi: [10.1038/mp.2016.120](https://doi.org/10.1038/mp.2016.120)
77. Hinkelmann K, Moritz S, Botzenhardt J, Muhtz C, Wiedemann K, Kellner M, Otte C. Changes in cortisol secretion during antidepressive treatment and cognitive improvement in patients with major depression: A longitudinal study. *Psychoneuroendocrinology*. 2012;37(5):685–692. doi: [10.1016/j.psypneuen.2011.08.012](https://doi.org/10.1016/j.psypneuen.2011.08.012)
78. Zhong X, Ning Y, Gu Y, Wu Z, Ouyang C, Liang W, Chen B, Peng Q, Mai N, Wu Y, Chen X, Huang X, Pan S. A reliable global cognitive decline and cortisol as an associated risk factor for patients with late-life depression in the short term: A 1-year prospective study. *J Affect Disord*. 2018;240:214–219. doi: [10.1016/j.jad.2018.07.052](https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.07.052)
79. Nolan M, Roman E, Nasa A, Levins KJ, O'Hanlon E, O'Keane V, Roddy DW. Hippocampal and Amygdalar Volume Changes in Major Depressive Disorder: A Targeted Review and Focus on Stress. *Chronic stress*. 2020;4:2470547020944553. doi: [10.1177/2470547020944553](https://doi.org/10.1177/2470547020944553)
80. Nguyen LH, Kakeda S, Watanabe K, Katsuki A, Sugimoto K, Igata N, Shinkai T, Abe O, Korogi Y, Ikenouchi A, Yoshimura R. Brain structural network alterations related to serum cortisol levels in drug-naïve, first-episode major depressive disorder patients: a source-based morphometric study. *Sci Rep*. 2020;10(1):22096. doi: [10.1038/s41598-020-79220-2](https://doi.org/10.1038/s41598-020-79220-2)
81. Georgotas A, McCue RE, Kim M, Hapworth WE, Reisberg B, Stoll PM, Sinaiko E, Fanelli C, Stokes PE. Dexamethasone suppression in dementia, depression, and normal aging. *Am J Psychiatry*. 1986;143(4):452–456. doi: [10.1176/ajp.143.4.452](https://doi.org/10.1176/ajp.143.4.452)
82. Coryell W, Schlessler M. The Dexamethasone Suppression Test and Suicide Prediction. *Am J Psychiatry*. 2001;158(5):748–753. doi: [10.1176/appi.ajp.158.5.748](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.5.748)
83. Coryell W, Young E, Carroll B. Hyperactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and mortality in major depressive disorder. *Psychiatry Res*. 2006;142(1):99–104. doi: [10.1016/j.psychres.2005.08.009](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2005.08.009)
84. O'Connor DB, Ferguson E, Green JA, O'Carroll RE, O'Connor RC. Cortisol levels and suicidal behavior: A meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;63:370–379. doi: [10.1016/j.psypneuen.2015.10.011](https://doi.org/10.1016/j.psypneuen.2015.10.011)
85. Fischer S, Macare C, Cleare AJ. Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis functioning as predictor of antidepressant response—Meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017;83:200–211. doi: [10.1016/j.neubiorev.2017.10.012](https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.10.012)
86. Choi KW, Na EJ, Fava M, Mischoulon D, Cho H, Jeon HJ. Increased adrenocorticotrophic hormone (ACTH) levels predict severity of depression after six months of follow-up in outpatients with major depressive disorder. *Psychiatry Res*. 2018;270:246–252. doi: [10.1016/j.psychres.2018.09.0](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.09.0)
87. Kennis M, Gerritsen L, van Dalen M, Williams A, Cuijpers P, Bockting C. Prospective biomarkers of



- major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2020;25(2):321–338. doi: [10.1038/s41380-019-0585-z](https://doi.org/10.1038/s41380-019-0585-z)
88. McAllister-Williams RH, Ferrier IN, Young AH. Mood and neuropsychological function in depression: the role of corticosteroids and serotonin. *Psychol Med*. 1998;28(3):573–584. doi: [10.1017/s0033291798006680](https://doi.org/10.1017/s0033291798006680)
  89. Pariante CM, Makoff A, Lovestone S, Feroli S, Hayden A, Miller AH, Kerwin RW. Antidepressants enhance glucocorticoid receptor function in vitro by modulating the membrane steroid transporters. *Br J Pharmacol*. 2001;134(6):1335–1343. doi: [10.1038/sj.bjp.0704368](https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0704368)
  90. Nacker C, Zunszain PA, Carvalho LA. The glucocorticoid receptor: pivot of depression and of antidepressant treatment? *Psychoneuroendocrinology*. 2011;36(3):415–425. doi: [10.1016/j.psyneuen.2010.03.007](https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2010.03.007)
  91. Gao S-F, Bao A-M. Corticotropin-Releasing Hormone, Glutamate, and g-Aminobutyric Acid in Depression. *Neuroscientist*. 2011;17(1):124–144. doi: [10.1177/1073858410361780](https://doi.org/10.1177/1073858410361780)
  92. Горобец ЛН, Буланов ВС, Литвинов АВ. Динамика уровней кортизола и дегидроэпиандростерона-сульфата у больных с расстройствами аффективного спектра в процессе терапии венлафаксином. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2021;23(5):14–21.  
Gorobec LN, Bulanov VS, Litvinov AV. Dinamika urovnej kortizola i degidrojepiandrosterona-sulfata u bol'nyh s rasstrojstvami affektivnogo spektra v processe terapii venlafaksinom. *Psihiatrija i psihofarmakoterapija*. 2021;23(5):14–21. (In Russ.).
  93. Duval F, Mokrani MC, Ortiz JAM, Schulz P, Champeval C, Macher J-P. Neuroendocrine predictors of the evolution of depression. *Dialogues Clin Neurosci*. 2005;7(3):273–282. doi: [10.31887/DCNS.2005.7.3/fduval](https://doi.org/10.31887/DCNS.2005.7.3/fduval)
  94. Schüle C. Neuroendocrinological mechanisms of actions of antidepressant drugs. *J Neuroendocrinol*. 2007;19(3):213–226. doi: [10.1111/j.1365-2826.2006.01516.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2006.01516.x)
  95. Jani BD, McLean G, Nicholl BI, Barry SJE, Sattar N, Mair FS, Cavanagh J. Risk assessment and predicting outcomes in patients with depressive symptoms: a review of potential role of peripheral blood based biomarkers. *Front Hum Neurosci*. 2015;9:18. doi: [10.3389/fnhum.2015.00018](https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00018)
  96. Ribeiro SC, Tandon R, Grunhaus L, Greden JF. The DST as a predictor of outcome in depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 1993;150(11):1618–1629. doi: [10.1176/ajp.150.11.1618](https://doi.org/10.1176/ajp.150.11.1618)
  97. Kabia FM, Rhebergen D, van Exel E, Stek ML, Comijs HC. The predictive value of cortisol levels on 2-year course of depression in older persons. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;63:320–326. doi: [10.1016/j.psyneuen.2015.10.006](https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.10.006)
  98. Kurczewska E, Ferensztajn-Rochowiak E, Rybakowski F, Michalak M, Rybakowski J. Treatment-resistant depression: neurobiological correlates and the effect of sleep deprivation with sleep phase advance for the augmentation of pharmacotherapy. *World J Biol Psychiatry*. 2021;22(1):58–69. doi: [10.1080/15622975.2020.17554](https://doi.org/10.1080/15622975.2020.17554)
  99. Blasco BV, Garcia-Jimenez J, Bodoano I, Gutiérrez-Rojas L. Obesity and Depression: Its Prevalence and Influence as a Prognostic Factor: A Systematic Review. *Psychiatry Investig*. 2020;17(8):715–724. doi: [10.30773/pi.2020.0099](https://doi.org/10.30773/pi.2020.0099)
  100. Yu M, Zhang X, Lu F, Fang L. Depression and Risk for Diabetes: A Meta-Analysis. *Can J Diabetes*. 2015;39(4):266–272. doi: [10.1016/j.jcjd.2014.11.006](https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2014.11.006)
  101. Strik JJ, Honig A, Maes M. Depression and myocardial infarction: relationship between heart and mind. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2001;25(4):879–892. doi: [10.1016/s0278-5846\(01\)00150-6](https://doi.org/10.1016/s0278-5846(01)00150-6)
  102. Vogelzangs N, Suthers K, Ferruci L, Simonsick EM, Ble A, Schragger M, Bandinelli S, Lauretani F, Gianneli SV, Penninx BW. Hypercortisolemic Depression is Associated with the Metabolic Syndrome in Late-Life. *Psychoneuroendocrinology*. 2007;32(2):151–159. doi: [10.1016/j.psyneuen.2006.11.009](https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2006.11.009)
  103. Thakore JH, Richards PJ, Reznick RH, Martin A, Dinan TG. Increased intra-abdominal fat deposition in patients with major depressive illness as measured by computed tomography. *Biol Psychiatry*. 1997;41(11):1140–1142. doi: [10.1016/s0006-3223\(97\)85394-2](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(97)85394-2)
  104. Pfohl B, Rederer M, Coryell W, Stangl D. Association between Post-Dexamethasone Cortisol Level and Blood Pressure in Depressed Inpatients. *J Nerv Ment Dis*. 1991;179(1):44–47. doi: [10.1097/00005053-199101000-00009](https://doi.org/10.1097/00005053-199101000-00009)
  105. Jokinen J, Nordström P. HPA axis hyperactivity and cardiovascular mortality in mood disorder inpatients. *J Aff Disord*. 2009;116(1–2):88–92. doi: [10.1016/j.jad.2008.10.025](https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.10.025)
  106. Wolkowitz OM, Reus VI, Chan T, Manfredi F, Raum W, Johnson R, Canick J. Antigluco-corticoid treatment of depression: double-blind ketoconazole. *Biol Psychiatry*. 1999;45(8):1070–1074. doi: [10.1016/s0006-3223\(98\)00267-4](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(98)00267-4)
  107. Reus VI, Wolkowitz OM. Antigluco-corticoid drugs in the treatment of depression. *Expert Opin Investig Drugs*. 2001;10(10):1789–1796. doi: [10.1517/13543784.10.10.1789](https://doi.org/10.1517/13543784.10.10.1789)
  108. Murphy BE, Ghadirian AM, Dhar V. Neuroendocrine responses to inhibitors of steroid biosynthesis in patients with major depression resistant to antidepressant therapy. *Can J Psychiatry*. 1998;43(3):279–286. doi: [10.1177/070674379804300307](https://doi.org/10.1177/070674379804300307)
  109. Murphy BE, Dhar V, Ghadirian AM, Chouinard G, Keller R. Response to steroid suppression in major

depression resistant to antidepressant therapy. *J Clin Psychopharmacol.* 1991;11(2):121–126.

110. Rogoz Z, Skuza G, Wojcikowski J, Daniel WA, Wrobel A, Dudek D, Zieba A. Effect of metyrapone supplementation on imipramine therapy in patients with treatment-resistant unipolar depression. *Pol J Pharmacol.* 2004;56(6):849–855.
111. Claes SJ. Corticotropin-releasing hormone (CRH) in psychiatry: from stress to psychopathology. *Ann Med.* 2004;36(1):50–61. doi: [10.1080/07853890310017044](https://doi.org/10.1080/07853890310017044)
112. Kaur M, Sanches M. Experimental Therapeutics in Treatment-Resistant Major Depressive Disorder. *J Exp Pharmacol.* 2021;13:181–196. doi: [10.2147/JEP.S259302](https://doi.org/10.2147/JEP.S259302)
113. Gallagher P, Malik N, Newham J, Young AH, Ferriter IN, Mackin P. Antiglucocorticoid treatments for mood disorders. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008. doi: [10.1002/14651858.cd005168.pu](https://doi.org/10.1002/14651858.cd005168.pu)
114. Lombardo G, Enache D, Gianotti L, Schatzberg AF, Young AH, Pariante CM, Mondelli V. Baseline cortisol and the efficacy of antiglucocorticoid treatment in mood disorders: A meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology.* 2019;110:104420. doi: [10.1016/j.psychneuen.2019.104420](https://doi.org/10.1016/j.psychneuen.2019.104420)
115. Block TS, Kushner H, Kalin N, Nelson C, Belanoff J, Schatzberg A. Combined Analysis of Mifepristone for Psychotic Depression: Plasma Levels Associated With Clinical Response. *Biol Psychiatry.* 2018;84(1):46–54. doi: [10.1016/j.biopsych.2018.01.008](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.01.008)
116. Blasey CM, Block TS, Belanoff JK, Roe RL. Efficacy and Safety of Mifepristone for the Treatment of Psychotic Depression. *J Clin Psychopharmacol.* 2011;31(4):436–440. doi: [10.1097/jcp.0b013e3182239191](https://doi.org/10.1097/jcp.0b013e3182239191)
117. Ding Y, Wei Z, Yan H, Guo W. Efficacy of Treatments Targeting Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Systems for Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis. *Front Pharmacol.* 2021;12:1–14. doi: [10.3389/fphar.2021.73215](https://doi.org/10.3389/fphar.2021.73215)

#### **Сведения об авторах**

Ольга Александровна Юнилайнен, кандидат медицинских наук, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-4063-7183>

[olga84J@yandex.ru](mailto:olga84J@yandex.ru)

Елена Георгиевна Старостина, доктор медицинских наук, профессор, кафедра эндокринологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-3328-2812>

[elena.starostina59@yandex.ru](mailto:elena.starostina59@yandex.ru)

Игорь Валентинович Олейчик, доктор медицинских наук, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-8344-0620>

[i.oleichik@mail.ru](mailto:i.oleichik@mail.ru)

#### **Information about the authors**

Olga A. Yunilaynen, Candidate of Medical Sciences, Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-4063-7183>

[olga84J@yandex.ru](mailto:olga84J@yandex.ru)

Elena G. Starostina, Dr. of Sci. (Med.), Department of endocrinology, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-3328-2812>

[elena.starostina59@yandex.ru](mailto:elena.starostina59@yandex.ru)

Igor V. Oleichik, Dr. of Sci. (Med.), Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-8344-0620>

[i.oleichik@mail.ru](mailto:i.oleichik@mail.ru)

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

*There is no conflict of interests*

Дата поступления 09.07.2022  
Received 09.07.2022

Дата рецензии 07.11.2022  
Revised 07.11.2022

Дата принятия 13.12.2022  
Accepted for publication 13.12.2022

## Рецензия на монографию: Пятницкий Н.Ю. Деперсонализационные и сенестопатические феномены (эволюция концепций: от J. Reil до E. Dupre и K. Haug)

Москва: РУСАЙНС, 2022:156 с. ISBN 978-5-4365-9624-2

Борис Аркадьевич Воскресенский

## Book Review: Pyatnitskiy N. Yu. Depersonalization and Coenaesthopathic Phenomena (Evolution of the Concepts from J. Reil to E. Dupre and K. Haug)

Moscow: RuSciNce, 2022:156 p. ISBN 978-5-4365-9624-2

Boris A. Voskresenski

Новая книга Н.Ю. Пятницкого, как и предыдущие труды автора, представляет историко-психопатологическое исследование. Она не просто воссоздает хронологию появления некоторых понятий, но прослеживает, анализирует, объясняет их становление, наполнение определенным содержанием с демонстрацией на клинических примерах-наблюдениях, заимствованных из рассматриваемых работ. Благодаря этому монография, несомненно, окажется интересной, необходимой не только для теоретиков-антропологов (в самом широком смысле), но и для клиницистов, занимающихся повседневной лечебно-диагностической работой.

В названии книги соседствуют два психопатологических феномена, казалось бы, слабо связанные друг с другом. Но проведенный автором анализ как раз показывает, точнее, даже доказывает, что определенная общность имеется. В клинической практике она обнаруживается как сосуществование (в некоторых клинических случаях, в статусе или в динамике) этих состояний. Но главное обоснование выстраивается на основе определенного исходного (эволюционно-онтогенетического) понимания организации и функционирования телесных (и в частности, «нервных») структур и становления собственно психической деятельности человека в норме и патологии.

Книга открывается «Предисловием», предваряемым посвящением памяти профессора Дианы Дмитриевны Орловской, предложившей автору идею этой исторической реконструкции. Эта особая благодарность автора не есть бытовая, протокольная деталь, она — чрезвычайно важный штрих к личностному облику авторитетного профессора-психиатра, чье имя обычно связывается с проблемами биологической психиатрии. Но психиатрия — это наука «обо всем»: и о телесном, и о душе (собственно психике), и о духе («культуре» как пространстве существования человека).

Отдельную признательность автор высказывает скончавшемуся в 2021 г. доктору медицинских наук В.Ю. Воробьеву, внесшему значительный вклад в изучение деперсонализационных расстройств.

Позволим себе проявить горестно окрашенную инициативу и перенести из благодарственного перечня современных плодотворно работающих союзников автора в психиатрический мартиролог имя недавно скончавшегося профессора Петра Викторович Морозова.

Основное содержание изложено в восьми главах историко-клинического характера. Глава первая «Церебро-кардиальная невропатия М. Krishaber и сознание “Я” в концепциях Н. Taine, Th. Ribot и W. James» открывается замечанием автора о том, что истоки учения о деперсонализации вплоть до настоящего времени все еще серьезно не рассмотрены. Существенно не изменилось и само понимание этого феномена, а в чем-то оно «стало даже беднее». От себя (автор рецензии. — *Б.В.*) добавим, что, увы, последнюю оценку правомерно отнести и ко многим другим психопатологическим феноменам, и это оскудение даже получило свое обозначение — «психиатрия Макдональдса».

Указывая, что начальные описания деперсонализационных переживаний восходят к классикам психиатрии J. Esquirol и W. Griesinger, которые, как и большинство последующих исследователей, рассматривали их в рамках разных заболеваний, выделявшихся в те времена — ипохондрии, аффективных расстройств и других самых различных форм патологии, — автор подробнейшим образом разбирает публикацию французско-венгерского отоларинголога М. Krishaber о «церебро-кардиальной невропатии», расценивая ее как «первое клинически систематизированное концептуальное описание феномена деперсонализации» (с. 7).

Эту картину автор обзора воспроизводит подробно, и читатель видит, что, хотя деперсонализация известна около полутора столетий, основные описания и характеристики соответствуют современным взглядам на полиэтиологичность (Multiple Causation) и вариативный патогенез (полипатогенетичность) деперсонализации, наличие сенсорно-телесно-висцеральных и психических феноменов.

Определенные научные исторические параллели, проведенные автором, убедительно показывают, что психопатология (как и психиатрия в целом) во многих

своих положениях «выростала» из соматической медицины.

Но в этой же главе автор подчеркивает, что описания, сделанные врачом-интернистом, не прошли мимо внимания ведущих специалистов того времени в области гуманитарных наук — философа Н. Тейна, психологов Th. Ribot и W. James. Подробно, с упоминанием мыслителей Античности автор показывает, как нащупывались формы взаимосвязи ощущений, с одной стороны, и структуры чувства «Я», с другой, в норме и патологии, и это, в свою очередь, обогащало и изменяло понимание самого «Я».

«Я существую» — «я другой» — «я не существую» — вся эта варибельность подходов рассматривается автором, отмечается ее переключки с более поздними работами К. Ясперса и наших современников. Еще более усложняет ситуацию упоминание о «двойных восприятиях», которые представляется правомерным сопоставить с «двухколейностью» переживаний и «дежа вю» при некоторых феноменах, обусловленных функциональной асимметрией, «неконгруэнтной деятельностью головного мозга».

В последующих главах, в заголовках которых также конкретизированы клинические понятия, имена исследователей, даты очередных «шагов» науки, перед читателем предстает та же борьба воззрений на «основания» (автор рецензии. — *Б.В.*) деперсонализации. Показано различие представлений о лежащих в основе деперсонализации чувственности и чувствительности/эмоциональности или же об особых дисгармониях в переживании «Я», а быть может, в пробуждении «смутного сознания» чего-то ранее пережитого или же, наоборот, предвосхищаемого.

Как безусловно позитивное следует оценить стремление автора представить всестороннюю, можно сказать, всеобъемлющую картину изучения (наверное, уместнее будет сказать обособления, выделения) деперсонализации. На научно-исторических фактах он показывает, что эстетические впечатления также могут давать материал для клинических размышлений. Так, популярный во французской художественной литературе феномен «дежа вю» побудил психолога L. Dugas сопоставить его с «удвоением личности». Этот феномен трактовался им не буквально, а как психопатологическое состояние с переживанием отчуждения психических актов. А упомянутое чуть выше предвосхищение, оказывается, можно встретить в произведениях Вальтера Скотта как «чувство предсуществования».

Столь же содержательно автором обзора воспроизводятся взаимоотношения психиатрии и философии. Их история содержится в рассказе о дневниках швейцарского философа Анри Амьеля (H.-F. Amiel). А. Амьель ввел понятие «деперсонализация», которое было подхвачено и перенесено в психиатрию психологом L. Dugas. Приводимые в рецензируемой работе цитаты из А. Амьеля (с сопоставлениями разных изданий и переводов) наглядно демонстрируют филигранность проработки проблемы как ее первопроходцами,

так и представленным на этих страницах нашим современником. Невозможно не обратить внимание на приводимые автором монографии оценки-осмысления А. Амьелем музыкальных впечатлений (произведения Моцарта, Бетховена, Вагнера) как особых психологически-психопатологических переживаний. А упоминание об отношении к самоописаниям А. Амьеля в России (П.Б. Ганнушкин, Л.Н. Толстой) придает этим научным поискам почти вселенский размах. И нельзя не присоединиться к высказанному автором сожалению о том, что в СССР записки А. Амьеля не были изданы. Поэтому повторим (и расширим взгляд): все цитаты из «исторических» описаний деперсонализации, приводимые автором настоящей монографии, бесценны. И в целом его способность представить конкретную психопатологическую проблему, отдельный симптом или синдром в максимально полном культурно-историческом контексте — уникальное свойство, которое и привлекает к его публикациям пытливых читателей.

Скруплезно уточняются различия в понимании учеными разных стран и научных школ, отдельными исследователями таких категорий, как «личность», «сознание» и «самосознание», «эмоция», «ощущение», «общее чувство», «чувство реального» и «чувство “Я”», некоторых других расплывчатых определений, и это, безусловно, способствует оттачиванию клинического мышления, без которого психиатрия неизбежно замечается наукообразным — равно «обывательским» — психологизированием или тончайшей (в лучшем, академическом смысле) нейрохимией. В обоих случаях от психиатрии не остается ничего.

Взаимоотношения души и тела (повторим), «общего чувства», сенестезий — сенестезиопатий — сенестопатий подробно рассматриваются в следующих главах. Представляется обоснованным проявленное в этом контексте особое внимание к идеям J. Reil, первым употребившего термин «психиатрия» и, несмотря на это, недостаточно широко известного в нашей стране. E. von Feuchtersleben, E. Dupre, P. Camus, K. Haug, P. Janet, G. Stoerring, R. von Kraft-Ebing, C. Wernicke, E. Kraepelin, K. Jaspers — вот лишь некоторые исследователи, чьи воззрения внимательно анализируются-сопоставляются, оцениваются в представляемой нами книге. Рассматриваются и взгляды отечественных исследователей, среди них А.В. Снежневский, А.Б. Смулевич, В.Ю. Воробьев, И.И. Сергеев, А.Я. Басова и др.

Завершая настоящее размышление, еще раз подчеркнем, что, представляя эти разносторонние исследования, автор вновь и вновь убедительно показывает, что переживание «Я» в норме и патологии (соответственно, деперсонализация) можно выстраивать, отталкиваясь как «снизу», имея в виду сенсорную сферу в самом широком смысле, так и спускаясь «с верхних этажей», полагая под этим формирование сознания в самом широком смысле. В клинической реальности эта варибельность выступает как та или иная этиологически-нозологическая принадлежность обсуждаемой в книге симптоматики. Но ни психиатрия

в целом, ни автор монографии не делают однозначного, категоричного выбора в этой своеобразной дихотомии, и это представляется вполне естественным, мудрым, даже само собой разумеющимся, поскольку какие-либо окончательные ответы науке не присущи. Но именно эта «открытость» и придает науке энергию, динамику, устремленность в бесконечность.

Список литературы весьма обширен, он занимает 20 страниц. Приводятся публикации как на русском, так и на различных иностранных языках. Среди источников — работы как последних десятилетий, так и отдаленные от нас по времени. Автор скрупулезно анализирует разночтения, выявленные им при изучении источников, как ставших историей, так и увидевших свет совсем недавно. В соответствующих случаях автор

приводит (в основном тексте) подробности появления определенной публикации на свет.

Книга требует вдумчивого чтения, предполагает хотя бы некоторое знакомство с понятиями философии и психологии и их историей. Эта коллизия не есть специфика нашего времени. В одной из глав автор приводит почти вековой давности высказывание К. Хауга (K. Haug) о том, что врачу с его естественно-научным образованием бывает трудно разбираться в гуманитарных науках, где многие понятия относятся к дискуссионным.

Все это придает книге дух классического академизма. Только сохраняя его, можно прийти к высокопрофессиональной клинико-диагностической практике.

**Сведения об авторе**

*Борис Аркадьевич Воскресенский*, кандидат медицинских наук, доцент, кафедра психиатрии и медицинской психологии, Российский государственный медицинский университет, кафедра клинической психологии, Московский городской психолого-педагогический университет, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-0554-0447>  
creation3000@yandex.ru

**Information about the author**

*Boris A. Voskresenski*, Candidate of Medical Sciences, Department of Psychiatry and Medical Psychology, Russian State Medical University; Department of Clinical Psychology, Moscow City Psychological and Pedagogical University, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-0554-0447>  
creation3000@yandex.ru

|  |  |   |
|--|--|---|
| Дата поступления 12.10.2022<br>Received 12.10.2022 |  | Дата принятия 13.12.2022<br>Accepted for publication 13.12.2022 |
|--|--|---|





