

Психиатрия Psychiatry (Moscow)

научно-практический журнал

Scientific and Practical Journal

Psikhiatriya



А.Е. Сиденкова

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. Бокхан, 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. Ениколопов, 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. Кольеик, 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», ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» 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; ФБУЗ «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. Смудевич, 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)

Иностранные члены редакционной коллегии

Н.А. Алиев, проф., д. м. н., Азербайджанский медицинский университет (Баку, Азербайджан)
Н.Н. Бутров, проф., Государственный университет Уэйна (Детройт, США)
П.Дж. Ферхаген, д. м. н., Голландское центральное психиатрическое учреждение (Хардервейк, Нидерланды)
А.Ю. Клишова, 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.), V.M. Bekhterev National Research Medical Center for 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.), V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology (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, FSBSI "Mental Health Research Centre" (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" FMBA (Moscow, Russia)
M.A. Morozova, Dr. of Sci. (Med.), FSBSI "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)
N.G. Neznakov, Prof., Dr. of Sci. (Med.), V.M. Bekhterev National Research Medical Center for 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. Samushiy, Prof., Dr. of Sci. (Med.), Central State Medical Academy (Moscow, Russia)
N.V. Semenova, Dr. of Sci. (Med.), V.M. Bekhterev National Research Medical Center for 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. Boutrov, 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 № ФC77-50953 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.medbook.ru
E-mail: medjournal@mail.ru

Address of Editorial Department:

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

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

You can buy the journal:

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

Subscription

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

The journal is in the Russian Science Citation Index (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.

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.medbook.ru

E-mail: medjournal@mail.ru

Адрес редакции:

115522, Москва, Каширское шоссе, д. 34

Телефон: (495)109-03-97

E-mail: L_Abramova@rambler.ru; 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 или по телефону: (499)245-45-55.

Подписка

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

Журнал представлен в Российском индексе научного цитирования (www.eLibrary.ru).

Электронную версию архива журнала вы можете заказать на сайте Научной электронной библиотеки — 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 11.09.2023

Формат 60×90/8

Бумага мелованная

ISSN 1683-8319

0 7 0 0 4 >



9 771683 831007

contents



Psychopathology, Clinical and Biological Psychiatry

Predicting the Dynamics of Mild Cognitive Impairment According to Immunological Parameters Androsova L.V., Ponomaryova Ye.V., <u>Simonov A.N.</u> , Gavrilova S.I., Klyushnik T.P.	6
The Relationship between Treatment Response in Patients with Acute Psychotic Episodes of Schizophrenia and the Activity of Their Platelet Enzymes Morozova M.A., Burminskiy D.S., Beniashvili A.G., Potanin S.S., Boksha I.S., Savushkina O.K., Tereshkina E.B., Prokhorova T.A.	16
Clinical and Social Characteristics, Quality of Life, Adherence to Therapy of Out-Patients with Schizophrenic Spectrum Disorders: Cross-Sectional Study Burygina L.A., Grigorieva D.D., Golubev S.A., Berezantsev A.Yu., Shumakova E.A.	27
Relationship of Neurospecific Serum Proteins with Clinical Features in Depressive Episode and Recurrent Depressive Disorder Roschina O.V., Levchuk L.A., Simutkin G.G., Ivanova S.A., Bokhan N.A.	42
Family History of Mood Disorders as a Risk Factor for Recurrent Depressive Disorder and Bipolar Disorder: Results of Cross-Sectional Study Kasyanov E.D., Kibitov A.O., Mazo G.E.	49



Scientific Reviews

Post-Traumatic Stress Disorder: Evolution of Views Kryukov E.V., Shamrey V.K., Marchenko A.A., Lobachev A.V., Khabarov I.Yu., Kolodin S.N.	57
Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Advanced Possibilities of Diagnostics and Therapy Useinova A.N., Egorova E.A., Maryanenko S.P.	72
Drug Dependence Due to the Use of Barbiturates: The State of the Art Titarenko E.V.	86
Pathoplasty and Pathomorphosis of Stereotypes: Moderns Concepts Attaeva L.Zh., Makarov I.V.	94
Evolution of Approaches to Understanding Functional Diagnosis in Psychiatry: From Theoretical Conceptualization to Practical Using Oshevsky D.S., Solokhina T.A.	103



Jubilee

For the Anniversary of Sergey N. Enikolopov	120
--	-----

СОДЕРЖАНИЕ



Психопатология, клиническая и биологическая психиатрия

Прогнозирование динамики мягкого когнитивного снижения по иммунологическим показателям Андросова Л.В., Пономарёва Е.В., <u>Симонов А.Н.</u> , Гаврилова С.И., Ключник Т.П.	6
Связь эффективности терапии острого психотического эпизода у больных шизофренией с активностью тромбоцитарных ферментов Морозова М.А., Бурминский Д.С., Бенишвили А.Г., Потанин С.С., Бокша И.С., Савушкина О.К., Терешкина Е.Б., Прохорова Т.А.	16
Клинико-социальные характеристики, качество жизни, приверженность терапии пациентов ПНД с расстройствами шизофренического спектра: кросс-секционное исследование Бурыгина Л.А., Григорьева Д.Д., Голубев С.А., Березанцев А.Ю., Шумакова Е.А.	27
Взаимосвязь нейроспецифических белков сыворотки крови с клиническими проявлениями при депрессивном эпизоде и рекуррентном депрессивном расстройстве Роцина О.В., Левчук Л.А., Симуткин Г.Г., Иванова С.А., Бохан Н.А.	42
Расстройства настроения в семейном анамнезе как фактор риска рекуррентного депрессивного или биполярного аффективного расстройства: результаты кросс-секционного исследования Касьянов Е.Д., Кибитов А.О., Мазо Г.Э.	49



Научные обзоры

Посттравматическое стрессовое расстройство: эволюция взглядов Крюков Е.В., Шамрей В.К., Марченко А.А., Лобачев А.В., Хабаров И.Ю., Колодин С.Н.	57
Синдром дефицита внимания и гиперактивности: современные возможности диагностики и терапии Усеинова А.Н., Егорова Е.А., Марьяненко С.П.	72
Лекарственная зависимость вследствие употребления барбитуратов: состояние вопроса Титаренко Е.В.	86
Патопластика и патоморфоз стереотипий: современные представления Аттаева Л.Ж., Макаров И.В.	94
Эволюция подходов к пониманию функционального диагноза в психиатрии: от теоретической концептуализации до практического использования Ошевский Д.С., Солохина Т.А.	103



Юбилеи

К юбилею Сергея Николаевича Ениколопова	120
--	-----

© Андросова Л.В. и др., 2023

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

УДК 616.89-02-085;616-002.2

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-4-6-15>

Прогнозирование динамики мягкого когнитивного снижения по иммунологическим показателям

Л.В. Андросова, Е.В. Пономарёва, А.Н. Симонов, С.И. Гаврилова, Т.П. Ключник
ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Любовь Васильевна Андросова, androsL@mail.ru

Резюме

Обоснование: важным звеном патогенеза додементного когнитивного снижения и развития деменции при болезни Альцгеймера является нейровоспаление. **Цель исследования:** определение прогностического значения воспалительных маркеров (энзиматической активности ЛЭ и α 1-протеиназного ингибитора) на этапе мягкого когнитивного снижения. **Пациенты и методы:** обследованы 103 пациента с амнестическим типом мягкого когнитивного снижения (аМКС) в возрасте от 50 до 89 лет (средний возраст $68,1 \pm 9,4$ года). Состояние пациентов оценивали клиническим методом и психометрическим методом с использованием шкал и тестов. После трех лет катамнестического наблюдения пациенты были разделены на две группы в зависимости от динамики когнитивного статуса: 1-ю группу составили 49 пациентов с прогрессированием когнитивного снижения до степени деменции; во 2-ю группу вошли 54 пациента со стабильным состоянием когнитивных функций. Контрольная группа включала 61 человека соответствующего пациентам возраста и пола. В плазме крови определяли энзиматическую активность лейкоцитарной эластазы (ЛЭ) и функциональную активность α 1-протеиназного ингибитора (α 1-ПИ). Для выделения иммунотипов использовали кластерный анализ. **Результаты:** функциональная активность α 1-ПИ в начальной точке исследования у пациентов обеих катамнестических групп превышала контрольные значения ($p = 0,000001$, $p = 0,000006$ соответственно). Катамнестические группы различались по активности ЛЭ на начальном этапе. У пациентов 1-й группы — с нарастанием когнитивного снижения — активность ЛЭ не отличалась от контрольных значений ($p = 0,144651$). 2-я группа пациентов — со стабильными когнитивными функциями — характеризовалась значимо более высокой активностью ЛЭ по сравнению с контролем ($p = 0,000000$). Кластерный анализ позволил выделить два иммунотипа, отличающихся по активности ЛЭ. В 1-м кластере активность ЛЭ находилась в пределах контрольного диапазона и ниже, в него вошли преимущественно пациенты 1-й катамнестической группы (68,3%). Во 2-м кластере активность ЛЭ превышала контрольные показатели, этот кластер составили преимущественно пациенты 2-й катамнестической группы (85,0%) ($\chi^2 = 27,82$, $p = 0,0000$). **Заключение:** выявленные достоверные различия в распределении катамнестических групп по иммунологическим кластерам свидетельствуют о возможности использования показателей активности ЛЭ и α 1-ПИ для диагностики и прогнозирования динамики мягкого когнитивного снижения.

Ключевые слова: синдром мягкого когнитивного снижения, маркеры воспаления, лейкоцитарная эластаза, α 1-протеиназный ингибитор

Для цитирования: Андросова Л.В., Пономарёва Е.В., Симонов А.Н., Гаврилова С.И., Ключник Т.П. Прогнозирование динамики мягкого когнитивного снижения по иммунологическим показателям. *Психиатрия*. 2023;21(4):6–15. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-4-6-15>

RESEARCH

UDC 616.89-02-085; 616-002.2

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-4-6-15>

Predicting the Dynamics of Mild Cognitive Impairment According to Immunological Parameters

L.V. Androsova, Ye.V. Ponomaryova, A.N. Simonov, S.I. Gavrilova, T.P. Klyushnik
FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

Corresponding author: Lyubov' V. Androsova, androsL@mail.ru

Summary

Background: neuroinflammation is an important link in the pathogenesis of pre-dementia cognitive impairment and the development of dementia in Alzheimer's disease. **The aim of the study** was to determine the prognostic value of inflammatory markers (enzymatic activity of LE and its inhibitor α 1-PI) at the stage of mild cognitive impairment for subsequent follow-up evaluation. **Patients and methods:** a total of 103 patients with an amnesic type of mild cognitive impairment

(aMCI) aged 50 to 89 years (mean age 68.1 ± 9.4 years) were examined. Mental status of the patients was assessed clinically and by psychometric scales and tests. After 3 years of observation, the patients were divided into two groups depending on the dynamics of cognitive status: the 1st group consisted of 49 patients with progression of cognitive decline to the degree of dementia; the 2nd group included 54 patients with a stable state of cognitive functions. The control group included 61 subjects of the same age and gender. The enzymatic activity of leukocyte elastase (LE) and the functional activity of the $\alpha 1$ -proteinase inhibitor ($\alpha 1$ -PI) were determined in blood plasma. Cluster analysis was used to isolate immunotypes. **Results:** the functional activity of $\alpha 1$ -PI at the starting point of the study in patients of both follow-up groups exceeded the control values ($p = 0.000001$, $p = 0.000006$, respectively). Follow-up groups differed in LE activity at the initial stage. In patients of the 1st group (with an increase in cognitive impairment) LE activity did not differ from the control values ($p = 0.144651$). Group 2 (with stable cognitive functions) was characterized by a significantly higher LE activity compared to the controls ($p = 0.000000$). Cluster analysis made it possible to identify two immunotypes that differed in LE activity. In the 1st cluster, LE activity was within the control range and below, it mainly included patients of the 1st follow-up group (68.3%). In the 2nd cluster LE activity exceeded the control values, this cluster mainly consisted of patients of the 2nd follow-up group (85.0%) ($\chi^2 = 27.82$, $p = 0.0000$). **Conclusion:** the revealed reliable differences in the distribution of follow-up groups for immunological clusters indicate the possibility of using indicators of LE and $\alpha 1$ -PI activity for diagnosing and predicting the dynamics of mild cognitive decline.

Keywords: mild cognitive impairment syndrome, inflammation markers, leukocyte elastase, $\alpha 1$ -proteinase inhibitor

For citation: Androsova L.V., Ponomaryova Ye.V., Simonov A.N., Gavrilova S.I., Klyushnik T.P. Predicting the Dynamics of Mild Cognitive Impairment According to Immunological Parameters. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2023;21(4):6–15. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-4-6-15>

ВВЕДЕНИЕ

Синдром мягкого когнитивного снижения (МКС) рассматривают как промежуточное состояние между возрастными изменениями когнитивных функций и доклинической стадией деменции. Связанное с поздним возрастом когнитивное снижение приводит к ухудшению запоминания новых стимулов, сокращению объема психической деятельности и уменьшению нейродинамических параметров психической активности. Однако эти возрастные особенности не приводят к ограничению адаптационных возможностей стареющего человека.

Когнитивные нарушения при синдроме МКС выходят за рамки возрастной нормы, но не вызывают социальной дезадаптации, тем не менее их прогрессирование может стать причиной развития деменции, в том числе деменции при болезни Альцгеймера (БА).

Частота встречаемости мягкого когнитивного снижения в возрасте до 75 лет составляет 19%, после 85 лет увеличивается до 29%. Ежегодно около 10–12% из них получают диагноз болезни Альцгеймера [1]. Показатели частоты болезни Альцгеймера неуклонно растут по мере увеличения продолжительности жизни и численности популяции пожилого и особенно старческого возраста [2].

Проблема прогнозирования динамики когнитивного снижения, тесно связанная с риском развития состояния деменции, чрезвычайно важна в связи с выбором оптимальной тактики лечения.

По современным представлениям важнейшим патогенетическим звеном когнитивного снижения, а также развития деменции при болезни Альцгеймера признано нейровоспаление, ассоциированное с системным воспалением [3]. В качестве иммунных маркеров воспаления в периферической крови рассматриваются показатели медиаторных (цитокины) и острофазных молекул (С-реактивный белок, сывороточный амилоид А и амилоидный Р-компонент, факторы свертывания

крови, металл-связывающие белки и др.), увеличение уровня которых выявляется в крови пациентов с когнитивной дисфункцией и деменцией различной природы, включая БА [4–7].

В наших предыдущих клинико-биологических исследованиях у пациентов с БА также было выявлено увеличение уровня провоспалительного цитокина IL-6, острофазных белков СРБ и $\alpha 1$ -ПИ, что согласуется с результатами других авторов [4, 5]. Вместе с тем наблюдалась особенность спектра иммунных маркеров, связанная с низкой активностью в крови лейкоцитарной эластазы, отрицательно коррелирующей с тяжестью БА [7, 8].

Лейкоцитарная эластаза — сериновая протеаза азурофильных гранул нейтрофилов — секретируется во внеклеточное пространство при активации этих клеток в процессе развития неспецифического иммунного ответа. Попадающая в кровь ЛЭ расщепляет основное вещество, эластиновые и коллагеновые волокна сосудистых базальных мембран и соединительной ткани, белки плазмы крови, иммуноглобулины и т.д. [9, 10]. Будучи звеном воспалительных реакций, носящих санационный характер, при хроническом воспалении этот фермент может проявлять значительный деструктивный потенциал в отношении сосудистого эндотелия, в случае патологического процесса в мозге — эндотелия сосудов гематоэнцефалического барьера, способствуя вторичным метаболическим повреждениям мозга [11, 12].

У пациентов с мягким когнитивным снижением был установлен широкий диапазон активности ЛЭ — от высоких значений, соответствующих уровню других определяемых в крови воспалительных маркеров, до значений, находящихся в контрольном диапазоне или выходящих за пределы его нижней границы [13], что характерно для пациентов с БА. В связи с этим было выдвинуто предположение, что сниженная активность ЛЭ, ассоциированная с высоким уровнем других маркеров воспаления, может служить

предиктором дальнейшего когнитивного снижения и развития БА в группе пациентов с мягким когнитивным снижением.

Цель исследования: определение связи между воспалительными маркерами (энзиматической активностью ЛЭ и ее α 1-протеиназного ингибитора) на начальном этапе исследования пациентов с мягким когнитивным снижением и клиническими данными трехлетнего катамнестического наблюдения.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в лаборатории нейробиологии (зав. лабораторией проф. Т.П. Ключник) совместно с сотрудниками отдела гериатрической психиатрии (зав. отделом проф. С.И. Гаврилова) ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (директор проф. Т.П. Ключник).

В исследование были включены пациенты с амнестическим типом мягкого когнитивного снижения (аМКС), наблюдавшиеся с 2017 по 2020 г. в амбулаторно-поликлиническом отделении научного отдела гериатрической психиатрии ФГБНУ НЦПЗ.

Критерии включения в исследование:

- возраст на момент обследования 50 лет и старше;
- клинические признаки синдрома мягкого когнитивного снижения.

Критерии невключения:

- клинические и/или лабораторные признаки инфекционной или аутоиммунной патологии в течение двух месяцев до иммунологического обследования.

Этические аспекты

Все обследуемые давали информированное письменное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования соответствовало положениям Хельсинкской декларации 1964 г., пересмотренной в 1975–2013 гг., и одобрено Локальным этическим комитетом ФГБНУ 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).

В исследование включены 103 пациента с мягким когнитивным снижением амнестического типа (аМКС), среди них 45 мужчин и 58 женщин (43,7 и 56,3% соответственно) в возрасте от 50 до 89 лет (средний возраст $68,1 \pm 9,4$ года). Синдром аМКС диагностировали в соответствии с критериями R.S. Petersen и соавт. [1].

У 67 из 103 пациентов (65,0%) был выявлен амнестический полифункциональный (АПФ) тип аМКС, который характеризуется одновременным нарушением нескольких когнитивных функций, включая память. В остальных 36 случаях (35,0%) состояние пациентов

определялось амнестическим монофункциональным (АМФ) типом МКС с изолированным нарушением памяти при сохранности других высших психических функций.

Оценка психического состояния пациентов и их когнитивного функционирования проводилась клинически с использованием психометрических шкал: мини-теста психического состояния (Mini mental state examination, MMSE) [14], Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA); теста рисования часов (Clock Drawing Test, CDT); теста запоминания 5 геометрических фигур (Geom Memorization Test). Психометрическая оценка проведена дважды — во время первого визита в клинику, т.е. на момент включения в исследование (0 день) и по истечении трехлетнего периода амбулаторного наблюдения пациентов в клинике Научного центра психического здоровья. Все пациенты находились на схожей медикаментозной нейропротективной терапии, включающей актовегин, мексидол, цитиколин, холина альфосцерат.

Контрольную группу составил 61 психически здоровый человек, среди них 25 мужчин и 36 женщин (41 и 59% соответственно) в возрасте от 42 до 92 лет (средний возраст $66,3 \pm 9,1$ года). По полу и возрасту контрольная группа не отличалась от группы пациентов ($p = 0,306231$).

Иммунологические методы исследования

Для определения иммунологических показателей была использована плазма крови, которую получали стандартным методом, используя вакутейнеры с напылением ЭДТА (КЗЕ, К₃EDTA).

Энзиматическую активность ЛЭ определяли ферментативным спектрофотометрическим методом с использованием специфического субстрата N-терт-бутоксикарбонил-аланин- β -нитрофенилового эфира (BOC-Ala-ONp) и оценивали в нмоль/мин $\times$ мл (чувствительность метода 40 нмоль/мин $\times$ мл) [9].

Функциональную активность α 1-ПИ определяли спектрофотометрическим методом и оценивали в ИЕ/мл (ингибиторные единицы/мл) (чувствительность метода 5 ИЕ/мл) [15].

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью статистических программ Statistica-7 (для Windows, StatSoft., Inc, США). Для кластерного анализа применяли метод иерархического кластерного анализа по методу Уорда. Использовали уровень достоверности: $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

После трехлетнего периода катамнестического наблюдения все пациенты с аМКС были разделены на две группы в зависимости от изменения их когнитивного статуса по сравнению с начальным этапом исследования. Первую группу — с неблагоприятным течением — составили 49 пациентов (47,6% общей выборки) в возрасте $69,3 \pm 10,6$ года. У этих больных

Таблица 1. Сравнительная оценка динамики когнитивного функционирования в двух катamnестических группах (медиана суммарного балла [25-й; 75-й перцентиль]), минимум-максимум**Table 1** Comparative evaluation of the cognitive functioning of two follow-up groups of patients (median [25; 75 percentile]), min-max

Шкалы, суммарный балл/Scale, scores	1-я группа/1st group (n = 49)	1-я группа через 3 года/1st group (3 years after) (n = 49)	2-я группа/2nd group (n = 54)	2-я группа через 3 года/2nd group (3 years after) (n = 54)
MMSE	28 [27; 29] 26–30	26 [25; 27] 22–29 1–1 (3) $p = 0,000000$	28 [27; 29] 24–30	29 [28; 30] 24–30 2–2 (3) $p = 0,002346$
MoCA	27 [26; 27] 22–29	24 [22; 25] 16–27 1–1 (3) $p = 0,000000$	26 [25; 27] 2–29	27 [26; 28] 23–30 2–2 (3) $p = 0,000022$
Тест рисования часов/ Clock Drawing Test	10 [9; 10] 5–10	9 [7; 10] 4–10 1–1 (3)– $p = 0,000001$	10 [10; 10] 7–10	10 [10; 10] 7–10
Тест запоминания 5 фигур/Geom Memorization Test	5 [4; 5] 3–5	3 [3; 4] 2–5 1–1 (3)– $p = 0,000000$	5 [4; 5] 3–5	5 [5; 5] 3–5 2–2 (3)– $p = 0,004427$

Таблица 2. Иммунные показатели у пациентов с амКС (медиана [25-й; 75-й перцентиль]), минимум-максимум**Table 2** Immune parameters in patients with aMCI (median [25; 75 percentile]), min-max

Показатели/Parameters	1-я группа/1st group (n = 49)	2-я группа/2nd group (n = 54)	Контроль/Control (n = 61)
Активность ЛЭ/activity of LE нмоль/мин × мл/nmol/min × ml	204,1 [185,8; 216,0] 151,2–288,4 $p = 0,144651$	230,6** [218,2; 251,6] 168,5–324,0 $p = 0,000000$	209,5 [196,6; 218,2] 181,0–258,1
Функциональная активность α1-ПИ/ Functional activity of α1-PI ИЕ/мл/UI/ml	47* [39,7; 50,9] 32,8–59,8 $p = 0,000001$	45,35* [39,7; 48,6] 18,7–65,9 $p = 0,000006$	39,2 [34,9; 43,5] 24–58,1

Примечание: $p < 0,000000$; * — по отношению к контролю; * — значимость различий при межгрупповом сравнении.

Note: $p < 0.000000$; * — relative to the control; * — significant intergroup difference.

наблюдалось уменьшение суммарного балла теста МоСА, соответствующее ухудшению их когнитивного функционирования или развитию деменции. Деменция при БА была диагностирована у 14 пациентов (13,6% от общей группы). Средний возраст этих больных составлял $67,5 \pm 9,3$ года и не отличался от среднего возраста остальных пациентов. Вторую группу — с благоприятным течением — составили 54 пациента (52,4% общей выборки) в возрасте $66,9 \pm 8,2$ года. У этих пациентов когнитивное функционирование оставалось на прежнем уровне или наблюдалось небольшое его улучшение. Таким образом, несмотря на то что все пациенты находились на схожей нейропротективной терапии, катamnестические данные могут свидетельствовать о ее различной эффективности.

Выделенные две группы пациентов не различались по среднему возрасту ($69,3 \pm 10,6$ и $66,9 \pm 8,2$ соответственно; $p > 0,05$), а также по соотношению мужчин и женщин (46,9 и 53,1%; 40,7 и 59,3% соответственно; $p > 0,05$). Вместе с тем в 1-й катamnестической группе преобладали пациенты с амнестическим полифункциональным типом (АПФ) МКС — 37 человек

из 49 (75,5%), а остальные 24,5% составили пациенты с амнестическим монофункциональным типом (АМФ) МКС. Во 2-й группе доли пациентов с АПФ и АМФ были примерно равными (30 и 24 человека) и составляли 55,6 и 44,4% соответственно. Таким образом, доля пациентов с АПФ в 1-й группе была достоверно выше ($\chi^2 = 4,5$, $p = 0,0339$).

В табл. 1 приведены результаты оценки когнитивного функционирования пациентов выделенных катamnестических групп по психометрическим шкалам на начальном этапе исследования и по истечении трех лет катamnеза. Как видно из таблицы, на начальном этапе исследования не наблюдалось достоверных различий в когнитивном функционировании пациентов этих групп по суммарным баллам МоСА, MMSE, а также по тестам рисования часов и запоминания 5 фигур. По истечении трех лет у пациентов 1-й группы отмечено достоверное снижение показателей когнитивного функционирования по отношению к исходному по всем использованным психометрическим шкалам, в то время как у пациентов 2-й группы — небольшое, но достоверное увеличение этих показателей по всем

Соотношение пациентов катamnестических групп с разной динамикой когнитивного функционирования

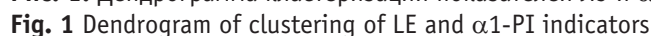


Таблица 3. Основные характеристики кластеров по иммунологическим показателям
Table 3 Main characteristics of clusters by immunological parameters

Показатели/Parameters Значения/Indices	Активность ЛЭ/Activity of LE нмоль/мин × мл/nmol/min ml	Функциональная активность α1-ПИ/ Functional activity of α1-PI ИЕ/мл/UI/ml
1-й кластер		
Среднее/Mean	200,29	44,9*
Медиана/Median	206,3	45,4
Стандартное отклонение/Standard deviation	17,8	6,98
Минимум/Minimum	151,2	28,7
Максимум/Maximum	222,9	59,8
Число больных/Number of patients	63	63
2-й кластер		
Среднее/Mean	250,83*	45,5*
Медиана/Median	246,8	46,5
Стандартное отклонение/Standard deviation	22,6	8,21
Минимум/Minimum	226,8	18,7
Максимум/Maximum	324	65,9
Число больных/Number of patients	40	40
p	0,000000	0,673722

Примечание: *p < 0,0001 — статистически значимое отличие от контроля.
Note: *p < 0.0001 — significant difference from control.

Таблица 4. Распределения пациентов катамнестических групп по выделенным иммунологическим кластерам
Table 4 Distribution of patients in follow-up groups according to selected immunological clusters

Катамнестические группы/Follow-up groups	1-й иммунологический кластер/ 1st immunological cluster (n = 63)	2-й иммунологический кластер/ 2nd immunological cluster (n = 40)
1-я катамнестическая группа (неблагоприятный тип течения)/1st follow-up group (unfavorable type) (n = 49)	43 пациента (68,3%)/43 patients (68,3%)	6 пациентов (15%)/6 patients (15%)
2-я катамнестическая группа (благоприятный тип течения)/2nd follow-up group (favorable type) (n = 54)	20 пациентов (31,7%)/20 patients (31,7%)	34 пациента (85%)/34 patients (85%)

достоверно различается в иммунологических кластерах ($\chi^2 = 27,82$, $p = 0,0000$).

Таким образом, выявленные достоверные различия в распределении катамнестических групп по иммунологическим кластерам свидетельствуют о том, что показатели активности ЛЭ и α1-ПИ могут использоваться для прогнозирования дальнейшей динамики когнитивного функционирования пациентов с аМКС. Неблагоприятному течению с низкой эффективностью терапии и дальнейшим ухудшением когнитивных функций соответствуют значения ЛЭ, находящиеся в пределах контрольных значений, ассоциированные с умеренным повышением активности α1-ПИ. Благоприятному течению, ассоциированному с хорошим терапевтическим ответом, способствующим поддержанию когнитивных функций, соответствует умеренное повышение активности как ЛЭ, так и α1-ПИ.

Для уточнения природы низкой активности ЛЭ при хроническом воспалении у пациентов с мягким когнитивным снижением, определяющей неблагоприятный прогноз, необходимо проведение дополнительных исследований. Однако, предположительно,

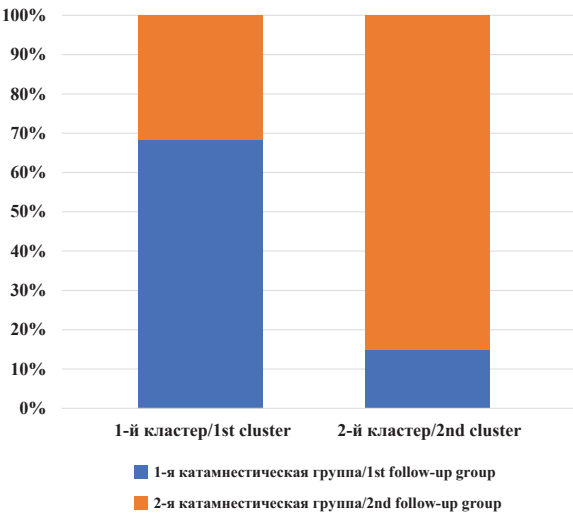


Рис. 2. Распределение пациентов катамнестических групп в иммунологических кластерах
Fig. 2 Distribution of patients in follow-up groups depending on clusters

эта особенность может отражать этап хронического воспаления, связанный с трансмиграцией лейкоцитов, в том числе нейтрофилов из крови в мозг, вследствие критического увеличения проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Косвенным подтверждением этого предположения могут служить данные исследований, приводящие документированные свидетельства проникновения нейтрофилов в мозг, полученные на постмортальных образцах мозга пациентов с БА, а также на экспериментальных моделях [16, 17].

Показано, что мигрирующие из периферической крови моноциты окружают Аβ-бляшки. Факторами, способствующими трансмиграции моноцитов в мозг, являются воспалительные молекулы — интерлейкин-1 (IL-1), IL-6, гранулоцитарно-макрофагальный колоние-стимулирующий фактор (GM-CSF), IL-12, IL-23, фактор некроза опухоли (TNF), экспрессируемые микроглией при связывании растворимых олигомеров Аβ с рецепторами этих клеток [18]. На мышиных моделях также показано, что блокада рецепторов нейтрофилов предотвращала избыточное проникновение этих клеток в паренхиму мозга, что сопровождалось снижением количества бета-амилоидных бляшек, а также улучшением долговременной памяти у экспериментальных животных [19–22].

Другим возможным объяснением низкой активности ЛЭ может быть сниженная функциональная активность нейтрофилов вследствие длительно текущего воспалительного процесса и/или детерминированная генетически. Так, в работе A. Le Page и соавт. методом проточной флуориметрии был проведен функциональный анализ нейтрофилов крови пациентов с БА, пациентов с мягким когнитивным снижением и здоровых людей. В результате выявлено снижение фагоцитоза опсонизированных бактерий нейтрофилами пациентов с БА и МКС по сравнению с контролем. Снижение фагоцитарной активности было ассоциировано со снижением экспрессии рецептора CD33 и рецептора комплемента C5A на нейтрофилах пациентов с МКС, а также снижением экспрессии CD14 (паттерн-распознающий рецептор), CD15 (рецептор адгезии) и CD16 (FcγRIII) на нейтрофилах пациентов с мягкой деменцией при болезни Альцгеймера [23].

Таким образом, в результате проведенного клинико-иммунологического исследования было показано, что активность воспалительных маркеров (ЛЭ и α1-ПИ) плазмы крови тесно связана с динамикой нарушений когнитивного функционирования у пациентов с мягким когнитивным снижением. Активность ЛЭ в пределах контрольных значений на фоне умеренного повышения активности α1-ПИ является предиктором ухудшения когнитивных функций за трехлетний период катамнестического наблюдения. Напротив, умеренное повышение активности как ЛЭ, так и α1-ПИ может быть ассоциировано с хорошим терапевтическим ответом, способствующим поддержанию когнитивных функций, определяя благоприятный тип течения МКС.

Предположительно, низкий уровень активности ЛЭ, не соответствующий уровню функциональной активности α1-ПИ, отражающему активацию иммунной системы при развитии воспаления, связан с критическим нарушением проницаемости ГЭБ и трансмиграцией нейтрофилов из крови в мозг, что способствует дальнейшему ухудшению когнитивных функций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное исследование не только подтвердило вовлеченность иммунных механизмов, и в первую очередь воспаления, в формирование когнитивной дисфункции, но также позволило выявить взаимосвязи между динамикой нарушения когнитивного функционирования в трехлетний период наблюдения и активностью ЛЭ и α1-ПИ у пациентов с мягким когнитивным снижением. Известно, что воспалительная реакция сопровождается повышением уровня/активности различных маркеров воспаления, таких как провоспалительные цитокины, острофазные белки, протеазы и др. Однако результаты настоящего исследования свидетельствуют, что повышение активности ЛЭ — сериновой протеазы при ее вбросе в кровь при дегрануляции активированных нейтрофилов при развитии воспаления характерно не для всех пациентов с мягким когнитивным снижением. Умеренное повышение активности ЛЭ, соответствующее активности острофазного белка и ее ингибитора, индуктором синтеза которого является провоспалительный цитокин IL-6, обнаружено лишь у пациентов, когнитивное функционирование которых оставалось через три года катамнеза на прежнем уровне или наблюдалось небольшое его улучшение в связи с проводимой терапией. Для пациентов с дальнейшим ухудшением когнитивных функций активность ЛЭ на начальном этапе исследования находилась в пределах контрольных значений, что не соответствовало наблюдаемому уровню активации иммунной системы. Установленные закономерности позволяют предположить, что хроническое воспаление способно определять критическое нарушение проницаемости ГЭБ и/или функциональное снижение нейтрофилов, что может рассматриваться в качестве неблагоприятного фактора, определяющего усугубление когнитивной дисфункции у пациентов с мягким когнитивным снижением, несмотря на проводимую терапию.

Фундаментальный аспект этой проблемы требует дополнительных исследований, однако полученные в настоящей работе катамнестические данные в совокупности с результатами наших предыдущих изысканий позволяют использовать показатели активности ЛЭ и α1-ПИ в качестве предикторов динамики когнитивной дисфункции у пациентов с мягким когнитивным снижением, оптимизировать терапию, а также обсуждать новые терапевтические подходы, направленные на снижение уровня воспаления с целью снижения риска развития деменции.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

- Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*. 1999;56(3):303–308. doi: [10.1001/archneur.56.3.303](https://doi.org/10.1001/archneur.56.3.303) Erratum in: *Arch Neurol* 1999;56(6):760. PMID: 10190820.
- Гаврилова СИ, Колыхалов ИВ, Фёдорова ЯБ, Калын ЯБ, Селезнёва НД, Самородов АВ, Мясоедов СН, Бокша ИС. Прогноз прогрессирования когнитивного дефицита у пожилых пациентов с синдромом мягкого когнитивного снижения при длительном лечении (3-летнее наблюдение). *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2013;113(3):45–53. Gavrilova SI, Kolykhalov IV, Fedorova IaB, Kalyn IaB, Selezneva ND, Samorodov AV, Miasoedov SN, Boksha IS. Prognosis of cognitive deficit progression in aged patients with mild cognitive impairment under prolonged therapy (a three year observation). *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2013;113(3):45–53. (In Russ.). PMID: 23612410.
- Dionisio-Santos DA, Olschowka JA, O'Banion MK. Exploiting microglial and peripheral immune cell crosstalk to treat Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation*. 2019;16(1):74. doi: [10.1186/s12974-019-1453-0](https://doi.org/10.1186/s12974-019-1453-0) PMID: 30953557; PMCID: PMC6449993.
- Schram MT, Euser SM, de Craen AJ, Witteman JC, Frölich M, Hofman A, Jolles J, Breteler MM, Westendorp RG. Systemic markers of inflammation and cognitive decline in old age. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55(5):708–716. doi: [10.1111/j.1532-5415.2007.01159.x](https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2007.01159.x) PMID: 17493190.
- Komulainen P, Lakka TA, Kivipelto M, Hassinen M, Penttilä IM, Helkala EL, Gylling H, Nissinen A, Rauramaa R. Serum high sensitivity C-reactive protein and cognitive function in elderly women. *Age Ageing*. 2007;36(4):443–448. doi: [10.1093/ageing/afm051](https://doi.org/10.1093/ageing/afm051) Epub 2007 May 30. PMID: 17537742.
- Клюшник ТП, Андросова ЛВ, Михайлова НМ, Соколов АВ, Костевич ВА, Захарова ЕТ, Васильев ВБ. Потенциальные маркеры болезни Альцгеймера, ассоциированные с воспалением. *Психиатрия*. 2014;61(01):26–32. Klyushnik TP, Androsova LV, Mikhailova NM, Sokolov AV, Kostevich VA, Zakharova ET, Vasiliev VB. Potential markers of Alzheimer's disease associated with inflammation. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2014;61(01):26–32. (In Russ.).
- Андросова ЛВ, Михайлова НМ, Зозуля СА, Дупин АМ, Клюшник ТП. Иммунобиохимические маркеры воспаления при деменциях, ассоциированных с возрастом. *Российский психиатрический журнал*. 2017;4:61–66. doi: [10.24411/1560-957X-2017-1%25x](https://doi.org/10.24411/1560-957X-2017-1%25x) Androsova LV, Mikhaylova NM, Zozulya SA, Dupin AM, Klyushnik TP. Immunobiochemical markers of inflammation in development of age-associated dementia. *Russian psychiatric journal*. 2017;4:61–66. (In Russ.). doi: [10.24411/1560-957X-2017-1%25x](https://doi.org/10.24411/1560-957X-2017-1%25x)
- Klyushnik TP, Androsova LV, Mikhaylova NM, Kolykhalov IV, Zozulya SA, Dupin AM. Systemic Inflammatory Markers in Age-Associated Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2019;49(3):352–356. doi: [10.1007/s11055-019-00739-7](https://doi.org/10.1007/s11055-019-00739-7)
- Яровая ГА, Доценко ВЛ, Нешкова ЕА. Патогенетическая роль лейкоцитарной эластазы. Новый спектрофотометрический метод ее определения в плазме крови человека. *Информационный бюллетень*. 1995;1:16–18. Yarovaya GA, Dotsenko VL, Neshkova EA. Pathogenetic role of leukocyte elastase. A new spectrophotometric method for its determination in human blood plasma. *Newsletter*. 1995;1:161–168. (In Russ.).
- Raptis SZ, Pham CT. Neutrophil-derived serine proteases in immune complex-mediated diseases. *Immunol Res*. 2005;32(1–3):211–215. doi: [10.1385/IR:32:1-3:211](https://doi.org/10.1385/IR:32:1-3:211) PMID: 16106072.
- Shimakura A, Kamanaka Y, Ikeda Y, Kondo K, Suzuki Y, Umemura K. Neutrophil elastase inhibition reduces cerebral ischemic damage in the middle cerebral artery occlusion. *Brain Res*. 2000;858(1):55–60. doi: [10.1016/S0006-8993\(99\)02431-2](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(99)02431-2) PMID: 10700596.
- Ushakumari CJ, Zhou QL, Wang YH, Na S, Rigor MC, Zhou CY, Kroll MK, Lin BD, Jiang ZY. Neutrophil Elastase increases vascular permeability and leukocyte transmigration in cultured endothelial cells and obese mice. *Cells*. 2022;11(15):2288. doi: [10.3390/cells11152288](https://doi.org/10.3390/cells11152288) PMID: 35892585; PMCID: PMC9332277.
- Simonov AN, Klyushnik TP, Androsova LV, Mikhaylova NM. Quantitative Evaluation of Links between Inflammatory Markers and Alzheimer's Disease. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2019;49(7):910–915. doi: [10.1007/s11055-019-00818-9](https://doi.org/10.1007/s11055-019-00818-9)
- 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.
- Нартикова ВФ, Пасхина ТС. Унифицированный метод определения активности α_1 -антитрипсина и α_2 -макроглобулина активности в сыворотке крови человека (плазмы). *Вопр. мед. хим.* 1979;25(4):494–499. Nartikova VF, Pashkina TS. Unifitsirovannyi metod opredeleniia aktivnosti al'fa 1-antitripsina i al'fa 2-makroglobulina v syvorotke (plazme) krovi cheloveka. *Vopr Med Khim*. 1979;25(4):494–499. (In Russ.). PMID: 89758.
- Smyth LCD, Murray HC, Hill M, van Leeuwen E, Highet B, Magon NJ, Osanlouy M, Mathiesen SN, Mockett B, Singh-Bains MK, Morris VK, Clarkson AN, Curtis MA, Abraham WC, Hughes SM, Faull RLM, Kettle AJ, Dragunow M, Hampton MB. Neutrophil-vascular interactions drive myeloperoxidase accumulation in

- the brain in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol Commun.* 2022;10(1):38. doi: [10.1186/s40478-022-01347-2](https://doi.org/10.1186/s40478-022-01347-2) PMID: 35331340; PMCID: PMC8944147.
17. Stalder AK, Ermini F, Bondolfi L, Krenger W, Burbach GJ, Deller T, Coomaraswamy J, Staufenbiel M, Landmann R, Jucker M. Invasion of hematopoietic cells into the brain of amyloid precursor protein transgenic mice. *J Neurosci.* 2005;25(48):11125–11132. doi: [10.1523/JNEUROSCI.2545-05.2005](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2545-05.2005) PMID: 16319312; PMCID: PMC6725647.
 18. Kara SP, Altunhan B, Unal A. Investigation of the peripheral inflammation (neutrophil-lymphocyte ratio) in two neurodegenerative diseases of the central nervous system. *Neurol Sci.* 2022;43(3):1799–1807. doi: [10.1007/s10072-021-05507-5](https://doi.org/10.1007/s10072-021-05507-5) Epub 2021 Jul 31. PMID: 34331157; PMCID: PMC8324446.
 19. Baik SH, Cha MY, Hyun YM, Cho H, Hamza B, Kim DK, Han SH, Choi H, Kim KH, Moon M, Lee J, Kim M, Irimia D, Mook-Jung I. Migration of neutrophils targeting amyloid plaques in Alzheimer's disease mouse model. *Neurobiol Aging.* 2014;35(6):1286–1292. doi: [10.1016/j.neurobiolaging.2014.01.003](https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.01.003) Epub 2014 Jan 8. PMID: 24485508; PMCID: PMC4248665.
 20. Zenaro E, Pietronigro E, Della Bianca V, Piacentino G, Marongiu L, Budui S, Turano E, Rossi B, Angiari S, Dusi S, Montresor A, Carlucci T, Nanì S, Tosadori G, Calciano L, Catalucci D, Berton G, Bonetti B, Constantin G. Neutrophils promote Alzheimer's disease-like pathology and cognitive decline via LFA-1 integrin. *Nat Med.* 2015;21(8):880–886. doi: [10.1038/nm.3913](https://doi.org/10.1038/nm.3913) Epub 2015 Jul 27. PMID: 26214837.
 21. Kasus-Jacobi A, Washburn JL, Land CA, Pereira HA. Neutrophil Granule Proteins Inhibit Amyloid Beta Aggregation and Neurotoxicity. *Curr Alzheimer Res.* 2021;18(5):414–427. doi: [10.2174/1567205018666210823095044](https://doi.org/10.2174/1567205018666210823095044) PMID: 34429047; PMCID: PMC9791948.
 22. Vázquez-Villaseñor I, Smith CI, Thang YJR, Heath PR, Wharton SB, Blackburn DJ, Ridger VC, Simpson JE. RNA-Seq Profiling of Neutrophil-Derived Microvesicles in Alzheimer's Disease Patients Identifies a miRNA Signature That May Impact Blood-Brain Barrier Integrity. *Int J Mol Sci.* 2022;23(11):5913. doi: [10.3390/ijms23115913](https://doi.org/10.3390/ijms23115913) PMID: 35682592; PMCID: PMC9180128.
 23. Le Page A, Lamoureux J, Bourgade K, Frost EH, Pawelec G, Witkowski JM, Larbi A, Dupuis G, Fülöp T. Polymorphonuclear Neutrophil Functions are Differentially Altered in Amnesic Mild Cognitive Impairment and Mild Alzheimer's Disease Patients. *J Alzheimers Dis.* 2017;60(1):23–42. doi: [10.3233/JAD-170124](https://doi.org/10.3233/JAD-170124) PMID: 28777750.

Сведения об авторах

Любовь Васильевна Андросова, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория нейроиimmunологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2433-8810>

androsL@mail.ru

Елена Валерьевна Пономарёва, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, отдел гериатрической психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2835-5706>

elena-pon@hotmail.com

Анатолий Никифорович Симонов, кандидат биологических наук, заведующий лабораторией, лаборатория доказательной медицины и биостатистики, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-0564-932X>

simonov1951@rambler.ru

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

sigavrilova@yandex.ru

Татьяна Павловна Ключник, доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией, лаборатория нейроиimmunологии, директор, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5148-3864>

klushnik2004@mail.ru

Information about the authors

Lubov V. Androsova, Cand. of Sci. (Biol.), Leading Researcher, Laboratory of Neuroimmunology, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2433-8810>

androsL@mail.ru

Yelena V. Ponomaryova, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Geriatric Psychiatry Department, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2835-5706>

elena-pon@hotmail.com

Anatoly N. Simonov, Cand. of Sci. (Biol.), Head of the Laboratory, Laboratory of Evidence-Based Medicine and Biostatistics, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-0564-932X>
simonov1951@rambler.ru
Svetlana I. Gavrilova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Geriatric Psychiatry Department, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-6683-0240>
sigavrilova@yandex.ru
Tatyana P. Klyushnik, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory, Laboratory of Neuroimmunology, Director, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5148-3864>
klushnik2004@mail.ru
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Дата поступления 09.03.2023 Received 09.03.2023	Дата рецензии 02.05.2023 Revised 02.05.2023	Дата принятия 20.07.2023 Accepted for publication 20.07.2023
--	--	---

© Морозова М.А. и др., 2023

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

УДК 616.985.8; 612.111.7; 612.015.348

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-4-16-26>

Связь эффективности терапии острого психотического эпизода у больных шизофренией с активностью тромбоцитарных ферментов

М.А. Морозова, Д.С. Бурминский, А.Г. Бенишвили, С.С. Потанин, И.С. Бокша, О.К. Савушкина, Е.Б. Терешкина, Т.А. Прохорова

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Маргарита Алексеевна Морозова, margmorozova@gmail.com

Резюме

Обоснование: несбалансированность активности энергетических процессов окислительного фосфорилирования и антиоксидантной системы и нарушение обмена глутамата в мозге — это важные биохимические патогенетические звенья развития шизофрении. Ранее у больных шизофренией были обнаружены изменения активности ряда тромбоцитарных ферментов, относящихся к этим биохимическим системам. **Цель исследования:** оценить связь эффективности терапии острого психотического эпизода у больных параноидной шизофренией с уровнем активности тромбоцитарных ферментов энергетического метаболизма (цитохром с-оксидаза, ЦО), антиоксидантной глутатионовой системы (глутатионредуктаза, ГР) и обмена глутамата (глутаматдегидрогеназа, ГДГ). **Пациенты и методы:** обследовались госпитализированные взрослые больные с диагнозом «Шизофрения параноидная, эпизодический тип течения» в период обострения заболевания (F20.01 по МКБ-10), получавшие антипсихотическую терапию. Контрольную группу составили психически здоровые добровольцы для определения контрольного диапазона активности ферментов. Психометрическая оценка проводилась шкалой позитивных и негативных синдромов (PANSS). Терапевтический ответ оценивался как хороший при редукции суммы баллов PANSS на 20% и более. Определяли уровень активности тромбоцитарных ферментов ЦО, ГДГ и ГР у больных и в контрольной группе. Психометрические и биохимические показатели больных определяли в первые дни после госпитализации и непосредственно перед выпиской из стационара. **Результаты:** в исследовании приняли участие 113 человек, из них группа больных — 63 человека (60 мужчин и 3 женщины), контрольная группа — 50 человек. Все запланированные показатели были получены у 42 больных и всех лиц контрольной группы. В группе с хорошим терапевтическим ответом чаще встречались больные с активностью ЦО, ГДГ и ГР в диапазоне контроля до курса лечения, а после курса терапии в этой группе у половины пациентов произошло повышение активности ГР. В группе с недостаточным ответом у половины пациентов после лечения повысилась активность ГДГ. Из всех биохимических параметров показателем, в наибольшей степени связанным с терапевтическим ответом, оказалась активность ГДГ. **Выводы:** активность ГДГ можно рассматривать в качестве вероятностного кандидата на роль предиктора терапевтического ответа на антипсихотическую терапию.

Ключевые слова: параноидная шизофрения, острый психоз, тромбоциты, цитохром с-оксидаза, глутаматдегидрогеназа, глутатионредуктаза, антипсихотическая терапия

Для цитирования: Морозова М.А., Бурминский Д.С., Бенишвили А.Г., Потанин С.С., Бокша И.С., Савушкина О.К., Терешкина Е.Б., Прохорова Т.А. Связь эффективности терапии острого психотического эпизода у больных шизофренией с активностью тромбоцитарных ферментов. *Психиатрия*. 2023;21(4):16–26. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-4-16-26>

RESEARCH

UDC 616.985.8; 612.111.7; 612.015.348

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-4-16-26>

The Relationship between Treatment Response in Patients with Acute Psychotic Episodes of Schizophrenia and the Activity of Their Platelet Enzymes

M.A. Morozova, D.S. Burminskiy, A.G. Beniashvili, S.S. Potanin, I.S. Boksha, O.K. Savushkina, E.B. Tereshkina, T.A. Prokhorova

FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

Corresponding author: Margarita M. Morozova, margmorozova@gmail.com

Summary

Background: imbalance in the energy processes, such as oxidative phosphorylation intensity, and antioxidant systems, and impaired glutamate metabolism in the brain are important biochemical pathogenetic links in the development of schizophrenia.

Changes in the activity of a number of platelet enzymes involved in these biochemical pathways were found in patients with schizophrenia. **Aim:** to assess the relationship between the treatment efficiency of acute psychotic episode in patients with paranoid schizophrenia and the activity levels of platelet enzymes involved in energy metabolism (cytochrome c-oxidase, COX), in the antioxidant glutathione system (glutathione reductase, GR), and glutamate metabolism (glutamate dehydrogenase, GDH). **Patients and methods:** we examined hospitalized adult patients with a diagnosis of paranoid schizophrenia, episodic course, exacerbation of the disease (F20.01), receiving antipsychotic therapy, and healthy volunteers as a control group for assessment of control ranges for enzymatic activities. Psychometric assessment was carried out using the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). Treatment response was assessed as good with a reduction in PANSS scores of 20% or more. The evaluation was performed on the first days after hospitalization and immediately before discharge. **Results:** 113 subjects were recruited. 50 healthy volunteers formed the control group and 63 patients, including 60 men and 3 women made up the study group. All indicators were obtained in all control group members and in 42 patients. In the group with a good treatment response, the baseline COX, GDH and GR activities proved to be significantly more often met within the control range, and the GR activity in half of the patients increased after the treatment course. In the group with insufficient response, half of the patients had an increase in GDH activity after treatment. Of all the biochemical indices, the parameter most associated with therapeutic response was GDH activity. **Conclusion:** GDH activity can be considered as a possible candidate for predicting the therapeutic response to antipsychotic therapy.

Keywords: paranoid schizophrenia, acute psychosis, platelets, cytochrome c-oxidase, glutamate dehydrogenase, glutathione reductase, antipsychotic treatment

For citation: Morozova M.A., Burminskiy D.S., Beniashvili A.G., Potanin S.S., Boksha I.S., Savushkina O.K., Tereshkina E.B., Prokhorova T.A. The Relationship between Treatment Response in Patients with Acute Psychotic Episodes of Schizophrenia and the Activity of Their Platelet Enzymes. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2023;21(4):16–26. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-4-16-26>

ВВЕДЕНИЕ

Мозг является наиболее энергоемким органом, потребляющим кислород и глюкозу в большей степени, чем любой другой орган. В результате интенсивного дыхания и синтеза большого количества макроэргических молекул именно в мозге образуется наибольшее количество свободных радикалов. По мнению некоторых авторов, несбалансированность про- и антиоксидантной систем в мозге становится одним из важных патогенетических звеньев развития шизофрении [1, 2]. Предполагается, что тяжелые стрессогенные ситуации в раннем детском возрасте приводят к окислительному стрессу, что, в свою очередь, увеличивает риск развития психоза [1, 2]. Есть данные о том, что эффективность антипсихотиков, в частности и в наибольшей степени клозапина, в отношении негативных расстройств связана с их антиоксидантной активностью [1, 2]. Однако свободные радикалы в мозге играют не только негативную роль. Показано, что при сбалансированном функционировании редокс-системы они являются сигнальными молекулами, которые регулируют активность, в частности, дофаминергической системы. Тем самым сохраняется синаптическая пластичность и, следовательно, нормальное когнитивное функционирование [3]. Таким образом, функционирование мозга обеспечивается в том числе и тонкой настройкой окислительно-восстановительной системы. Это касается как ее центральной оксидативной оси — митохондриальной дыхательной цепи, так и антиоксидантной системы, важнейшим компонентом которой в числе других выступает глутатионовая ферментативная система [1, 2]. В глутатионовую ферментативную антиоксидантную систему входит глутатионредуктаза (ГР), глутатионпероксидаза, а также глутатион-S-трансфераза. Соотношение активности ГР и глутатионпероксидазы контролирует баланс восстановленной и окисленной

форм глутатиона. Глутатионпероксидаза в реакции обезвреживания органических перекисей (водорода, липидов) окисляет восстановленный глутатион, а ГР катализирует восстановление окисленного глутатиона [4]. Авторами настоящего исследования ранее было обнаружено снижение уровня активности ГР в тромбоцитах крови больных шизофренией, в том числе параноидной формой шизофрении [5, 6].

Цитохром с-оксидаза (ЦО) — терминальный фермент цепи переноса электронов в митохондриальной дыхательной цепи. Дефицит активности этого фермента клинически проявляет себя нарушениями в разных органах и системах, так как связан с повреждением базового процесса функционирования клетки — окислительного фосфорилирования. Мониторинг активности ЦО в тромбоцитах крови был успешно применен для дифференцированного подхода в оценке эффективности антипсихотической терапии при первом психотическом эпизоде. Оценка этого показателя энергетического метаболизма при юношеских психозах обнаружила значимые клинко-биологические корреляции [7, 8].

Во многих исследованиях показано, что в формировании психических нарушений при шизофрении важную роль играет активность глутаматергической системы, которая, в свою очередь, зависит от интенсивности энергетического метаболизма и баланса активности окислительной и антиоксидантной систем. Одним из ключевых участников метаболизма глутамата является глутаматдегидрогеназа (ГДГ), катализирующая обратимое окислительное дезаминирование L-глутамата в α-оксоглутарат с использованием НАД/НАДФ (никотинамидадениндинуклеотид/никотинамидадениндинуклеотидфосфат) в качестве кофакторов [9]. ГДГ участвует в обеспечении нормального функционирования глутаматергической нейромедиаторной системы [10]. При шизофрении в префронтальной коре мозга наблюдаются специфические изменения

концентрации ГДГ [9, 11]. В мозге человека открыто несколько форм ГДГ [9, 12, 13]. Применение антител, специфичных к мозговым ГДГ, позволило обнаружить иммунохимическим методом иммуноблоттинга две формы ГДГ в тромбоцитах человека, сходные по свойствам с ГДГ I и ГДГ II, тогда как количество ГДГ III оказалось ниже порога обнаружения [14]. Имеются указания на митохондриальную локализацию мозговой ГДГ [15]. В тромбоцитах ГДГ, по-видимому, также локализована в митохондриях. Присутствие ГДГ в тромбоцитах подтверждается не только иммунохимическим методом, но и наличием ее ферментативной активности в экстрактах тромбоцитов [16]. Описан опыт определения уровня активности тромбоцитарной ГДГ в качестве биохимического параметра, связанного с клиническим состоянием больных эндогенными психозами, в том числе шизофренией [14, 17]. Таким образом, накапливаются факты, свидетельствующие в пользу того, что активность ряда ферментов в тромбоцитах крови может оказаться биомаркером шизофрении, имеющим в числе прочего отношение к ответу на терапию пациентов с этим заболеванием.

Цель исследования — проверить гипотезу о связи эффективности терапии острого психотического эпизода у больных параноидной шизофренией с уровнем активности ферментов энергетического метаболизма (ЦО), обмена глутамата (ГДГ) и антиоксидантной глутатионовой системы (ГР) в тромбоцитах крови.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Этические аспекты

Все пациенты до начала процедур, предусмотренных настоящим исследованием, подписали добровольное информированное согласие. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦПЗ (протокол № 343 от 14.04.2017) и проведено с соблюдением норм современной биомедицинской этики и этических стандартов, разработанных в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА 1964 г. с поправками 1975–2013 гг.

Ethic aspects

All examined participants of study signed the informed consent to take part in a study. The research protocol was approved by Local Ethical Committee of MHRC (protocol # 343 from 14.04.2017). This study complies with the Principles of the WMA Helsinki Declaration 1964 amended 1975–2013.

В исследование включались больные обоего пола в возрасте от 18 до 65 лет с диагнозом «Шизофрения параноидная, эпизодический тип течения» (F20.01 по МКБ-10) в период обострения заболевания, получавшие антипсихотическую терапию. Контрольная группа состояла из психически здоровых добровольцев.

Психометрическая оценка состояния больных проводилась с использованием шкалы позитивных и негативных синдромов (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) [18]. Хорошим ответом на терапию

считалась редукция показателей PANSS на 20% и более, а если это уменьшение было ниже 20%, терапевтический ответ считался недостаточным. Оценка ответа на терапию проводилась по каждой подшкале и по суммарному баллу PANSS. Оценка состояния больных и ферментативной активности осуществлялась дважды: в первые дни после госпитализации и непосредственно перед выпиской из стационара.

Активность ферментов определяли спектрофотометрическими кинетическими методами, как описано ранее [5–7, 14].

Активность ферментов в тромбоцитах (ЦО, ГДГ, ГР) определяли в контрольной и исследуемой группах. За контрольный диапазон принимали среднее значение в группе контроля с диапазоном, образуемым путем вычитания (нижняя граница) и суммирования (верхняя граница) величины стандартного отклонения.

У больных исследуемой группы оценка уровня активности ферментов проводилась следующим образом: в диапазоне контроля (показатели попадали в диапазон показателей контрольной группы), повышенная и пониженная (показатели за пределами диапазона контрольной группы).

Средние значения и стандартные отклонения были рассчитаны для непрерывных переменных, а частоты были измерены для категориальных переменных. Средние значения представлены как средние значения и стандартное отклонение. Категориальные переменные сравнивали с использованием критерия χ^2 . Уровень значимости был установлен 0,05. Статистический анализ выполнен в программе Statistica 6.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего в исследовании приняли участие 113 человек. Исследуемая группа включала в себя 63 больных, из них 60 мужчин (95%) и 3 женщины (5%), с диагнозом «Шизофрения параноидная, эпизодический тип течения» в период обострения заболевания, в связи с которым они были госпитализированы и получали антипсихотическую терапию. Средний возраст пациентов составил 37 ± 10 лет, а длительность заболевания в исследуемой группе — $25 \pm 9,5$ года. У всех больных отмечались признаки обострения психотической симптоматики с актуализацией бредовых идей, галлюцинаций и псевдогаллюцинаций, нарушением мышления в виде непоследовательности, разноплановости, «разрыхления» ассоциативного процесса.

Ограничение исследования — на момент окончания исследования все запланированные клинические данные были получены для 43 больных, из них биохимические показатели для 42, один пациент отказался от продолжения участия в исследовании.

Контрольная группа представляла собой 50 психически здоровых добровольцев, из них 47 мужчин (94%) и 3 женщины (6%). Средний возраст в контрольной группе составил 37 ± 11 лет.

Таблица 1. Суммы баллов по PANSS в начале и по окончании лечения
Table 1 PANSS scores at the start and at the end of treatment

Подшкалы PANSS, баллы/PANSS subscales, points	Начало лечения/Start of treatment	Окончание лечения/End of treatment
Позитивная/Positive	24 ± 5	14 ± 4
Негативная/Negative	25 ± 6	22 ± 5
Общей психопатологии/General psychopathology	47 ± 9	38 ± 6
Суммарный балл PANSS/PANSS total score	95 ± 16	74 ± 13

Исследуемая и контрольная группы на момент включения в исследование были сопоставимы по числу представителей каждого пола и по возрастным диапазонам.

Показатели (баллы) по PANSS в начале и по окончании лечения в обследованной группе больных представлены в табл. 1.

По показателям активности ферментов относительно контрольного диапазона больные распределились следующим образом (рис. 1).

Для каждого фермента группы с повышенной активностью оказались малочисленными, поэтому в дальнейшем анализе их присоединяли к группе больных с показателями, находящимися в границах диапазона контроля.

Как видно на рис. 1, в начале лечения для каждого фермента активность в пределах диапазона контрольной группы наблюдалась немногим более чем в половине случаев.

При анализе индивидуальных случаев не было обнаружено ни одного пациента, у которого активность всех изученных ферментов была в границах контрольного диапазона, однако не было и снижения активности одного характерного для всей группы фермента у всех пациентов.

Анализ динамики уровней ферментативной активности показал, что после курса терапии чуть более чем у половины пациентов произошло повышение активности всех (кроме ЦО) ферментов (рис. 2), причем повышение отмечалось и у тех пациентов, чьи показатели исходно были в границах диапазона контроля.

В зависимости от реакции на терапию больные, показатели которых были доступны на момент окончания лечения, были распределены в две группы — с хорошим и недостаточным ответом. Количество больных в каждой группе представлено в табл. 2.

Дальнейший анализ распределения уровней ферментативной активности проводился с учетом ответа больных на терапию по сумме баллов PANSS (табл. 3 и 4).

В табл. 3 отражена динамика активности ферментов у 28 больных с хорошим ответом на терапию, который оценивался по редукции суммы баллов PANSS на 20% и более.

В табл. 4 представлены данные динамики активности ферментов у больных с недостаточным ответом на терапию, который оценивался по редукции суммы баллов PANSS менее чем на 20%.

Количество случаев повышения до контрольного диапазона уровня активности ферментов после курса

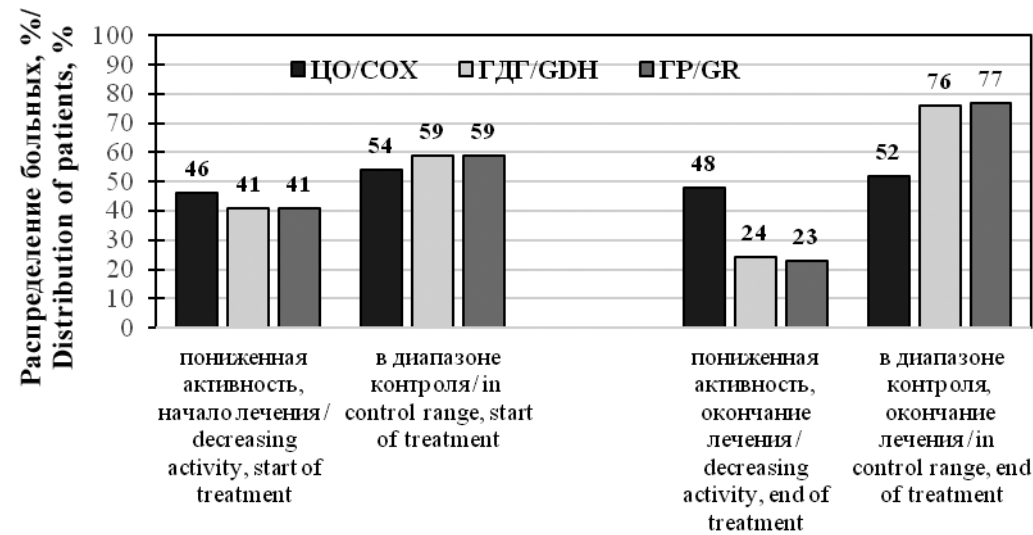


Рис. 1. Распределение больных (%) по уровню активности ферментов в начале и по окончании исследования
Fig. 1 Distribution of patients (%) according to the levels of enzyme activity at the beginning and at the end of the study

Таблица 2. Распределение больных с хорошим и недостаточным терапевтическим ответом (на основании редукции сумм баллов по PANSS)**Table 2** Distribution of patients with good and insufficient therapeutic response (based on the reduction of PANSS scores)

Подшкалы PANSS/PANSS subscales	Группа с хорошим ответом/Good response group	Группа с недостаточным ответом/Poor response group
Позитивная/Positive	37 (86%)	6 (14%)
Негативная/Negative	16 (37%)	27 (63%)
Общей психопатологии/General psychopathology	30 (70%)	13 (30%)
Суммарный балл PANSS/PANSS total score	28 (65%)	15 (35%)

Таблица 3. Динамика активности ферментов в группе с хорошим терапевтическим ответом на основании суммы баллов PANSS (28 пациентов)**Table 3** Dynamics of enzyme activity in the group with a good therapeutic response based on the sum of the PANSS scores (28 patients)

Фермент/ Enzyme	Начало/окончание лечения/ Start/end of treatment	Уровень активности/Activity level		Статистическая достоверность/Statistical validity (χ^2)
		Сниженный уровень/ Reduced level	Нормальный уровень/ Normal level	
ЦО/COX	Начало/Start of treatment	14 (50%)	14 (50%)	0,98 ($p = 0,3$)
	Окончание/End of treatment	12 (43%)	16 (57%)	
ГДГ/GDH	Начало/Start of treatment	10 (36%)	18 (64%)	3,62 ($p = 0,057$)
	Окончание/End of treatment	6 (21%)	22 (69%)	
ГР/GR	Начало/Start of treatment	7 (25%)	21 (75%)	6,64 ($p = 0,01$)
	Окончание/End of treatment	3 (11%)	25 (89%)	

Примечание: полужирным шрифтом в таблицах 3–7 выделены достоверные межгрупповые различия анализируемых параметров.
 Note: the bold font in Tables 3–7 highlights significant intergroup differences in the analyzed parameters.

лечения увеличивалось в обеих группах, причем это повышение достигло уровня статистической значимости в группе с хорошим терапевтическим ответом в случае ГР, а значимое повышение уровня ГДГ отмечено у пациентов с недостаточным терапевтическим ответом.

Следует учесть неравномерность распределения больных по группам с хорошим и недостаточным

терапевтическим ответом по отдельным подшкалам PANSS (см. табл. 2), например по позитивной подшкале PANSS, положительную динамику продемонстрировали 86% больных. Поэтому сопоставить уровень активности ферментов в малочисленных группах можно только условно, имея в виду, что результат анализа укажет лишь на тенденции перераспределения уровня активности ферментов.

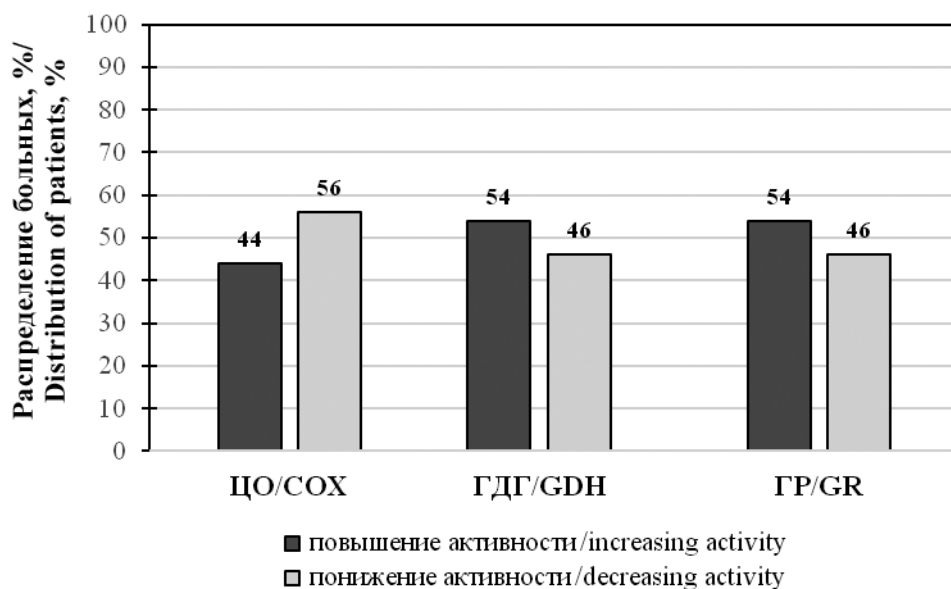
**Рис. 2.** Распределение пациентов (%) по динамике активности ферментов в ходе лечения**Fig. 2** Distribution of patients (%) according to the dynamics of enzyme activity during treatment

Таблица 4. Динамика активности ферментов в группе с недостаточным терапевтическим ответом на основании суммы баллов PANSS (15 пациентов)**Table 4** Dynamics of enzyme activity in the group with insufficient therapeutic response based on the sum of PANSS scores (15 patients)

Фермент/ Enzyme	Начало/окончание лечения/ Start/end of treatment	Уровень активности/Activity level		Статистическая достоверность/Statistical validity (χ^2)
		Сниженный уровень/ Reduced level	Нормальный уровень/ Normal level	
ЦО/COX	Начало/Start of treatment	10 (67%)	5 (33%)	3,65 ($p = 0,056$)
	Окончание/End of treatment	11 (79%)	3 (21%)	
ГДГ/GDH	Начало/Start of treatment	9 (60%)	6 (40%)	11,54 ($p = 0,000$)
	Окончание/End of treatment	5 (36%)	9 (64%)	
ГР/GR	Начало/Start of treatment	5 (33%)	10 (67%)	3,65 ($p = 0,056$)
	Окончание/End of treatment	3 (21%)	11 (79%)	

Таблица 5. Данные по активности цитохром с-оксидазы и ее динамике в подгруппах с хорошим и недостаточным терапевтическим ответом**Table 5** Data on the activity of cytochrome c-oxidase and its dynamics in subgroups with good and insufficient therapeutic response

Подшкала PANSS (суммарный балл)/ PANSS subscales (score)	Активность фермента/ Enzyme activity	Начало лечения, ответ на терапию/Start of treatment, response to therapy		χ^2 (df = 1)	Окончание лечения, ответ на терапию/End of treatment, response to therapy		χ^2 (df = 1)
		хороший/ good	плохой/ poor		хороший/ good	плохой/ poor	
Позитивная/Positive	Снижена/Reduced	20 (54%)	4 (67%)	3,5 $p = 0,06$	19 (53%)	4 (67%)	4,1 $p = 0,044$
	В диапазоне контроля/ In control range	17 (46%)	2 (33%)		17 (47%)	2 (33%)	
Негативная/Negative	Снижена/Reduced	7 (44%)	17 (63%)	3,6 $p = 0,054$	6 (37,5%)	17 (65%)	14,59 $p = 0,000$
	В диапазоне контроля/ In control range	9 (56%)	10 (37%)		10 (62,5%)	9 (35%)	
Общая психопатология/ General psychopathology	Снижена/Reduced	16 (53%)	8 (62%)	1,66 $p = 0,2$	13 (45%)	10 (77%)	21,5 $p = 0,000$
	В диапазоне контроля/ In control range	14 (47%)	5 (38%)		16 (55%)	3 (23%)	
Суммарный балл PANSS/PANSS total score	Снижена/Reduced	14 (50%)	10 (67%)	5,95 $p = 0,01$	12 (43%)	11 (79%)	27,24 $p = 0,000$
	В диапазоне контроля/ In control range	14 (50%)	5 (33%)		16 (57%)	3 (21%)	

Данные по активности каждого исследуемого фермента и их динамике в подгруппах с хорошим и недостаточным терапевтическим ответом представлены в табл. 5–7.

В группе с хорошим ответом по позитивной подшкале чаще встречались больные с активностью ГДГ в диапазоне контроля как в начале, так и в конце исследования, а с таковой активностью ГР — только в начале исследования. В конце же исследования группы по этому показателю выравнивались.

В группе с хорошим ответом по негативной подшкале чаще встречались больные с активностью ЦО и ГДГ в диапазоне контроля как в начале, так и в конце исследования. Активность ГР в диапазоне контроля чаще наблюдалась в этой группе только в начале исследования.

В группе с хорошим ответом по подшкале общей психопатологии чаще оказывались больные, у которых в начале исследования в диапазоне контроля находилась активность ферментов ГДГ и ГР, а в конце исследования — ЦО и ГР.

В группе с хорошим ответом по сумме баллов PANSS в начале исследования чаще встречались больные с активностью ЦО, ГДГ и ГР в диапазоне контроля, а в конце исследования — с ЦО и ГДГ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Больные, включенные в исследование, имели один и тот же диагноз, сходный возраст и длительность заболевания, однако они различались как по реакции на терапию, так и по активности ферментов энергетического метаболизма, антиоксидантной и глутаматной систем. Оказалось, что половина и более больных демонстрировала по каждому ферменту показатели, находящиеся в диапазоне контрольной группы, однако при этом не было ни одного пациента, у которого все показатели были в границах диапазона контроля. Иными словами, паттерн активности ферментов отражал признаки индивидуальности.

Таблица 6. Данные по активности глутаматдегидрогеназы и ее динамике в подгруппах с хорошим и недостаточным терапевтическим ответом**Table 6** Data on the activity of glutamate dehydrogenase and its dynamics in subgroups with good and insufficient therapeutic response

Подшкала PANSS (суммарный балл)/ PANSS subscales (score)	Активность фермента/Enzyme activity	Начало лечения, ответ на терапию/Start of treatment, response to therapy		χ^2 (df = 1)	Окончание лечения, ответ на терапию/End of treatment, response to therapy		χ^2 (df = 1)
		хороший/ good	плохой/ poor		хороший/ good	плохой/ poor	
Позитивная/Positive	Снижена/Reduced	15 (41%)	4 (67%)	13,6 $p = 0,000$	8 (22%)	3 (50%)	17,01 $p = 0,000$
	В диапазоне контроля/ In control range	22 (59%)	2 (33%)		28 (78%)	3 (50%)	
Негативная/Negative	Снижена/Reduced	5 (31%)	14 (52%)	9,08 $p = 0,003$	3 (19%)	8 (31%)	3,84 $p = 0,05$
	В диапазоне контроля/ In control range	11 (69%)	13 (48%)		13 (81%)	18 (69%)	
Общая психопатология/ General psychopathology	Снижена/Reduced	12 (40%)	7 (54%)	3,93 $p = 0,047$	8 (28%)	3 (23%)	0,66 $p = 0,42$
	В диапазоне контроля/ In control range	18 (60%)	6 (46%)		21 (72%)	10 (77%)	
Суммарный балл PANSS/PANSS total score	Снижена/Reduced	10 (36%)	9 (60%)	11,54 $p = 0,000$	6 (21%)	5 (36%)	5,52 $p = 0,02$
	В диапазоне контроля/ In control range	18 (64%)	6 (40%)		22 (79%)	9 (64%)	

Таблица 7. Данные по активности глутатионредуктазы и ее динамике в подгруппах с хорошим и недостаточным терапевтическим ответом**Table 7** Data on glutathione reductase activity and its dynamics in subgroups with good and insufficient therapeutic response

Подшкала PANSS/ PANSS subscales	Активность фермента/Enzyme activity	Начало лечения, ответ на терапию/Start of treatment, response to therapy		χ^2 (df = 1)	Окончание лечения, ответ на терапию/End of treatment, response to therapy		χ^2 (df = 1)
		хороший/ good	плохой/ poor		хороший/ good	плохой/ poor	
Позитивная/Positive score	Снижена/Reduced	6 (16%)	2 (33%)	5,74 $p = 0,017$	9 (25%)	1 (17%)	1,9 $p = 0,17$
	В диапазоне контроля/ In control range	31 (84%)	4 (67%)		27 (75%)	5 (83%)	
Негативная/Negative score	Снижена/Reduced	1 (6%)	7 (26%)	14,9 $p = 0,000$	3 (19%)	7 (27%)	1,8 $p = 0,18$
	В диапазоне контроля/ In control range	15 (94%)	20 (74%)		13 (81%)	19 (73%)	
Общей психопатологии/ General psychopathology score	Снижена/Reduced	4 (13%)	4 (31%)	9,44 $p = 0,002$	8 (28%)	2 (15%)	5,01 $p = 0,025$
	В диапазоне контроля/ In control range	26 (87%)	9 (69%)		21 (72%)	11 (85%)	
Суммарный балл PANSS/PANSS total score	Снижена/Reduced	3 (11%)	5 (33%)	11,42 $p = 0,000$	7 (25%)	3 (22%)	0,25 $p = 0,62$
	В диапазоне контроля/ In control range	25 (89%)	10 (67%)		21 (75%)	11 (78%)	

При анализе динамики активности ферментов у больных с различным ответом на терапию обнаружилось, что число случаев попадания в контрольный диапазон (назовем это «нормализацией») активности ряда ферментов после лечения увеличивалось в обеих группах. В группе с хорошим ответом на терапию оказалось достоверно больше случаев «нормализации» ферментативной активности ГДГ и ГР, в то время как в группе с недостаточным ответом эта динамика отмечена по всем ферментам. Можно сделать предположение, что антипсихотическая терапия оказывает воздействие на активность ферментов при терапии острого

психотического состояния таким образом, что уровень активности изменяется и попадает в контрольный диапазон, причем это происходит независимо от клинической эффективности терапии. Возможно, пациенты с недостаточным клиническим ответом нуждаются в более длительном наблюдении, так как критерием окончания исследования была возможность выписки из стационара в связи с редукцией психотической симптоматики, приемлемой для дальнейшего амбулаторного ведения больного.

Выявить точную прогностическую ценность уровня активности ферментов не представляется возможным,

но на основании полученных данных можно сделать некоторые предположения. Так, до начала терапии в группе с последующим хорошим клиническим ответом на терапию в отношении позитивных, негативных симптомов, симптомов общей психопатологии и по суммарному баллу PANSS обнаруживалось больше случаев с активностью ГДГ и ГР в диапазоне контрольных значений, однако эти данные необходимо проверить на больших выборках больных.

В конце исследования в группе с хорошим терапевтическим ответом обнаруживалось больше случаев с активностью ферментов в контрольном диапазоне: ГДГ при оценке позитивной симптоматики, ЦО и ГДГ в отношении негативного симптомокомплекса и общего состояния (суммы баллов по шкале PANSS), ЦО и ГР в отношении симптомокомплекса общей психопатологии.

Таким образом, активность фермента ЦО в большей степени была связана с негативными расстройствами и их динамикой в процессе терапии, а также с динамикой состояния больных в целом. Возможно, именно активность этого фермента, критически важного для окислительного фосфорилирования, а следовательно, энергетического обеспечения функционирования клетки, оказывается значимым фактором для оценки результатов лечения.

Уровень активности этого фермента в контрольном диапазоне, возможно, обеспечивает лучший терапевтический ответ по этим показателям, а пациенты с низкой активностью этого фермента и выраженными негативными симптомами нуждаются в дополнительной (например, антиоксидантной) терапии. В частности, рассматривается возможность стимуляции кофеином экспрессии генов, кодирующих субъединицы ЦО, и, таким образом, усиление ее ферментативной активности [19]. Базовая (на начало лечения) активность ГР в диапазоне контрольных значений представляется связанной с хорошим терапевтическим ответом во всех его аспектах.

Наиболее ассоциированной с ответом на терапию оказалась активность ГДГ: если уровень ГДГ был в диапазоне контрольных значений как в начале, так и в конце терапии, то больные чаще попадали в группу с хорошим ответом на терапию как в отношении позитивных и негативных симптомов, так и в отношении суммарного балла PANSS. Действительно, активность ГДГ — критически важный фактор, обеспечивающий нормальное психическое функционирование, в частности когнитивную и речевую функции [10, 20–22].

На фоне терапии у части больных было обнаружено повышение активности ферментов даже в том случае, если исходно они попадали в диапазон контрольных значений, что может косвенно свидетельствовать в пользу благоприятного изменения соотношения активности окислительной/антиоксидантной систем. Однако причина этих изменений остается неясной. Она может быть связана как с воздействием антипсихотиков непосредственно на биохимическую систему, так

и быть следствием положительной динамики психического состояния пациентов.

В заключение можно сказать, что полученные в исследовании факты дополняют массив данных о том, что в формировании индивидуальных подходов к терапии больных шизофренией большую роль играют биологические факторы, которые определяют различный характер терапевтического ответа при сходной клинической картине [23–26].

Ограничения исследования — небольшие группы больных; существенное преобладание мужского пола; ограниченный набор изученных ферментов, отсутствие катamnестических данных.

ВЫВОДЫ

Среди изученных ферментов фактором, в наибольшей степени связанным с терапевтическим ответом, оказалась активность ГДГ — ключевого фермента глутаматного обмена. Определив этот показатель до начала терапии, можно предположить вероятность хорошего ответа на антипсихотическую терапию. Таким образом, ГДГ можно рассматривать как возможного кандидата на роль предиктора терапевтического ответа на антипсихотическую терапию в изученной группе больных шизофренией.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

- Caruso G, Benatti C, Blom JMC, Caraci F, Tascedda F. The Many Faces of Mitochondrial Dysfunction in Depression: From Pathology to Treatment. *Front Pharmacol.* 2019;10:995. doi: [10.3389/fphar.2019.00995](https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00995)
 - Caruso G, Grasso M, Fidilio A, Tascedda F, Drago F, Caraci F. Antioxidant Properties of Second-Generation Antipsychotics: Focus on Microglia. *Pharmaceuticals (Basel).* 2020;13(12):457. doi: [10.3390/ph13120457](https://doi.org/10.3390/ph13120457)
 - Massaad CA, Klann E. Reactive oxygen species in the regulation of synaptic plasticity and memory. *Antioxid Redox Signal.* 2011;14(10):2013–2054. doi: [10.1089/ars.2010.3208](https://doi.org/10.1089/ars.2010.3208)
 - Couto N, Wood J, Barber J. The role of glutathione reductase and related enzymes on cellular redox homeostasis network. *Free Radic Biol Med.* 2016;95:27–42. doi: [10.1016/j.freeradbiomed.2016.02.028](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.02.028)
 - Савушкина ОК, Бокша ИС, Прохорова ТА, Терешкина ЕБ, Бурминский ДС, Морозова МА, Воробьева ЕА, Бурбаева ГШ. Активность эритроцитарных и тромбоцитарных глутатионредуктазы и глутатион-S-трансферазы при параноидной шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 2018;118(11):77–81. doi: [10.17116/jnevro201811811177](https://doi.org/10.17116/jnevro201811811177)
- Savushkina OK, Boksha IS, Prokhorova TA, Tereshkina EB, Burminskij DS, Morozova MA, Vorobyeva EA, Burbaeva GSh. The activity of erythrocyte and platelet glutathione reductase and glutathione-S-transferase in paranoid schizophrenia. *Zhurnal Nevrologii i*

- Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018;118(11):77–81. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro201811811177](https://doi.org/10.17116/jnevro201811811177)
6. Терешкина ЕБ, Савушкина ОК, Бокша ИС, Прохорова ТА, Воробьева ЕА, Омельченко МА, Помыткин АН, Каледа ВГ, Бурбаева ГШ. Глутатионредуктаза и глутатион-S-трансфераза в форменных элементах крови при шизофрении и расстройствах шизофренического спектра. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2019;119(2):61–65. doi: [10.17116/jnevro201911902161](https://doi.org/10.17116/jnevro201911902161)
Tereshkina EB, Savushkina OK, Boksha IS, Prokhorova TA, Vorobyeva EA, Omel'chenko MA, Pomytkin AN, Kaleda VG, Burbaeva GSh. Glutathione reductase and glutathione-S-transferase in blood cells in schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry/ Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(2):61–65. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro201911902161](https://doi.org/10.17116/jnevro201911902161)
 7. Бурбаева ГШ, Бокша ИС, Каледа ВГ, Бархатова АН, Турищева МС, Омельченко МА, Терешкина ЕБ, Савушкина ОК, Стародубцева ЛИ, Прохорова ТА, Воробьева ЕА. Белок, подобный глутаминсинтетазе, глутаматдегидрогеназа и цитохром с-оксидаза в тромбоцитах больных при первом психотическом приступе в связи с лечением. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2011;111(9):61–66.
Burbaeva GSh, Boksha IS, Kaleda VG, Barkhatova AN, Turishcheva MS, Omel'chenko MA, Tereshkina EB, Savushkina OK, Starodubtseva LI, Prokhorova TA, Vorobyeva EA. Glutamine synthetase-like protein, glutamate dehydrogenase, and cytochrome c-oxidase in platelets of patients with the first episode psychosis in the course of treatment. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2011;111(9):61–66. (In Russ.).
 8. Burbaeva GSh, Boksha IS, Turishcheva MS, Savushkina OK, Beniashvili AG, Rupchev GE, Morozova MA. Platelet cytochrome c-oxidase activity in patients with acute schizophrenia in the course of their treatment with risperidone. *Health*. 2011;3(1):13–19. doi: [10.4236/health.2011.31003](https://doi.org/10.4236/health.2011.31003)
 9. Терешкина ЕБ, Прохорова ТА, Бокша ИС, Савушкина ОК, Воробьева ЕА, Бурбаева ГШ. Глутаматдегидрогеназа в мозге больных шизофренией и психически здоровых лиц. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2017;117(11):101–107. doi: [10.17116/jnevro2017117111101-107](https://doi.org/10.17116/jnevro2017117111101-107)
Tereshkina EB, Prokhorova TA, Boksha IS, Savushkina OK, Vorobyeva EA, Burbaeva GSh. Comparative study of glutamate dehydrogenase in the brain of patients with schizophrenia and mentally healthy people. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(11):101–107. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro2017117111101-107](https://doi.org/10.17116/jnevro2017117111101-107)
 10. Dimovasili C, Fadoulglou VE, Kefala A, Providaki M, Kotsifaki D, Kanavouras K, Sarrou I, Plaitakis A, Zaganas I, Kokkinidis M. Crystal structure of glutamate dehydrogenase 2, a positively selected novel human enzyme involved in brain biology and cancer pathophysiology. *J Neurochem*. 2021;157(3):802–815. doi: [10.1111/jnc.15296](https://doi.org/10.1111/jnc.15296)
 11. Савушкина ОК, Бокша ИС, Терешкина ЕБ, Прохорова ТА, Воробьева ЕА, Бурбаева ГШ. Ферменты глутаматного обмена в лобной, лимбической коре и мозжечке: аномалии при шизофрении. *Психиатрия*. 2018;1(77):16–25. doi: [10.30629/2618-6667-2018-77-16-25](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2018-77-16-25)
Savushkina OK, Boksha IS, Tereshkina EB, Prokhorova TA, Vorobyeva EA, Burbaeva GSh. Glutamate metabolizing enzymes in frontal, cingulate and cerebellar cortex: anomalies revealed in schizophrenia. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2018;1(77):16–25. (In Russ.). doi: [10.30629/2618-6667-2018-77-16-25](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2018-77-16-25)
 12. Bunik V, Artiukhov A, Aleshin V, Mkrtchyan G. Multiple Forms of Glutamate Dehydrogenase in Animals: Structural Determinants and Physiological Implications. *Biology (Basel)*. 2016;5(4):53. doi: [10.3390/biology5040053](https://doi.org/10.3390/biology5040053)
 13. Plaitakis A, Zaganas I, Spanaki C. Deregulation of glutamate dehydrogenase in human neurologic disorders. *J Neurosci Res*. 2013;91(8):1007–1017. doi: [10.1002/jnr.23176](https://doi.org/10.1002/jnr.23176)
 14. Прохорова ТА, Бокша ИС, Савушкина ОК, Терешкина ЕБ, Воробьева ЕА, Помыткин АН, Каледа ВГ, Бурбаева ГШ. Активность тромбоцитарной глутаматдегидрогеназы у больных с эндогенными психозами. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2016;116(3):44–48. doi: [10.17116/jnevro20161163144-48](https://doi.org/10.17116/jnevro20161163144-48)
Prokhorova TA, Boksha IS, Savushkina OK, Tereshkina EB, Vorobyeva EA, Pomytkin AN, Kaleda VG, Burbaeva GSh. Glutamate dehydrogenase activity in platelets of patients with endogenous psychosis. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2016;116(3):44–48. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro20161163144-48](https://doi.org/10.17116/jnevro20161163144-48)
 15. McKenna MC. Glutamate dehydrogenase in brain mitochondria: do lipid modifications and transient metabolon formation influence enzyme activity? *Neurochem Int*. 2011;59(4):525–533. doi: [10.1016/j.neuint.2011.07.003](https://doi.org/10.1016/j.neuint.2011.07.003)
 16. Gluck MR, Thomas RG, Sivak MA. Unaltered cytochrome oxidase, glutamate dehydrogenase and glutaminase activities in platelets from patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis — a study of potential pathogenetic mechanisms in neurodegenerative diseases. *J Neural Transm (Vienna)*. 2000;107(12):1437–1447. doi: [10.1007/s007020070007](https://doi.org/10.1007/s007020070007)
 17. Savushkina OK, Tereshkina EB, Prokhorova TA, Boksha IS, Burminskii DS, Vorobyeva EA, Morozova MA, Burbaeva GSh. Platelet glutamate dehydrogenase activity and efficacy of antipsychotic

- therapy in patients with schizophrenia. *J Med Biochem.* 2020;39(1):54–59. doi: [10.2478/jomb-2019-0018](https://doi.org/10.2478/jomb-2019-0018)
18. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1987;13(2):261–276. doi: [10.1093/schbul/13.2.261](https://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261)
 19. Jones FS, Jing J, Stonehouse AH, Stevens A, Edelman GM. Caffeine stimulates cytochrome oxidase expression and activity in the striatum in a sexually dimorphic manner. *Mol Pharmacol.* 2008;74(3):673–684. doi: [10.1124/mol.108.046888](https://doi.org/10.1124/mol.108.046888)
 20. Shashidharan P, Plaitakis A. The discovery of human of GLUD2 glutamate dehydrogenase and its implications for cell function in health and disease. *Neurochem Res.* 2014;39(3):460–470. doi: [10.1007/s11064-013-1227-5](https://doi.org/10.1007/s11064-013-1227-5)
 21. Borompokas N, Papachatzaki MM, Kanavouras K, Mastorodemos V, Zaganas I, Spanaki C, Plaitakis A. Estrogen modification of human glutamate dehydrogenases is linked to enzyme activation state. *J Biol Chem.* 2010;285(41):31380–31387. doi: [10.1074/jbc.M110.146084](https://doi.org/10.1074/jbc.M110.146084)
 22. Spanaki C, Plaitakis A. The role of glutamate dehydrogenase in mammalian ammonia metabolism. *Neurotoxicol Res.* 2012;21(1):117–127. doi: [10.1007/s12640-011-9285-4](https://doi.org/10.1007/s12640-011-9285-4)
 23. Брусов ОС, Злобина ГП. Активация тромбоцитов у мужчин, хронически больных шизофренией, в процессе выхода из приступа и формирования ремиссии. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2013;68(9):42–45. doi: [10.15690/vramn.v68i9.778](https://doi.org/10.15690/vramn.v68i9.778)
Brusov OS, Zlobina GP. Platelet activity in the chronic schizophrenic patients during attacks outcome and remission development. *Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk.* 2013;68(9):42–45. (In Russ.). doi: [10.15690/vramn.v68i9.778](https://doi.org/10.15690/vramn.v68i9.778)
 24. Васильева ЕФ, Олейчик ИВ, Баранов ПА, Сизов СВ, Брусов ОС. Провоспалительная активность моноцитов у больных с депрессивными состояниями в рамках шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 2022;122(11):131–136. doi: [10.17116/jnevro202212211131](https://doi.org/10.17116/jnevro202212211131)
Vasilyeva EF, Oleichik IV, Baranov PA, Sizov SV, Brusov OS. Evaluation of the levels of proinflammatory activity of monocytes in depressed patients with schizophrenia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry/Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2022;122(11):131–136. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro202212211131](https://doi.org/10.17116/jnevro202212211131)
 25. Голиббет ВЕ, Ключник ТП. Молекулярно-генетический и иммунологический аспекты формирования психопатологических симптомов при шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 2022;122(10):66–71. doi: [10.17116/jnevro202212210166](https://doi.org/10.17116/jnevro202212210166)
Golimbet VE, Klyushnik TP. Molecular-genetic and immunological aspects of the formation of psychopathological symptoms in schizophrenia *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry/Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2022;122(10):66–71. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro202212210166](https://doi.org/10.17116/jnevro202212210166)
 26. Мирошниченко ИИ, Платова АИ. Проблемы персонализации психофармакотерапии. *Психиатрия.* 2015;03(67):85–94.
Miroshnichenko II, Platova AI. Personalized psychopharmacotherapy: State of problem. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya).* 2015;03(67):85–94. (In Russ.).

Сведения об авторах

Маргарита Алексеевна Морозова, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, заведующий лабораторией, лаборатория психофармакологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7847-2716>

margmorozova@gmail.com

Денис Сергеевич Бурминский, кандидат медицинских наук, научный сотрудник, лаборатория психофармакологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7098-2570>

desbur@gmail.com

Аллан Герович Бениашвили, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, лаборатория психофармакологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5149-3760>

beniashvilia@yandex.ru

Сергей Сергеевич Потанин, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, лаборатория психофармакологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9180-1940>

potanin_ss@mail.ru

Ирина Сергеевна Бокша, доктор биологических наук, главный научный сотрудник, лаборатория нейробиологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1369-8658>
boksha_irina@mail.ru

Ольга Константиновна Савушкина, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория нейрохимии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5996-6606>

osavushkina1@yandex.ru

Елена Борисовна Терешкина, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, лаборатория нейрохимии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-4784-8995>

tereshkina.el@yandex.ru

Татьяна Андреевна Прохорова, научный сотрудник, лаборатория нейрохимии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3574-2165>

gnidra@mail.ru

Information about the authors

Margarita A. Morozova, Dr. of Sci. (Med.), Head of Psychopharmacology Laboratory, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7847-2716>

margmorozova@gmail.com

Denis S. Burminskiy, Cand. of Sci. (Med.), Researcher, Laboratory of Psychopharmacology, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-7098-2570>

desbur@gmail.com

Allan G. Beniashvili, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Psychopharmacology, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5149-3760>

beniashvilia@yandex.ru

Sergei S. Potanin, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Psychopharmacology, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9180-1940>

potanin_ss@mail.ru

Irina S. Boksha, Dr. of Sci. (Biol.), Chief Researcher, Laboratory of Neurochemistry, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1369-8658>

boksha_irina@mail.ru

Olga K. Savushkina, Cand. of Sci. (Biol.), Leading Researcher, Laboratory of Neurochemistry, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5996-6606>

osavushkina1@yandex.ru

Elena B. Tereshkina, Cand. of Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory of Neurochemistry, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-4784-8995>

tereshkina.el@yandex.ru

Tatyana A. Prokhorova, Researcher, Laboratory of Neurochemistry, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3574-2165>

gnidra@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

Дата поступления 09.03.2023
Received 09.03.2023

Дата рецензии 02.05.2023
Revised 02.05.2023

Дата принятия 20.07.2023
Accepted for publication 20.07.2023

Клинико-социальные характеристики, качество жизни, приверженность терапии пациентов ПНД с расстройствами шизофренического спектра: кросс-секционное исследование

Л.А. Бурыгина¹, Д.Д. Григорьева¹, С.А. Голубев^{1,3,5}, А.Ю. Березанцев^{1,4}, Е.А. Шумакова^{1,2}

¹ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 4 им. П.Б. Ганнушкина», Москва, Россия

²ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева», Москва, Россия

³ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

⁴ГБУЗ МО «Центральная клиническая психиатрическая больница им. Ф.А. Усольцева», Москва, Россия

⁵ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Андрей Юрьевич Березанцев, berintend@yandex.ru

Резюме

Обоснование: клиническое разнообразие расстройств шизофренического спектра определяет широкую вариабельность результатов длительного ведения и лечения больных во внебольничных условиях. **Цель исследования:** провести анализ взаимосвязей клинико-социальных характеристик, качества жизни и приверженности терапии у пациентов с расстройствами шизофренического спектра. **Пациенты и методы:** изучены 120 пациентов, наблюдающиеся в ПНД с диагнозами расстройств шизофренического спектра (F20, F21, F25 по МКБ-10). **Результаты:** выделены три категории лиц с учетом высокой степени внутригруппового сходства клинико-социальных характеристик. Пациенты 1-й группы (29%) со стабильно позитивными характеристиками социальной адаптации и высокой приверженностью к терапии отличались более молодым возрастом. Заболевание у них было преимущественно приступообразным с аффективно-бредовой структурой обострений и нерезко выраженными личностными изменениями. Достоверно чаще, чем пациенты двух других групп, они получали терапию антипсихотическими препаратами второго поколения (АПП2) пролонгированного действия. Пациентов 2-й группы (39%) отличали негативно-динамические характеристики социальной адаптации и низкая приверженность терапии. Они были старше по возрасту. Заболевание у них имело непрерывный или эпизодический тип течения с нарастающим дефектом с более высокой частотой умеренной и выраженной позитивной и негативной симптоматики в ремиссии. Лечебно-реабилитационные мероприятия в этих случаях, несмотря на активное применение пролонгированных АПП2, не давали достаточных результатов. У данной категории больных отмечался феномен социального дрейфа с распадом социальных связей, утратой трудовых навыков. Пациентам 3-й группы (32%) со стабильно негативными проявлениями социальной дезадаптации и высокой приверженностью к терапии были свойственны противоречивые характеристики. У значительной части пациентов наблюдались стойкие негативные изменения личности и часто малопрогредиентное течение заболевания с преобладанием невротоподобной и депрессивной симптоматики. Получающие в течение многих лет преимущественно терапию антипсихотиками первого поколения (АПП1) и не подлежащие госпитализации, они обнаруживали выраженную социальную отгороженность, одиночество и переживания враждебности окружающего мира. **Выводы:** амбулаторное ведение пациентов с различными характеристиками социальной адаптации и приверженности к терапии представляет клинические проблемы, для эффективного решения которых необходимо дифференцированная оптимизация комплексных социально-реабилитационных мероприятий.

Ключевые слова: шизофрения, расстройства шизофренического спектра, качество жизни, социальная адаптация, приверженность терапии, проблемные группы пациентов, оптимизация психиатрической помощи

Для цитирования: Бурыгина Л.А., Григорьева Д.Д., Голубев С.А., Березанцев А.Ю., Шумакова Е.А. Клинико-социальные характеристики, качество жизни, приверженность терапии пациентов с расстройствами шизофренического спектра: кросс-секционное исследование. *Психиатрия*. 2023;21(4):27–41. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-4-27-41>

RESEARCH

UDC 616.89; 616.89-02-085; 615.214.2

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-4-27-41>

Clinical and Social Characteristics, Quality of Life, Adherence to Therapy of Out-Patients with Schizophrenic Spectrum Disorders: Cross-Sectional Study

L.A. Burygina¹, D.D. Grigorieva¹, S.A. Golubev^{1,3,5}, A.Yu. Berezantsev^{1,4}, E.A. Shumakova^{1,2}

¹Psychiatric Hospital no. 4 named after P.B. Gannushkin, Moscow, Russia

²Psychiatric Hospital no. 1 named after N.A. Alexeev of the Department of Health of Moscow (GBUZ "PKB no. 1 DZM"), Moscow, Russia

³FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

⁴Psychiatric Hospital named after F.A. Usov, Moscow, Russia

⁵Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

Corresponding author: Andrey Yu. Berezantsev, berintend@yandex.ru

Summary

Background: clinical diversity of schizophrenic spectrum disorders determines a variety of long-term management and treatment outcomes of out-patients. **Aim of the study:** to analyze the interrelationships of clinical and social characteristics, quality of life and adherence to therapy in patients with schizophrenic spectrum disorders. **Patients and methods:** data of 120 patients observed in a neuropsychiatric dispensary with diagnoses of schizophrenic spectrum disorders (F20, F21, F25 according to ICD-10) were studied. **Results:** three categories of individuals were identified, taking into account the high degree of intra-group similarity of clinical and social characteristics. Patients of the first group (29%) have a stable-positive characteristics of social adaptation and a high adherence to therapy. They were characterized by a younger age, mainly an attack-like course of the disease with an affective-delusional structure of exacerbations and weakly pronounced personality changes. Significantly more often than patients of other groups, they received therapy with second-generation antipsychotic drugs of prolonged action. Patients of the second group (39%) have the negative dynamic characteristics of social adaptation and a low adherence to therapy. They were characterized by older age, continuous or episodic types of disease course with increasing defect, higher prevalence of moderately and strongly pronounced positive and negative symptoms at the time of remission. Treatment and rehabilitation measures did not give sufficient results, despite the active use of prolonged antipsychotic drugs of the second generation. In this category of patients, there were phenomena of social drift, with the collapse of social ties, loss of work skills. Patients of the third group (32%) were characterized by contradictory characteristics with stable negative characteristics of social adaptation and high adherence to therapy. A significant part of the patients had negative personality changes and often a low-grade course of the disease with a predominance of neurosis-like and depressive symptoms. Receiving for many years mainly therapy with first-generation antipsychotics (APP1) and practically not hospitalized in a psychiatric hospital, they found pronounced social isolation, loneliness and feelings of hostility of the surrounding world. **Conclusions:** the management of out-patients with schizophrenic spectrum disorders represent clinical problems depending of different forms of social adaptation and adherence to therapy, for the effective solution of which it is necessary to optimize complex social rehabilitation measures.

Keywords: schizophrenia, schizophrenic spectrum disorders, quality of life, social adaptation, adherence to therapy, problem groups of patients, optimization of psychiatric care

For citation: Burygina L.A., Grigorieva D.D., Golubev S.A., Berezantsev A.Yu., Shumakova E.A. Clinical and Social Characteristics, Quality of Life, Adherence to Therapy of Out-Patients with Schizophrenic Spectrum Disorders: Cross-Sectional Study. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2023;21(4):27–41. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-4-27-41>

ВВЕДЕНИЕ

Анализ клинко-социальных характеристик пациентов с расстройствами шизофренического спектра представляет несомненную актуальность. Такие пациенты отличаются низким уровнем качества жизни: они быстро утрачивают социальные связи, контакты с родственниками, навыки самообслуживания (снижение и утрата способности к трудовой деятельности, организации быта и проведению досуга в повседневной жизни) [1, 2]. Больные шизофренией часто одиноки, объективные показатели и субъективное переживание одиночества у них положительно коррелирует с выраженностью депрессивных и негативных симптомов и отрицательно — с уровнем самооценки и социального функционирования [3]. Восприятие качества жизни больными с психическими расстройствами может подвергаться существенным искажениям, нередко разнонаправленным [4]. В частности, больные, длительно получающие лечение, имеют более высокий уровень удовлетворенности жизнью по сравнению с непродолжительно лечившимися пациентами, так же как хронически больные, подолгу находящиеся в психиатрических учреждениях, по сравнению с так называемыми острыми больными, поступающими в больницу на короткий срок [5]. Больные с тяжелыми хроническими психическими расстройствами обнаруживают в значительно большей степени удовлетворенность своим материальным и социальным положением, характером своего социального взаимодействия, чем более сохранные пациенты. Этот феномен A.F. Lehman и соавт. [4] объясняют тем, что хронические пациенты не хотят перемен в своей

жизни, которой они довольны (в силу снизившихся в результате болезни потребностей), вопреки мнению окружающих, и наоборот. Эту диссоциацию между субъективной оценкой качества жизни самими больными и объективной оценкой клинициста, как считают исследователи, необходимо учитывать при создании концепции оказания социальной помощи психически больным с тяжелыми и персистирующими психическими расстройствами.

В основные задачи лечения больных шизофренией входит не только купирование острой психотической симптоматики, но и достижение стойкой ремиссии и предотвращение рецидивов, что предполагает неукоснительное соблюдение режима лекарственной терапии на протяжении длительного времени [6]. Показано, что более 35% пациентов начинают нарушать режим терапии в течение первых 4–6 недель лечения, а в течение 2 лет только 75% больных частично соблюдают рекомендованные назначения [7]. Низкая приверженность больных шизофренией к медикаментозной терапии приводит к более частым госпитализациям вследствие преждевременных рецидивов [8, 9] и увеличивает общую стоимость лечения [10, 11]. Наиболее эффективным способом контроля приема терапии и снижения частоты рецидивов последние два десятилетия считается назначение больным инъекционных лекарственных форм пролонгированного действия [12, 13]. Систематические анализы ретроспективных и проспективных исследований с когортным дизайном показывают, что пролонгированные формы антипсихотических препаратов по сравнению с пероральными существенно снижают частоту рецидивирования [14, 15], обеспечивают максимальную

непрерывность действия, уменьшают суточные колебания плазменной концентрации препарата [16], как итог — обеспечивают надежный контроль за приемом препарата и более низкую общую стоимость лечения [17].

На смену стационарному звену оказания психиатрической помощи во многих странах мира пришли модели «активного лечения в сообществе» (Assertive Community Treatment, ACT), «интенсивного ведения пациентов» (Intensive Case Management, ICM) и «кризисных вмешательств» (Crisis Intervention, CI). Эти модели опробованы уже в течение нескольких десятилетий и показали свою клиническую и экономическую эффективность. Считается, что подобные модели ухода и ведения пациентов в сообществе должны иметь индивидуализированные модальности с учетом психосоциальных проблем пациента, таких как бездомность, преступное поведение и употребление психоактивных веществ [18]. В систематическом обзоре I. Bighelli и соавт. [19] установлено, что, помимо психофармакотерапии, серьезные преимущества в снижении риска рецидива имеют семейные вмешательства, семейное психообразование и когнитивно-поведенческая терапия. Эти методы, по мнению авторов обзора, должны быть первоочередными психосоциальными вмешательствами при долговременном ведении и лечении больных шизофренией.

Исследователи отмечают определенные расхождения между общепринятыми показателями эффективности терапии и субъективными оценками пациентов [20]. В то время как врачи сосредоточены на снижении количества госпитализаций, ожидания больных касаются таких результатов лечения, как улучшение самочувствия, налаживание отношений, участие в значимых мероприятиях, лучшая организация дня, повышение самоуважения, снижение стресса, меньшее вмешательство в их повседневную жизнь. Поэтому анализ психосоциальных факторов, взаимосвязанных с приверженностью лечению, показателями качества жизни и социальной адаптации, остаются актуальными.

Необходимо отметить, что до настоящего времени ведутся дискуссии о содержательной стороне терминов «комплаенс», «приверженность лечению», «сотрудничество в лечении», «согласие на лечение», которые часто рассматриваются как тождественные друг другу. В то же время понятие «комплаенс» многими авторами понимается как поведение пациента со знаком плюс, подразумевая соблюдение всех врачебных предписаний в процессе лечения от начала и до его завершения, т.е. как многоплановый процесс, включающий как объективные, так и субъективные составляющие. В англоязычной литературе в аналогичном понимании используется термин «приверженность лечению» (adherence to medication). Как отмечают М.У. Sorokin и соавт. [21], в психиатрии характер сотрудничества в терапии у разных категорий пациентов опосредован дифференцированно такими

характеристиками, как выраженность негативной симптоматики, глобальный уровень функционирования и трудовой дезадаптации, различные мотивационно-поведенческие стили и интенсивность психиатрической стигматизации. Поэтому учет комплекса клинических и социально-психологических факторов эмпирически обуславливает стратегии персонализированного применения пролонгированных форм антипсихотиков и социально-психотерапевтических интервенций при разработке индивидуального плана лечения пациентов.

Цель исследования — изучить взаимосвязи клинико-социальных характеристик, качества жизни и приверженности терапии у пациентов ПНД с расстройствами шизофренического спектра.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 120 пациентов, наблюдающихся в психоневрологическом диспансере.

Критерии включения: наличие верифицированных диагнозов расстройств шизофренического спектра: параноидная шизофрения, шизотипическое расстройство, шизоаффективные расстройства (F20, F21, F25 по МКБ-10); состояние ремиссии.

Критерии не включения: соматические заболевания в стадии декомпенсации; злоупотребление алкоголем или другими ПАВ; острая психотическая симптоматика.

В исследовании использовали клинический, клинико-катамнестический, психопатологический, психометрический, статистический методы. Анализ осуществлялся по 84 переменным, характеризующим клинические, социальные, психологические особенности больных, включающие данные следующих психометрических шкал: шкала позитивной и негативной симптоматики (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS); многомерная шкала восприятия социальной поддержки (the Multidimensional Scale of Perceived Social Support, MSPSS); опросник качества жизни B03 (B03КЖ-100).

Выраженность психопатологической симптоматики на момент ремиссии определялась по доменам: позитивные, негативные, депрессивные, маниакальные, психомоторные, когнитивные. Каждый из указанных доменов оценивался по шкале: 0 — симптомы отсутствуют; 1 — присутствуют в легкой степени; 2 — присутствуют в умеренной степени; 3 — присутствуют в тяжелой степени; 9 — невозможно вынести оценку исходя из имеющихся данных.

Статистический анализ проводился на базе IBM SPSS Statistics 26. Проверку на нормальность распределения количественных показателей проводили с использованием критериев Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. При сравнении частот по качественному бинарному признаку использовали критерий «хи-квадрат» Пирсона (χ^2), статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Сравнение средних величин параметрических данных при условии

их нормального распределения осуществлялось с использованием t-критерия Стьюдента, равенство (гомоскедастичность) дисперсий проверялась с применением критерия Левена (Levene's Test). При неравных (гетероскедастичных) дисперсиях применялся t-критерий в модификации Уэлча (Welch's t-test). При отсутствии нормального распределения сравнимых выборок использовали U-критерий Манна–Уитни (the Mann–Whitney U test), критерий Краскела–Уоллиса (the Kruskal–Wallis test, KW), критерий Фишера (F-test). С целью анализа и категоризации данных применялись также следующие методы моделирования: факторный анализ и кластерный анализ (метод двухшаговой кластеризации, two-step clustering). Выявление скрытых понятий или факторов, объясняющих структуру корреляций внутри набора наблюдаемых полей, осуществлялось путем факторного анализа. Сила внутригрупповых корреляций, или факторная нагрузка, отображала значимость исследуемого параметра для определенного фактора. Оценка адекватности выборки или ее «пригодности» для проведения факторного анализа определялась критерием Кайзера–Майера–Олкина (Kaiser–Meyer–Olkin Measure of Sampling Adequacy), факторный анализ считался применимым к выборке при значениях от 0,5 до 1. Проверка целесообразности факторного анализа осуществлялась с помощью критерия сферичности Бартлетта (Bartlett's Test of Sphericity), значимость его менее 0,05 свидетельствовала о целесообразности факторного анализа в силу корреляции факторов. Входящими переменными, по которым проводилась кластеризация, были преимущественно клинические параметры: клинический диагноз, тип течения, ведущий синдром в периоды обострения, выраженность позитивных, негативных, депрессивных, маниакальных, психомоторных и когнитивных симптомов на этапе ремиссии, количество госпитализаций в круглосуточный стационар, а также пол, возраст, терапевтические характеристики — вид психофармакотерапии на момент исследования (наименование и форма антипсихотического препарата), терапия перед последней госпитализацией.

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 при ГБУЗ «ПКБ № 4 им. П.Б. Ганнушкина» (протокол № 8п/22 от 26.01.2022 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 protocol was approved by Local Ethical Committee of Psychiatric Hospital no. 4 named after P.B. Gannushkin (protocol # 8п/22 from 26.01.2022).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследуемую выборку больных ПНД составили 120 человек (64 мужчины и 56 женщин) в возрасте от 21 до 74 лет. Распределение по диагностическим рубрикам МКБ-10 показало преобладание пациентов с диагнозом «Параноидная шизофрения» F20.0 (91 чел.), меньшее число составили лица с различными формами малопрогредиентной шизофрении F21 (16 чел.), шизоаффективными психозами — F25 (7 чел.), кататонической шизофренией и другими диагностическими рубриками — F20 (6 чел.). Длительность заболевания варьировалась от 2 до 45 лет; на момент обследования все пациенты находились в ремиссии. Исследование проводилось как сравнительное.

В результате применения кластерного анализа в выборке было выделены три группы пациентов с высокой степенью внутригруппового сходства клинико-социальных характеристик.

1-я группа пациентов (35 человек, 29% общей выборки) со стабильно позитивными характеристиками социальной адаптации

В этой группе большинство пациентов имели диагноз параноидной шизофрении (74,3%) с преобладанием аффективно-бредового синдрома в структуре обострений. Чаще встречался эпизодический тип течения с нарастающим дефектом. На этапе ремиссии ведущими были позитивные, негативные и когнитивные симптомы легкой степени, в то время как аффективные и психомоторные симптомы отсутствовали. В анамнезе отмечались преимущественно однократные госпитализации за год, до двух госпитализаций за пять лет. В группе преобладали пациенты более молодого возраста, с более коротким трудовым стажем и небольшой длительностью пребывания на инвалидности. Доля пациентов со стойкой утратой трудоспособности была наименьшей и составляла 37,1%, преобладали инвалиды III группы.

Пациенты обнаруживали наиболее низкие средние показатели по шкалам PANSS и наиболее высокие показатели социального функционирования и оценки качества жизни (в физической, психологической и духовной сферах, по уровню независимости, социальной поддержки семьи, друзей и значимых других). Для этой группы пациентов был характерен ряд признаков, взаимосвязанных между собой и объединяющих определенные клинические параметры и показатели качества жизни. Так, высокие параметры психологической сферы (0,788), окружающей среды (0,771), уровня независимости (0,754), духовной сферы (0,702), социальных отношений (0,693), физической сферы (0,675), социальной поддержки семьи (0,575) и социальной поддержки значимых других (0,527) сочетались с низкими показателями депрессии (–0,520), общей психопатологии (–0,483) и низким композитным индексом по PANSS (–0,413). В скобках приведены показатели факторной нагрузки, т.е. коэффициенты внутригрупповой корреляции. Чем теснее связь признака с рассматриваемым

Таблица 1. Комплексные характеристики кластеров больных с расстройствами шизофренического спектра
Table 1 Complex characteristics of clusters of patients with schizophrenia spectrum disorders

Кластеры/Clusters Признаки/Variables	Кластер 1, n = 35/ Cluster 1, n = 35	Кластер 2, n = 47/ Cluster 2, n = 47	Кластер 3, n = 38/ Cluster 3, n = 38	Критерий, p/Criterion, p
Социально-демографические параметры/Social and demographic parameters				
Пол, %/Sex, % • мужской/male • женский/female	60,0 40,0	51,1 48,9	50,0 50,0	$\chi^2 (2) = 0,892 (p = 0,640)$ $F (2) = ,438 (p = ,646)$
Возраст*, Ме (годы), ошибка среднего/Age*, Me (years), S.E. mean	36,6 ± 1,8	45,5 ± 2,1	44,6 ± 2,4	KW (2) = 8,374 (p = ,015) p (1-3) = ,023 p (12) = ,006 p (23) = ,717
Образование, %/Education, % • неполное среднее/incomplete secondary • среднее/secondary • средне специальное/secondary specialized • незаконченное высшее/incomplete higher • высшее/higher	– 14,3 5,7 17,1 62,9	4,3 14,9 21,2 8,5 51,1	0,0 15,8 18,4 13,2 52,6	$\chi^2 (8) = 8,217 (p = ,413)$ $F (2) = 1,175 (p = ,312)$
Социально-бытовые условия*, %/Social and living conditions*, % • отдельная квартира/separate apartment • комната в коммунальной квартире/room in a shared apartment • комната/room • снимает квартиру/rents an apartment	77,1 5,7 2,9 14,3	97,9 2,1 – –	86,8 7,9 2,6 2,6	$\chi^2 (6) = 12,543 (p = ,051)$ F (2) = 5,733 (p = ,004)
Семейное положение, %/Maital status, % • холост/незамужем/never married • женат/замужем/married • вдова/-ец/widowed • в разводе/divorced	42,9 37,1 – 20,0	42,6 23,4 10,6 23,4	50,0 23,7 5,3 21,0	$\chi^2 (6) = 6,021 (p = ,421)$ $F (2) = ,317 (p = ,729)$
Состав семьи, %/Family, % • одинок/single • больной + супруга/with spouse • больной + супруга + дети/with spouse and children • больной + другие родственники/with relatives	17,1 8,6 22,9 51,4	14,9 10,6 4,3 70,2	18,4 13,2 10,5 57,9	$\chi^2 (14) = 14,950 (p = ,382)$ $F (2) = ,566 (p = ,570)$
Трудоспособность*, %/Ability to work*, % • сохранена/ability to work is preserved • утрачена, инвалидности нет/lost ability to work, disability is not registered • инвалидность I гр./disability, Group 1 • инвалидность II гр./disability, Group 2 • инвалидность III гр./disability, Group 3 • пенсия по возрасту/retirement pension	62,9 – – 11,4 25,7 –	10,7 10,6 2,1 61,7 10,6 4,3	31,6 – 5,3 44,7 10,5 7,9	$\chi^2 (16) = 50,094 (p = ,000)$ F (2) = 13,527 (p = ,000)
Трудовой стаж, Ме (годы), ошибка среднего/Length of work, Me (years), S.E. mean	10,5 ± 1,4	13,8 ± 1,8	11,5 ± 2,0	KW (2) = 1,266 (p = ,531)
Пребывание на инвалидности* (лет), Ме (годы), ошибка среднего/Length of disability*, Me (years), S.E. mean	2,4 ± 0,9	6,7 ± 1,3	6,6 ± 1,8	KW (2) = 10,436 (p = ,005) p (1-3) = ,034 p (1-2) = ,001 p (2-3) = ,315
Перемены места работы, %/Job changes, % • не менял/did not change jobs • не работает/doesn't work • увольнение в связи с сокращением и реорганизацией/dismissed due to layoffs or reorganization • по материальным соображениям/changed jobs for material reasons	22,9 8,5 68,6 –	19,1 8,6 70,2 2,1	21,0 21,1 57,9 –	$\chi^2 (6) = 5,482 (p = ,484)$ $F (2) = ,520 (p = ,596)$
Клинико-anamnestические характеристики/Clinical and anamnestic features				
Наследственная отягощенность, %/Hereditary predisposition, % • отсутствует/none • шизофрения/schizophrenia • хронический алкоголизм/chronic alcoholism • аномалии личности/personality disorders • другое/other	62,8 14,4 11,4 – 11,4	66,0 14,9 14,9 – 4,2	65,8 21,0 5,3 2,6 5,3	$\chi^2 (10) = 11,488 (p = ,321)$ $F (2) = ,230 (p = ,795)$
Наследственная отягощенность, %/Hereditary burden, % • отсутствует/absence • по линии матери/on the mother's side • по линии отца/on the father's side • по обоим линиям/both	62,8 17,1 22,9 5,7	66,0 10,6 14,9 8,5	65,8 21,1 7,9 5,2	$\chi^2 (6) = 5,146 (p = ,525)$ $F (2) = ,728 (p = ,485)$

Кластеры/Clusters Признаки/Variables	Кластер 1, n = 35/ Cluster 1, n = 35	Кластер 2, n = 47/ Cluster 2, n = 47	Кластер 3, n = 38/ Cluster 3, n = 38	Критерий, p/Criterion, p
Экзогении*, %/Exogenous factors*, % • отсутствуют/absence • алкоголизация и употребление других ПАВ/substance abuse and alcoholism • черепно-мозговые травмы/traumatic brain injury • хронические соматические заболевания/chronic somatic diseases	42,9 31,3 22,9 2,9	46,8 25,5 21,3 6,4	65,8 10,5 23,7 –	$\chi^2 (14) = 12,368 (p = ,577)$ $F (2) = 4,425 (p = ,014)$
Клинический диагноз*, МКБ-10, %/Diagnosis*, ICD-10, % • F20. • F20.2 • F20.8 • F20.9 • F21.3 • F21.4 • F21.8 • F25.0 • F25.1 • F25.2	74,3 – – 2,9 – 11,3 5,7 2,9 – 2,9	95,8 – 2,1% – – – – 2,1 – –	52,6 2,6 5,3 2,6 26,4 – – – 7,9 2,6	$\chi^2 (18) = 55,587 (p = ,000)$ $F (2) = 10,123 (p = ,000)$
Выраженность позитивных симптомов на этапе ремиссии*, %/ Positive symptoms at the remission stage*, % • отсутствуют/none • в легкой степени/mild • в умеренной степени/moderate	11,4 71,4 17,2	12,8 19,1 68,1	10,5 42,1 47,4	$\chi^2 (4) = 24,416 (p = ,000)$ $F (2) = 5,758 (p = ,004)$
Выраженность негативных симптомов на этапе ремиссии*, %/ Negative symptoms at the remission stage*, % • отсутствуют/none • в легкой степени/mild • в умеренной степени/moderate	2,9 91,3 5,7	– – 100,0	– 36,8 63,2	$\chi^2 (4) = 75,572 (p = ,000)$ $F (2) = 94,020 (p = ,000)$
Выраженность депрессивных симптомов на этапе ремиссии*, %/ Depressive symptoms at the remission stage*, % • отсутствуют/none • в легкой степени/mild • в умеренной степени/moderate	60,0 34,3 5,7	63,8 14,9 21,3	44,7 13,2 42,1	$\chi^2 (4) = 17,003 (p = ,002)$ $F (2) = 4,184 (p = ,018)$
Выраженность маниакальных симптомов на этапе ремиссии, %/ Manic symptoms at the remission stage, % • отсутствуют/none • в легкой степени/mild • в умеренной степени/moderate	97,1 2,9 –	91,5 2,1 6,4	94,8 2,6 2,6	$\chi^2 (4) = 2,651 (p = ,618)$ $F (2) = ,991 (p = ,374)$
Выраженность психомоторных симптомов на этапе ремиссии*, %/ Psychomotor symptoms at the remission stage*, % • отсутствуют/none • в легкой степени/mild • в умеренной степени/moderate	88,6 8,6 2,8	63,8 29,8 6,4	89,5 7,9 2,6	$\chi^2 (4) = 11,196 (p = ,024)$ $F (2) = 4,628 (p = ,012)$
Выраженность когнитивных симптомов на этапе ремиссии*, %/ Cognitive symptoms at the remission stage*, % • отсутствуют/none • в легкой степени/mild • в умеренной степени/moderate • в тяжелой степени/severe	2,8 88,6 8,6 –	– 6,4 93,6 –	7,9 39,5 50,0 2,6	$\chi^2 (6) = 65,966 (p = ,000)$ $F (2) = 38,000 (p = ,000)$
Тип течения, %/Pattern of course of schizophrenia, % • x0/continuous • x1/episodic with progressive deficit • x2/episodic with stable deficit • x9/course uncertain, period of observation too shorte • прочие/another patterns	28,6 57,1 – 5,7 8,6	38,3 48,9 8,5 – 4,3	36,8 34,2 7,9 – 21,1	$\chi^2 (16) = 22,809 (p = ,119)$ $F (2) = 2,292 (p = ,106)$
Ведущий синдром при обострении*, %/Main syndrome during exacerbation*, % • неврозоподобный/neurosis-like • психопатоподобный/psychopathy-like • галлюцинаторно-бредовый/hallucinatory-delusional • аффективно-бредовый/affective-delusional • дефект личности/deficit schizophrenia	22,9 11,4 17,1 48,6 –	4,3 – 19,1 14,9 61,7	31,5 2,6 2,6 15,8 47,5	$\chi^2 (8) = 53,172 (p = ,000)$ $F (2) = 16,174 (p = ,000)$

Кластеры/Clusters Признаки/Variables	Кластер 1, n = 35/ Cluster 1, n = 35	Кластер 2, n = 47/ Cluster 2, n = 47	Кластер 3, n = 38/ Cluster 3, n = 38	Критерий, p/Criterion, p
Частота госпитализаций за 5 лет*, %/Number of hospitalizations in 5 years*, % • не госпитализировался/not hospitalized • 1/one • 2 и более/2 and over	11,4 51,4 37,2	– 57,4 42,6	86,8 2,6 10,6	$\chi^2 (12) = 89,558$ (p = ,000) F (2) = 29,946 (p = ,000)
Частота госпитализаций за 1 год*, %/Number of hospitalizations in 1 year*, % • наблюдался менее года/observed for less than a year • не госпитализировался/not hospitalized • 1/one • 2 и более/2 and over	28,6 5,7 51,4 14,3	12,8 – 63,8 23,4	5,3 73,7 18,4 2,6	$\chi^2 (8) = 76,420$ (p = ,000) F (2) = 8,970 (p = ,000)
Частота недобровольных госпитализаций за 5 лет*, %/Number of involuntary hospitalizations in 5 years*, % • наблюдается менее 5 лет/observed for less than 5 years • не госпитализировался/not hospitalized • 1/one • 2 и более/2 and over	28,6 57,1 14,3 –	12,8 74,5 10,6 2,1	– 100,0 – –	$\chi^2 (10) = 22,413$ (p = ,013) F (2) = 6,281 (p = ,003)
Направлен в ПБ, %/Was sent to the PH by, % • врачом СМП/ambulance psychiatrist • врачом ПНД/outpatient psychiatrist • самостоятельно/on his own • прочее/other channels	57,1 25,7 8,6 8,6	59,6 21,3 10,6 8,5	26,3 47,4 18,4 7,9	$\chi^2 (6) = 12,302$ (p = ,056) F (2) = ,524 (p = ,594)
Клинико-терапевтические характеристики и особенности приверженности терапии/Clinical and therapeutic characteristics and adherence to psychopharmacotherapy				
Лечение перед последней госпитализацией (антипсихотическая терапия), %/Antipsychotic therapy before last hospitalization, % • не принимал лечения/did not receive therapy • таблетированные формы/oral antipsychotics (OAP) • инъекционные формы пролонгированного действия/long-acting injectable antipsychotics (LAI AP) • сочетание таблетированных и инъекционных пролонгированных форм/OAP + LAI AP	57,1 31,4 8,6 2,9	42,6 40,4 6,4 10,6	28,9 63,2 2,6 5,3	$\chi^2 (6) = 10,972$ (p = ,089) F(2) = 1,352 (p = ,263)
Наименование и форма АП препарата, получаемого на момент исследования*, %/Current antipsychotic therapy*, % • галоперидол, пролонг./haloperidol, LA • рисперидон, пролонг./risperidone, LAI • палиперидон, пролонг./paliperidone, LAI • галоперидол, таб./haloperidol, oral • рисперидон, таб./risperidone, oral • палиперидон, таб./paliperidone, oral	20,0 14,3 34,3 5,7 8,6 17,1	21,3 29,8 14,9 10,6 10,6 12,8	7,9 2,6 2,6 34,2 31,6 21,1	$\chi^2 (10) = 42,056$ (p = ,000) F(2) = 2,146 (p = ,122)
Побочные эффекты, %/Side effects, % • отсутствуют/nope • неврологические/neurological • психические/psychological • соматические/somatic	88,5 11,5 – –	77,8 10,7 – 8,5	86,8 5,3 2,6 5,3	$\chi^2 (6) = 7,039$ (p = ,532) F (2) = 1,506 (p = ,226)
Заинтересованность в приеме препаратов, %/Interest in medication, % • активное отношение к приему/active attitude towards medication • согласие на прием при наличии сомнений в его эффективности/consent when there is doubt about its efficacy • пассивное согласие при отсутствии надежды на эффект/passive consent in the absence of hope for an effect • нежелание принимать АП/reluctance to take antipsychotics	80,0 17,1 2,9 –	74,5 17,0 6,4 2,1%	89,5 7,9 2,6 –	$\chi^2 (6) = 4,600$ (p = ,596) F (2) = 1,778 (p = ,174)
Опасения, связанные с приемом ПФТ, %/Concerns associated with taking psychopharmacotherapy (PPT), % • отсутствуют/absent • считает, что ПФТ вызовет неприятные побочные действия/believes that PPT will cause unpleasant side effects • считает, что «препараты» как «химические агенты» вредны для организма/believes that “chemical agents” are harmful to the organism • негативно относится к ПФТ, так как испытал ранее тягостные побочные эффекты/has a negative attitude towards PPT, because experienced previously severe side effects	54,3 45,7 – –	57,4 31,9 6,4 4,3	52,6 44,8 2,6 –	$\chi^2 (6) = 7,001$ (p = ,321) F (2) = ,548 (p = ,579)

Кластеры/Clusters Признаки/Variables	Кластер 1, n = 35/ Cluster 1, n = 35	Кластер 2, n = 47/ Cluster 2, n = 47	Кластер 3, n = 38/ Cluster 3, n = 38	Критерий, p/Criterion, p
Психологически обусловленное саботирование медикации, %/ Psychologically conditioned sabotage of medicine, % • отсутствует/absent • недостаточность субъективного страдания от болезни/ insufficiency of subjective suffering from the disease • особенности восприятия врача (недоверие, недовольство контактом)/peculiarities of the doctor's perception (distrust, dissatisfaction with the contact)	85,7 14,3 –	78,7 21,3 –	89,5 7,9 2,6	$\chi^2 (4) = 4,986 (p = ,289)$ $F (2) = ,527 (p = ,592)$
Анамнестические сведения о нарушении комплаенса*, %/ Anamnestic information about compliance violations*, % • нет нарушений/absent • снижение дозировок лекарств/reduction in medication dosages • нерегулярность приема лекарств/irregularity in taking medication • прекращение приема лекарств/discontinuation of medication	71,4 14,3 5,7 8,6	36,2 31,9 21,3 10,6	65,8 15,8 15,8 2,6	$\chi^2 (4) = 1,913 (p = ,752)$ $F (2) = 4,485 (p = ,013)$
Отношение к терапии пролонгированными АП, %/Attitude to therapy with LAI AP, % • скорее положительное/rather positive • нейтральное/indifferent • скорее отрицательное/rather negative	57,1 14,3 28,6	44,7 29,8 25,5	31,6 23,7 44,7	$\chi^2 (4) = 7,389 (p = ,117)$ $F (2) = 2,431 (p = ,092)$
Качество жизни и социальное функционирование. Психосоциальная коррекция/The quality of life and social functioning. Psychosocial Correction				
Удовлетворенность качеством жизни*, %/Quality of life satisfaction*, % • не удовлетворен/not satisfied • скорее не удовлетворен/rather dissatisfied • скорее удовлетворен/rather satisfied • удовлетворен полностью/satisfied completely	2,9 14,2 62,9 20,0	– 23,4 42,6 34,0	13,2 26,3 42,1 18,4	$\chi^2 (6) = 13,756 (p = ,032)$ $F (2) = 3,467 (p = ,034)$
Оценка качества жизни*, %/Quality of life assessment*, % • адекватно негативная/adequately negative • адекватно позитивная/adequately positive • неадекватно негативная/inadequate negative • неадекватно позитивная/inadequately positive	– 85,7 8,6 5,7	6,4 44,7 17,0 31,9	15,8 47,4 28,9 7,9	$\chi^2 (6) = 28,081 (p = ,000)$ $F (2) = 5,271 (p = ,006)$
Адекватность качества жизни*, %/The adequacy of the quality of life*, % • субъективное качество жизни соответствует объективным параметрам/subjective quality of life corresponds to objective parameters • не соответствует в сторону заниженных субъективных экспектаций/does not correspond in the direction of underestimated subjective expectations • не соответствует в сторону завышенных субъективных экспектаций/does not match in the direction of overestimated subjective expectations	82,9 11,4 5,7	51,1 19,1 29,8	65,8 26,3 7,9	$\chi^2 (4) = 14,788 (p = ,005)$ $F (2) = 6,379 (p = ,002)$
Включение пациента в психотерапевтические группы, %/ The inclusion of the patient in psychotherapeutic groups, % • проводилось/was carried out • не проводилось/wasn't carried out	85,7 14,3	83,0 17,0	65,8 34,2	$\chi^2 (2) = 5,244 (p = ,073)$ $F (2) = 2,673 (p = ,073)$
Индивидуальная психотерапия, %/Individual psychotherapy, % • проводилась/was carried out • не проводилась/wasn't carried out	57,1 42,9	61,7 38,3	55,3 44,7	$\chi^2 (2) = 3,352 (p = ,501)$ $F (2) = ,505$ (p = ,605)
Работа по коррекции проблем общения и ближайшего социального окружения*, %/Work to correct the problems of communication and the immediate social environment*, % • не проводилась/wasn't carried out • включение в группы само- и взаимопомощи/inclusion in self- help and mutual support groups • психообразовательная работа с пациентами/psychoeducation with patients • психообразовательная работа с родственниками пациентов/ psychoeducation with patients' relatives	2,9 14,2 82,9 –	6,4 12,8 80,8 –	21,1 15,8 57,9 5,2	$\chi^2 (6) = 13,491 (p = ,036)$ $F (2) = 2,604 (p = ,07)$

Кластеры/Clusters Признаки/Variables	Кластер 1, n = 35/ Cluster 1, n = 35	Кластер 2, n = 47/ Cluster 2, n = 47	Кластер 3, n = 38/ Cluster 3, n = 38	Критерий, p/Criterion, p
Осознание болезни, %/Critique to disorder, % • инсайт психологических механизмов болезни/insight into the psychological mechanisms of the disorder • наличие критики к симптомам/complete critique to mental symptoms • частичная критика/partial critique to mental symptoms • отсутствие критики/lack of critique	2,9 37,1 45,7 14,3	2,1 29,8 59,5 8,6	5,3 42,0 47,4 5,3	$\chi^2(6) = 5,449 (p = ,709)$ $F(2) = 1,429 (p = ,244)$
Считает ли себя больным психическим заболеванием, %/Does the patient consider himself to be mentally ill, % • да/yes • нет/no	42,9 57,1	46,8 53,2	68,4 31,6	$\chi^2(2) = 5,778 (p = ,056)$ $F(2) = 2,959 (p = ,056)$
Психометрические показатели/Psychometric scores				
PANSS • позитивные симптомы*, Me $\pm$ ошибка среднего/ positive symptoms*, Me $\pm$ S.E. mean • негативные симптомы*, Me $\pm$ ошибка среднего/negative symptoms*, Me $\pm$ S.E. mean • общая психопатология*, Me $\pm$ ошибка среднего/general psychopathology*, Me $\pm$ S.E. mean	1,43 $\pm$ 0,2 2,7 $\pm$ 0,2 6,1 $\pm$ 0,4	2,2 $\pm$ 0,2 4,1 $\pm$ 0,3 8,17 $\pm$ 0,3	1,7 $\pm$ 0,1 3,8 $\pm$ 0,3 6,7 $\pm$ 0,6	KW (2) = 15,032 (p = ,001) p (1-3) = ,127 p (1-2) = ,000 p (2-3) = ,023 KW (2) = 14,027 (p = ,001) p (1-3) = ,007 p (1-2) = ,000 p (2-3) = ,404 KW (2) = 15,795 (p = ,000) p (1-3) = ,849 p (1-2) = ,001 p (2-3) = ,001
Многомерная шкала восприятия социальной поддержки MSPSS/ MSPSS • поддержка семьи, Me $\pm$ ошибка среднего/family support, Me $\pm$ S.E. mean • поддержка друзей* $\pm$ ошибка среднего/friends support*, Me $\pm$ S.E. mean • поддержка значимых других $\pm$ ошибка среднего/support from "significant others", Me $\pm$ S.E. mean	3,5 $\pm$ 0,1 3,9 $\pm$ 0,2 3,6 $\pm$ 0,2	3,4 $\pm$ 0,2 2,8 $\pm$ 0,2 3,3 $\pm$ 0,2	2,9 $\pm$ 0,2 1,8 $\pm$ 0,3 3,1 $\pm$ 0,1	KW (2) = 3,260 (p = ,196) KW (2) = 16,243 (p = ,000) p (1-3) = ,000 p (1-2) = ,131 p (2-3) = ,007 KW (2) = 4,532 (p = ,104)
ВОЗКЖ-100/WHOQOL-100 • физическая сфера, Me $\pm$ ошибка среднего/physical, Me $\pm$ S.E. mean • психологическая сфера*, Me $\pm$ ошибка среднего/psychological*, Me $\pm$ S.E. mean • уровень независимости*, Me $\pm$ ошибка среднего/level of independence*, Me $\pm$ S.E. mean • социальные отношения*, Me $\pm$ ошибка среднего/social relationships*, Me $\pm$ S.E. mean • окружающая среда*, Me $\pm$ ошибка среднего/environment*, Me $\pm$ S.E. mean • духовная сфера*, Me $\pm$ ошибка среднего/spirituality/religion/ personal beliefs*, Me $\pm$ S.E. mean	3,7 $\pm$ 0,1 3,5 $\pm$ 0,1 3,6 $\pm$ 0,1 3,4 $\pm$ 0,1 3,9 $\pm$ 0,1 3,9 $\pm$ 0,2	3,6 $\pm$ 0,1 3,3 $\pm$ 0,1 3,4 $\pm$ 0,1 3,5 $\pm$ 0,1 3,9 $\pm$ 0,1 3,5 $\pm$ 0,2	3,2 $\pm$ 0,1 3,1 $\pm$ 0,1 3,0 $\pm$ 0,1 2,9 $\pm$ 0,1 3,5 $\pm$ 0,2 3,5 $\pm$ 0,2	KW (2) = 5,839 (p = ,054) KW (2) = 8,593 (p = ,014) p (1-3) = ,003 p (1-2) = ,149 p (2-3) = ,096 KW (2) = 9,895 (p = ,007) p (1-3) = ,002 p (1-2) = ,292 p (2-3) = ,027 KW (2) = 9,252 (p = ,010) p (1-3) = ,021 p (1-2) = ,694 p (2-3) = ,004 KW (2) = 8,878 (p = ,012) p (1-3) = ,014 p (1-2) = ,929 p (2-3) = ,007 KW (2) = 9,148 (p = ,010) p (1-3) = ,003 p (1-2) = ,179 p (2-3) = ,064

Примечание: * различия между всеми кластерами по признакам статистически достоверны.

Note: * differences between all clusters are statistically significant.

фактором, тем выше факторная нагрузка. Таким образом, пациенты данной группы обнаруживали высокие показатели качества жизни наряду с высоким уровнем социальной поддержки, при этом у них отсутствовали признаки депрессии, симптомы шкалы общей психопатологии были менее выражены, чем у пациентов двух других групп. Показатели позитивной и негативной

симптоматики PANSS у больных 1-й группы также были наиболее низкими.

У пациентов этой группы преобладал адекватно-позитивный вариант оценки качества жизни. В данной группе отмечалось преобладание пациентов мужского пола (60%), они сравнительно чаще имели высшее или незаконченное высшее образование. Превалировали

Таблица 2. Результаты факторного анализа

Table 2 Factor analysis results

Клusters пациентов/ Patients' Clusters	Кластер 1, n = 35/ Cluster 1, n = 35	Кластер 2, n = 47/ Cluster 2, n = 47	Кластер 3, n = 38/ Cluster 3, n = 38	Критерий, p/ Criterion, p
Факторы/Factors	1-й фактор/1st factor: - психологическая сфера/psychological domain (0,788); - окружающая среда/environment (0,771); - уровень независимости/level of independence (0,754); - духовная сфера/spirituality/religion/personal beliefs (0,702); - социальные отношения/social relationships (0,693); - физическая сфера/physical domain (0,675); - социальная поддержка семьи/family support (0,575); - социальная поддержка «значимых других»/support from "significant others" (0,527); - депрессия/depression (–0,520); - общая психопатология/general psychopathology (–0,483); - композитный индекс/composite index (–0,413) 5 фактор/5th factor: - социальные отношения/social relationships (0,549); - социальная поддержка «значимых других»/support from "significant others" (0,769); - социальная поддержка семьи/family support (0,653); - социальная поддержка друзей/friends support (0,450)	3-й фактор/3rd factor: - нарушения мышления/conceptual disorganization (0,817); - позитивная симптоматика/positive symptoms (0,779); - общепсихопатологические симптомы/general psychopathology (0,665) 2 фактор/2nd factor: - негативная симптоматика/negative symptoms (0,911); - композитный индекс/composite index (0,890); - анергия/anergy (0,872); - длительность инвалидности/lengths of disability (0,405) 4-й фактор/4th factor: - возраст/age (0,915); - трудовой стаж/lengths of work (0,749); - длительность инвалидности/lengths of disability (0,409)	7-й фактор/7th factor: риск агрессии/aggression risk (0,942)	Критерий Кайзера–Мейера–Олкина/Kaiser–Meyer–Olkin Measure of Sampling Adequacy = 0,729 Критерий сферичности Бартлетта/Bartlett's Test of Sphericity: Chi-square = 1545,871 df = 253 p = 0,000

больные, проживавшие отдельно от родителей, состоящие в браке, имеющие детей, одиноких пациентов было меньше по сравнению с другими группами. В то же время у этих пациентов сравнительно чаще отмечалась наследственная отягощенность умственной отсталостью, аномалиями личности, деменцией и прочими психическими расстройствами, преимущественно по отцовской линии. Перенесенные в прошлом экзогении, представленные сочетаниями последствий черепно-мозговых травм (ЧМТ), алкоголизации и приема инных ПАВ, были сопоставимы с распространенностью экзогений у больных 2-й группы.

Больные 1-й группы были наиболее комплаентны (71,4%), они реже других самостоятельно снижали дозировки или нерегулярно принимали психотропные лекарственные средства, однако чаще в сопоставлении с больными 3-й группы прекращали их прием. Подавляющее большинство регулярно принимали препараты, проявляя активное отношение к приему препарата и понимание необходимости лечения (80%). Более чем у половины больных отсутствовали необоснованные опасения относительно медикации, эффективность принимаемого препарата оценивалась как средняя, нежелательные явления если и развивались, то только неврологического характера.

В этой группе чаще, чем у других, проводилась оптимизация фармакотерапии, работа с родственниками, включение в психотерапевтические группы, индивидуальная психообразовательная работа, работа по коррекции проблем общения с ближайшим окружением. Показатель субъективного страдания от болезни был выше, чем у больных 2-й группы, и ниже, чем у больных 3-й группы. Более 50% пациентов 1-й группы не считали себя больными психическим заболеванием. У них отмечалась высокая степень соответствия качества жизни (КЖ) объективным параметрам и высокая удовлетворенность КЖ, т.е. преобладал адекватно позитивный вариант оценки качества жизни.

В случае помещения в психиатрический стационар за месяц до последней госпитализации больные либо не принимали никакого лечения (если госпитализация была первичной), либо принимали пролонгированные формы антипсихотической терапии. Эти пациенты сравнительно чаще (68,6%) получали терапию пролонгированными препаратами, преимущественно АПП 2-го поколения — пролонгированные инъекционные формы палиперидона (34,3%), галоперидола (20%), рисперидона (14,3%), среди таблетированных форм часто назначалась инвега (17,1%), реже таблетированные формы рисперидона (8,6%) и галоперидола

(5,7%). При этом преобладало положительное отношение к лечению пролонгированными инъекционными препаратами (51,7%).

2-я группа пациентов (47 человек, 39%) с негативно-динамическими характеристиками социальной адаптации

В подавляющем большинстве случаев (95,7%) в эту группу вошли пациенты с диагнозом параноидной шизофрении с непрерывным или эпизодическим типом течения с нарастающими изменениями личности. В структуре обострений преобладал галлюцинаторно-бредовой синдром. У 61,7% больных этой группы обнаруживался «дефект личности». У 100% больных данной группы на этапе ремиссии регистрировались умеренно выраженные негативные симптомы, у 93,6% — умеренно выраженные когнитивные симптомы, у 68,1% позитивные симптомы умеренной степени выраженности. Аффективные симптомы, как правило, отсутствовали, лишь у 6,4% отмечались умеренно выраженные маниакальные симптомы, что было сравнительно выше, чем у больных других групп. Психомоторные симптомы легкой степени также встречались сравнительно чаще.

Пациенты этой группы чаще других госпитализировались в стационар (в том числе и в недобровольном порядке), у них отмечались самые высокие (относительно пациентов других групп) показатели по повторным госпитализациям за год. Средний возраст пациентов, длительность трудового стажа и сроки пребывания на инвалидности превышали таковые у пациентов других групп.

Средние показатели выраженности позитивных, негативных, общих психопатологических симптомов PANSS, в том числе анергии, расстройств мышления, параноидного поведения, были наиболее высокими у больных 2-й группы. Для этой группы пациентов также было характерно сочетание признаков (факторов), с устойчивыми внутренними взаимосвязями, объединяющими клинические, социальные и субъективные параметры. Первый фактор объединял негативную симптоматику (0,911), высокий композитный индекс по PANSS (0,890), анергию (0,872), длительность инвалидности (0,405). Второй фактор включал нарушения мышления (0,817), выраженную позитивную симптоматику (0,779) и симптомы шкалы общей психопатологии (0,665). Третий фактор объединял больший возраст (0,915) и трудовой стаж (0,749), большую длительность инвалидности (0,409).

Во 2-й группе распределение по полу было равным. Пациентов, имеющих среднее специальное образование, в данной группе сравнительно больше, чем в 1-й, и несколько больше, чем в 3-й группе. Большинство больных этой группы были уволены в связи с сокращением и реорганизацией (70,2%). Они сравнительно чаще проживали в отдельной квартире (97,9%) с родителями или другими родственниками. Одиноких среди больных этой группы было меньше. Женаты или замужем были 23,4% пациента (показатели соответствуют

3-й группе), при этом разведенных и овдовевших пациентов было сравнительно больше, чем в двух других группах. У 74,4% пациента констатирована стойкая утрата трудоспособности в связи с психическим расстройством, преимущественно инвалидность II группы.

Отмечалось преобладание наследственной отягощенности шизофренией или хроническим алкоголизмом. По сравнению с другими группами для этих больных был характерен широкий спектр экзогений в анамнезе, включающих алкоголизацию и последствия ЧМТ с преобладанием хронических соматических заболеваний.

В анамнезе прослеживалась наиболее высокая частота нарушения комплаенса (74%), со снижением дозировок, нерегулярным приемом или полным отказом от приема терапии. Пациенты 2-й группы сравнительно чаще принимали препараты под контролем медперсонала или родственников, чаще сомневались в эффективности лечения, не надеялись на результат, высказывали нежелание принимать препараты. Наряду с опасениями относительно побочных эффектов принимаемых препаратов, они чаще других считали, что препарат может оказаться вредным для организма или открыто негативно относились к принимаемому лечению, поскольку испытали на себе субъективно тягостные побочные эффекты. При этом у пациентов отмечались недостаточность критических способностей и наиболее частое отсутствие субъективного страдания от болезни. У них также чаще отмечались побочные эффекты психофармакотерапии — неврологические и соматические.

Более 50% пациентов не считали себя страдающими психическим заболеванием. Удовлетворенность КЖ была выше, чем в 3-й группе, и ниже, чем в 1-й группе. При этом отмечалось несоответствие КЖ объективным параметрам и завышение ожиданий, т.е. преобладала неадекватно-позитивная оценка КЖ. Пациенты 2-й группы чаще, чем пациенты других групп, проходили индивидуальную психотерапию, что можно связать с усилиями по укреплению комплаенса. Эти же пациенты чаще других получали антипсихотическую терапию перед последней госпитализацией, принимали сочетание таблетированных и пролонгированных антипсихотиков. В большинстве наблюдений (66%) проводилась терапия пролонгированными формами АПП — рисперидоном (29,8%), галоперидолом (21,3%), палиперидоном (14,9%), из таблетированных средств чаще других назначался палиперидон (12,8%), отношение к терапии было положительным.

3-я группа пациентов со стабильно негативными характеристиками социальной адаптации (38 больных; 32%)

Эту группу составили пациенты, страдающие параноидной шизофренией (52,6%) с непрерывным или эпизодическим типом течения с нарастающим дефектом и невротоподобной (малопрогрессирующей) шизофренией (26,3%). Обострения характеризовались

преобладанием неврозоподобной симптоматики, у 47,4% обнаруживались стойкие негативные личностные изменения.

На этапе ремиссии у больных данной группы отмечалась позитивная симптоматика легкой или умеренной степени выраженности, превалировала негативная симптоматика умеренной степени выраженности, легкая или умеренная выраженность когнитивной симптоматики. Маниакальных и психомоторных симптомов у этих больных не отмечено. Депрессивные симптомы имели умеренную выраженность у 42,1% больных, что существенным образом отличает эту группу от пациентов 1-й группы. Пациенты 3-й группы не госпитализировались на протяжении пяти лет (86,8%), не было ни одного случая недобровольной госпитализации.

По сравнению с пациентами двух других групп у больных 3-й группы оказались самые низкие средние показатели социального функционирования (в физической, психологической, духовной сферах), социальных связей, уровня независимости, социальной поддержки семьи, друзей и значимых других. У этих же больных были самые высокие показатели по шкале депрессии PANSS и оценке профиля агрессии. Наиболее характерным для данной группы клинико-метрическим показателем по PANSS оказался риск агрессии (0,942), что можно расценивать как проявление социальной отгороженности и враждебности по отношению к окружающему миру.

В данной группе отмечалось равное распределение пациентов по полу. Несмотря на сходное образование, данные пациенты реже других подвергались увольнению с работы. Они сравнительно чаще были одиноки, не вступали в брак, проживали в отдельной квартире (86,7%) либо с родителями, либо одни.

В 3-й группе было сравнительно больше больных, наследственность которых была отягощена шизофренией, чаще по линии матери. Экзогении в анамнезе преимущественно отсутствовали.

Нарушения комплаенса в анамнезе у большинства пациентов (65,8%) отсутствовали. Если же они были, то проявлялись в снижении дозировок или нерегулярности приема, тогда как самостоятельное прекращение приема лекарственных средств отмечалось крайне редко. Подавляющее большинство больных самостоятельно принимали препараты (89,5%), проявляли активное отношение к медикаментозному лечению, понимание его необходимости. Более чем у половины больных отсутствовали необоснованные опасения относительно приема лекарств, и только около 45% считали, что препараты могут вызывать побочные эффекты. У пациентов этой группы в наибольшей степени было выражено субъективное страдание от болезни. При общей невысокой распространенности побочных эффектов нежелательные психические явления встречались чаще, а неврологические были выражены меньше всего. Пациенты этой группы наиболее высоко оценивали эффективность принимаемых препаратов. У них отмечалась значительная сохранность критических

способностей — более 50% больных признавали себя психически больными.

Пациентов 3-й группы отличало то, что следование врачебным рекомендациям и сохранность критических способностей сопровождались низкой удовлетворенностью качеством жизни и его несоответствием объективным параметрам в сторону заниженных субъективных ожиданий. В целом у больных этой группы преобладал неадекватно негативный вариант оценки качества жизни.

В данной группе больных реже, чем в других, проводилась оптимизация фармакотерапии, работа с родственниками, включение в психотерапевтические группы, индивидуальная психотерапия, индивидуальная психообразовательная работа, работа по коррекции проблем общения и ближайшего окружения. За месяц перед последней госпитализацией больные в большинстве случаев принимали таблетированные антипсихотические препараты (63,2%), при этом реже, чем в других группах, не принимали никакого лечения (34,2%) и лишь в 2,6% принимали инъекционные формы. В 86,9% случаев пациенты получали терапию таблетированными формами АП, при этом отмечалось преимущественно отрицательное отношение к лечению пролонгами (44,7%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комплексный анализ материала позволил установить взаимосвязи между клиническими характеристиками, параметрами качества жизни и социальной адаптации. Это выявило три основные проблемные группы пациентов, не находившихся ранее в фокусе задач реабилитации. Для группы пациентов с высокой приверженностью к терапии и стабильно позитивными характеристиками социальной адаптации был характерен более молодой возраст, лучшие показатели социальной, семейной и трудовой адаптации, с более коротким трудовым стажем и длительностью пребывания на инвалидности. Течение заболевания носило преимущественно приступообразный характер с аффективно-бредовой структурой обострений и легко выраженными личностными изменениями. Они сравнительно чаще получали терапию пролонгированными препаратами, преимущественно АПП 2-го поколения. Они часто критически относились к своему заболеванию, адекватно оценивали качество своего существования, осознавали необходимость терапии, испытывали определенные субъективные страдания от болезни, активно относились к проводимому лечению, получали терапию современными антипсихотиками пролонгированного действия, а также разнообразную психосоциальную и психотерапевтическую помощь. Интересно, что отягощенная психическими расстройствами наследственность, различные экзогении (за исключением злоупотребления алкоголем) существенно не влияли на течение заболевания и параметры социальной адаптации. Наибольшее значение

имела широкая социальная поддержка, тот факт, что пациенты не чувствовали себя одинокими.

Пациенты с негативно-динамическими характеристиками социальной адаптации и низкой приверженностью терапии чаще имели диагноз параноидной шизофрении, у них преобладал непрерывный или эпизодический с нарастающим дефектом типы течения, с высокими показателями как позитивной, так и негативной симптоматики. У ряда пациентов отмечались умеренно выраженные маниакальные и психомоторные симптомы. Эти пациенты были старше по возрасту относительно пациентов других групп. Обращали на себя внимание выраженные расстройства мышления, параноидное поведение, а также эпизодическое употребление ПАВ, нарушение критических способностей, отмечалось несоответствие КЖ объективным параметрам, завышенные ожидания составляли основу неадекватно позитивной оценки КЖ. Психотерапевтическая и психокоррекционная работа не давали достаточных результатов, несмотря на то что 66% пациентов данной группы получали терапию пролонгированными АПП. У данной категории больных отмечались явления социального дрейфа, с распадом социальных связей, утратой трудовых навыков. Очевидно, что отсутствие значимого эффекта проводимых лечебно-реабилитационных мероприятий связано как с низкой эффективностью психотерапии, так и с недостаточной вовлеченностью больных в комплексные социально-реабилитационные мероприятия, а также с ограниченной социальной поддержкой и употреблением ПАВ.

Пациенты со стабильно негативными характеристиками социальной адаптации и высокой приверженностью к терапии оказались обладателями набора парадоксальных характеристик. У значительной части пациентов отмечались проявления негативных изменений личности, при этом относительно частым было малопрогредиентное течение заболевания с преобладанием невротоподобной симптоматики. Получая в течение многих лет преимущественно таблетированную антипсихотическую терапию и терапию пролонгированными препаратами АПП 1-го поколения, пациенты практически не госпитализировались в психиатрические стационары. Почти у половины пациентов отмечалась депрессивная симптоматика. Несмотря на отсутствие повторных госпитализаций и положительный комплаенс, у данных пациентов по сравнению с другими оказались самыми низкими показатели социального функционирования (в физической, психологической, духовной сферах), в сфере социальных отношений, низкий уровень независимости, социальной поддержки семьи, друзей и значимых других. Можно утверждать, что адаптация в этой группе такая же негативная, как и во 2-й группе, но с несколько другим вектором дезадаптации. Пациентам 3-й группы свойственны своего рода госпитализм, но в пределах собственного жилья, и явления десоциализации в виде социальной отгороженности, одиночества и ощущения враждебности окружающего мира. Вне сомнения, подобные больные

нуждаются в активной курации, социальной поддержке и тренинге социальных навыков.

Комплекс клинических и социально-психологических факторов определяет приверженность к лечению пациентов с расстройствами шизофренического спектра, стратегии персонализированной терапии и направленность социально-психотерапевтических интервенций. Полученные в исследовании данные обуславливают актуальность разработки дифференцированных подходов к курации и реабилитации выделенных групп больных ПНД с учетом особенностей и тяжести клинических проявлений и степени ущербности адаптационных ресурсов вследствие расстройств шизофренического спектра.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Березанцев АЮ, Костюк ГП, Бурыгина ЛА, Левин МЕ, Масякин АВ. Новый этап развития системы лечения и реабилитации пациентов с расстройствами шизофренического спектра. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2020;4:181–189. doi: [10.46563/0044-197x-2020-64-4-181-189](https://doi.org/10.46563/0044-197x-2020-64-4-181-189)
2. Berezantsev AY, Kostyuk GP, Burygina LA, Levin ME, Masyakin AV. Novyy etap razvitiya sistemy lecheniya i reabilitatsii patsiyentov s rasstroystvami shizofrenicheskogo spektra. *Zdravookhraneniye Rossiyskoy Federatsii*. 2020;4:181–189. (In Russ.). doi: [10.46563/0044-197x-2020-64-4-181-189](https://doi.org/10.46563/0044-197x-2020-64-4-181-189)
3. Костюк ГП, Шмуклер АБ, Голубев СА и исследовательская группа. Эпидемиологические аспекты диагностики шизофрении в Москве. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2017;27(3):5–9. elibrary.ru/item.asp?id=30025477
4. Kostyuk GP, Shmukler AB, Golubev SA and Study Group. Epidemiological aspects of diagnosis of schizophrenia in Moscow. *Social and Clinical Psychiatry*. 2017;27(3):5–9. (In Russ.). elibrary.ru/item.asp?id=30025477
5. Culbreth AJ, Barch DM, Moran EK. An ecological examination of loneliness and social functioning in people with schizophrenia. *J Abnorm Psychol*. 2021;130(8):899–908. doi: [10.1037/abn0000706](https://doi.org/10.1037/abn0000706)
6. Lehman AF, Postrado LT, Rachuba LT. Convergent validation of quality of life assessments for the persons with severe mental illnesses. *Quality Life Research*. 1993;2(5):327–333. doi: [10.1007/BF00449427](https://doi.org/10.1007/BF00449427)
7. Simpson CJ, Hyde CE, Faragher EB. The chronically mentally ill in community facilities: A study of quality of life. *Br J Psych*. 1989;154:77–82. doi: [10.1192/bjp.154.1.77](https://doi.org/10.1192/bjp.154.1.77)
8. Березанцев АЮ, Бурыгина ЛА, Левин МЕ. Некоторые современные тенденции применения пролонгированных инъекционных антипсихотиков в условиях модернизации психиатрической службы. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2020;120(62):61–67. doi: [10.17116/jnevro202012006261](https://doi.org/10.17116/jnevro202012006261)

- Berezantsev AYu, Burygina LA, Levin ME. Some current trends in the use of prolonged injectable antipsychotics in the conditions of modernization of the psychiatric service. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry/Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(6–2):61–67. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro202012006261](https://doi.org/10.17116/jnevro202012006261)
7. Bloch Y, Mendlovic S, Strupinsky S, Altshuler A, Fenig S, Ratzoni G. Injections of depot antipsychotic medications in patients suffering from schizophrenia: do they hurt? *J Clin. Psychiat.* 2001;62(11):855–859. doi: [10.4088/jcp.v62n1104](https://doi.org/10.4088/jcp.v62n1104)
 8. Marder SR. Overview of partial compliance. *J Clin Psychiat.* 2003;64(16):3–9. PMID: 14680412.
 9. Math SB, Chandrashekar CR, Bhugra D. Psychiatric epidemiology in India. *Indian J Med Res.* 2007;126(3):183–192. PMID: 18037711.
 10. Любов ЕБ. Социально-экономическое бремя шизофрении. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2012;22(2):100–108. elibrary.ru/item.asp?id=17874168
 - Lyubov EB. The social and economic burden of schizophrenia. *Social and Clinical Psychiatry*. 2012;22(2):100–108. (In Russ.). elibrary.ru/item.asp?id=17874168
 11. Weiden PJ, Kozma C, Grogg A, Locklear J. Partial compliance and risk of rehospitalization among California Medicaid patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv.* 2004;55(8):886–891. doi: [10.1176/appi.ps.55.8.886](https://doi.org/10.1176/appi.ps.55.8.886)
 12. Мосолов СН. Некоторые актуальные теоретические проблемы диагностики, классификации, нейробиологии и терапии шизофрении: сравнение зарубежного и отечественного подходов. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2010;110(6):4–11. elibrary.ru/NQZNTN
 - Mosolov SN. Some actual theoretical problems of diagnosis, classification, neurobiology and therapy of schizophrenia: comparison of foreign and domestic approaches. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2010;110(6):4–11. (In Russ.). elibrary.ru/NQZNTN
 13. Кузьменко АЮ, Зайцева МС, Костюк ГП, Ханнанова АН, Курмышев МВ. Эффективность антипсихотиков пролонгированного действия в терапии шизофрении у пациентов с частыми госпитализациями. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2016;26(4):51–56. elibrary.ru/item.asp?id=27511283
 - Kuzmenko AYu, Zaitseva MS, Kostyuk GP, Khannanova AN, Kurmyshev MV. Efficacy of long-acting antipsychotics in treatment of schizophrenics with frequent admissions. *Social and Clinical Psychiatry*. 2016;26(4):51–56. (In Russ.). elibrary.ru/item.asp?id=27511283
 14. Kirson NY, Weiden PJ, Yermakov S, Huang W, Samuelson T, Offord SJ, Greenberg PE, Wong BJ. Efficacy and effectiveness of depot versus oral antipsychotics in schizophrenia: synthesizing results across different research designs. *J Clin Psychiatry*. 2013;74(6):568–575. doi: [10.4088/JCP.12r08167](https://doi.org/10.4088/JCP.12r08167)
 15. Leucht C, Heres S, Kane JM, Kissling W, Davis JM, Leucht S. Oral versus depot antipsychotic drugs for schizophrenia — a critical systematic review and meta-analysis of randomised long-term trials. *Schizophr Res.* 2011;127(1–3):83–92. doi: [10.1016/j.schres.2010.11.020](https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.11.020)
 16. Eerdeken M, Van Hove I, Remmerie B, Mannaert E. Pharmacokinetics and tolerability of long-acting risperidone in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2004;70(1):91–100. doi: [0.1016/j.schres.2003.11.001](https://doi.org/10.1016/j.schres.2003.11.001)
 17. Edwards NC, Locklear JC, Rupnow MF, Diamond RJ. Cost effectiveness of long-acting risperidone injection versus alternative antipsychotic agents in patients with schizophrenia in the USA. *Pharmacoeconomics*. 2005;23(1):75–89. doi: [10.2165/00019053-200523001-00007](https://doi.org/10.2165/00019053-200523001-00007)
 18. Gowda GS, Isaac MK. Models of Care of Schizophrenia in the Community—An International Perspective. *Curr Psychiatry Rep.* 2022;24(3):195–202. doi: [10.1007/s11920-022-01329-0](https://doi.org/10.1007/s11920-022-01329-0)
 19. Bighelli I, Rodolico A, García-Mieres H, Pitschel-Walz G, Hansen WP, Schneider-Thoma J, Sifakis S, Wu H, Wang D, Salanti G, Furukawa TA, Barbu C, Leucht S. Psychosocial and psychological interventions for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2021;8(11):969–980. doi: [10.1016/S2215-0366\(21\)00243-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00243-1)
 20. Sood M, Chadda RK, Chawla N, Sharma MR, Patel R, Mohan M, Iyer S, Padmavati R, Thara R, Singh SP. Understanding needs of stakeholders and outcomes desired from a home-based intervention program for “difficult to treat” schizophrenia and related disorders: A qualitative study. *Indian J Psychiatry*. 2022;64(1):38–47. doi: [10.4103/indianjpsychiatry.indianjpsychiatry_252_21](https://doi.org/10.4103/indianjpsychiatry.indianjpsychiatry_252_21)
 21. Sorokin MY, Neznanov NG, Lutova NB, Wied VD. Revisiting Drug Compliance: The Need for a Holistic Approach in the Treatment of Severe Mental Disorders. *Consortium Psychiatricum*. 2021;2(3):17–25. doi: [10.17816/CP93](https://doi.org/10.17816/CP93)

Сведения об авторах

Лариса Андреевна Бурьгина, кандидат медицинских наук, главный врач, ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 4 им. П.Б. Ганнушкина»; доцент, кафедра психиатрии и наркологии, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2613-8783>

lar.burygina@yandex.ru

Дина Дмитриевна Григорьева, врач-психиатр, ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 4 им. П.Б. Ганнушкина», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-2064-6821>

dinadg@yandex.ru

Сергей Александрович Голубев, доктор медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части, ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 4 им. П.Б. Ганнушкина»; ведущий научный сотрудник отдела юношеской психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»; профессор, кафедра психиатрии, ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0021-4936>

color1982@bk.ru

Андрей Юрьевич Березанцев, доктор медицинских наук, профессор, врач-психиатр, ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 4 им. П.Б. Ганнушкина»; ведущий судебный психиатр-эксперт, ГБУЗ МО «Центральная клиническая психиатрическая больница им. Ф.А. Усольцева», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-1985-7894>

berintend@yandex.ru

Елена Александровна Шумакова, врач-психиатр, аспирант, учебный центр, ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева», ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 4 им. П.Б. Ганнушкина», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6871-1293>

lillit19@gmail.com

Information about the authors

Larisa A. Burygina, Cand. of Sci. (Med.), Chief Medical Officer, Psychiatric Hospital no. 4 named after P.B. Gannushkin; Associate Professor, Department of Psychiatry and Narcology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2613-8783>

lar.burygina@yandex.ru

Dina D. Grigorieva, MD, Psychiatrist, Psychiatric Hospital no. 4 named after P.B. Gannushkin, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-2064-6821>

dinadg@yandex.ru

Sergey A. Golubev, Dr. of Sci. (Med.), Deputy Chief Medical Officer, Psychiatric Hospital no. 4 named after P.B. Gannushkin; Leading Researcher, FSBSI "Mental Health Research Centre"; Professor of the Department of Psychiatry, "Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs", Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0021-4936>

color1982@bk.ru

Andrey Yu. Berezantsev, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Psychiatrist, Psychiatric Hospital no. 4 named after P.B. Gannushkin; Leading Forensic Psychiatrist, Psychiatric Hospital named after F.A. Usol'tsev, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1985-7894>

berintend@yandex.ru

Elena A. Shumakova, PhD Student, Psychiatrist, Educational Center, Psychiatric Hospital no. 1 named after N.A. Alexeev, Psychiatric Hospital no. 4 named after P.B. Gannushkin, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6871-1293>

lillit19@gmail.com

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

Дата поступления 12.04.2023
Received 12.04.2023

Дата рецензии 19.06.2023
Revised 19.06.2023

Дата принятия 20.07.2023
Accepted for publication 20.07.2023

© Рощина О.В. и др., 2023

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

УДК 616.895.4:616.891.6:616.89-008.444.9:616-085:159.9.07

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-4-42-48>

Взаимосвязь нейроспецифических белков сыворотки крови с клиническими проявлениями при депрессивном эпизоде и рекуррентном депрессивном расстройстве

О.В. Рощина, Л.А. Левчук, Г.Г. Симуткин, С.А. Иванова, Н.А. Бохан

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

Автор для корреспонденции: Ольга Вячеславовна Рощина, roshchinaov@yandex.ru

Резюме

Обоснование: депрессивные расстройства остаются актуальной медицинской проблемой и представляют значительное экономическое и социальное бремя для системы здравоохранения, что ставит перед научным сообществом задачу по улучшению их выявления, лечения и предупреждения. Изучение роли маркеров нейрональных нарушений, в частности белков S-100, MBP, GFAP, в патогенезе депрессивных расстройств может оказаться перспективным для их диагностики. **Цель исследования:** определение взаимосвязи клинических и психопатологических характеристик депрессивных расстройств (тревога, депрессия, агрессивность) с маркерами нейрональных нарушений (S-100, MBP, GFAP) при первичном депрессивном эпизоде (ДЭ) и рекуррентном депрессивном расстройстве (РДР). **Пациенты и методы:** в исследование были включены 43 пациента клиники НИИ психического здоровья Томского НИМЦ с диагнозом ДЭ ($n = 26$) и РДР ($n = 17$). Клиническое и психопатологическое обследование пациентов с применением психометрических инструментов HDRS-17, HARS, BDHI и забор биологического материала для исследования биологически активных веществ сыворотки крови осуществляли при поступлении больных в клинику до начала активной психофармакотерапии. Статистический анализ выполнен посредством программы IBM SPSS Statistics 25. **Результаты:** при ДЭ выявлена корреляция всех исследуемых биомаркеров со степенью выраженности депрессивной симптоматики и индексом враждебности по опроснику BDHI ($p < 0,05$, Спирмена). В случае РДР количество обнаруженных корреляций незначительно. **Вывод:** взаимосвязь маркеров нарушения нейронального гомеостаза с различными клиническими и психометрическими показателями наиболее отчетливо проявляется в случае первичного ДЭ и нивелируется в случае РДР, что может иметь значение для объективизации диагностики степени тяжести и клинической динамики депрессивных расстройств.

Ключевые слова: депрессивные расстройства, депрессивный эпизод, рекуррентное депрессивное расстройство, биомаркеры, S-100, MBP, GFAP, агрессивность, тревога, депрессивная симптоматика

Источник финансирования: работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 22-15-00084 «Униполярная и биполярная депрессия: трансдиагностичность или специфичность потенциальных клинических, нейрофизиологических, молекулярно-биологических и метаболомных маркеров», <https://rscf.ru/project/22-15-00084/>.

Для цитирования: Рощина О.В., Левчук Л.А., Симуткин Г.Г., Иванова С.А., Бохан Н.А. Взаимосвязь нейроспецифических белков сыворотки крови с клиническими проявлениями при депрессивном эпизоде и рекуррентном депрессивном расстройстве. *Психиатрия*. 2023;21(4):42–48. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-4-42-48>

RESEARCH

UDC 616.895.4:616.891.6:616.89-008.444.9:616-085:159.9.07

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-4-42-48>

Relationship of Neurospecific Serum Proteins with Clinical Features in Depressive Episode and Recurrent Depressive Disorder

O.V. Roschina, L.A. Levchuk, G.G. Simutkin, S.A. Ivanova, N.A. Bokhan

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

Corresponding author: Olga V. Roschina, roshchinaov@yandex.ru

Summary

Background: depressive disorders remain an important medical problem and present significant economic and social burden on the health care system. This sets the task for the scientific community to increase the level of their detection, treatment and prevention. It seems promising to study the role of markers of neuronal disorders, in particular, proteins S-100, MBP, GFAP, in the pathogenesis of primary and recurrent depressive disorders. **Purpose of the study:** to determine the relationship between clinical and psychopathological characteristics of depressive disorders (anxiety, depression, aggressiveness) with markers of neuronal damage (S-100, MBP, GFAP) in primary Depressive Episode (DE) and Recurrent Depressive Disorder (RDR). **Patients and methods:**

the study participants were 43 patients of the Mental Health Research Institute of the Tomsk National Research Medical Center Clinics with diagnoses DE (F32; $n = 26$) or RDR (F33; $n = 17$) according ICD-10. Clinical and psychopathological examination of patients with psychometric tools HDRS-17, HARS, BDHI and sampling of biological material for the study of blood serum biological markers were carried out upon admission before the start of active psychopharmacotherapy. Statistical analysis was performed using the IBM SPSS Statistics 25 program. **Results:** in the F32 group was found a correlation of all studied biomarkers with the severity of depressive symptoms and the hostility index according to the BDHI questionnaire ($p < 0.05$, Spearman). **Conclusion:** the relationship between markers of neuronal homeostasis disorders and various clinical and psychometric parameters is most pronounced in the case of primary Depressive Episode and is decreasing in the case of Recurrent Depressive Disorder. This may be important for the diagnostics and objectification of the severity, clinical dynamics in depressive disorders.

Keywords: depressive disorders, depressive episode, recurrent depressive disorders, biological markers, S-100, MBP, GFAP, aggressiveness, anxiety, depressive symptoms

Funding: the study was supported by RNF grant No. 22-15-00084 “Unipolar and bipolar depression: transdiagnostics or specificity of potential clinical, neurophysiological, molecular-biological and methabonomic factors”, <https://rscf.ru/project/22-15-00084/>.

For citation: Roschina O.V., Levchuk L.A., Simutkin G.G., Ivanova S.A., Bokhan N.A. Relationship of Neurospecific Serum Proteins with Clinical Features in Depressive Episode and Recurrent Depressive Disorder. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2023;21(4):42–48. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-4-42-48>

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время депрессивные расстройства сохраняют лидирующие позиции среди психических расстройств по распространенности среди населения. Число новых случаев депрессии во всем мире увеличилось со 172 млн в 1990 г. до 258 млн в 2017 г., что составляет рост на 49,86% [1]. При этом высокая распространенность депрессивных расстройств возлагает на экономику и общество значительное бремя [2]. Зачастую расстройства настроения сочетаются с повышенным уровнем агрессивности, в том числе и с аутоагрессивными тенденциями [3]. Предложено множество биологических концепций, объясняющих сродство аффективных расстройств и агрессивного поведения: нарушения в системе нейротрансмиттеров, гормонов и цитокинов, но по-прежнему сохраняется необходимость многоаспектного подхода к исследованию нейрохимической природы агрессивности, поскольку в основе этого явления могут лежать не только нарушения в одной конкретной системе, но и сложные взаимоотношения между ними [4, 5]. Современная медицинская наука ставит перед исследователями задачи по повышению уровня диагностики, лечения и предупреждения развития значимых заболеваний, в том числе и психических расстройств. Продвинуться в решении этой задачи позволяет поиск специфических биологических маркеров психических заболеваний. Психические, в том числе депрессивные, расстройства на сегодняшний день оцениваются как сложный биологический феномен, в патогенезе которого, помимо генетического влияния, задействована регуляция нейроэндокриноиммунных и нейродегенеративных процессов [6], протекающих с нарушением структуры нервной ткани, нейропластичности, дисрегуляцией внутриклеточных сигнальных путей [7], а также выходом в периферический кровоток специфических белков. Подобные изменения являются одним из факторов хронизации патобиологических процессов вследствие запуска механизмов иммунного ответа, аутосенсibilизации, нарушения нейротрансмиттерных систем [8]. В современных исследованиях показана связь белков,

отражающих повреждения астроцитов, таких как глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP), белок S-100 и цилиарный нейротрофический фактор (CNTF), с повреждениями мозга при депрессивных расстройствах [9, 10]. Обнаружены свидетельства того, что уровень сывороточного GFAP может объективизировать ранжирование тяжести депрессии [11], а повышение уровня белка S-100B связано с прогрессированием большого депрессивного расстройства за счет его нейротоксического действия [12]. Основным белком миелина (ОБМ, или myelin basic protein, MBP) является маркером повреждения олигодендроцитов, сопровождающего различные психические расстройства, в том числе аффективного спектра [13]. В наших исследованиях было продемонстрировано увеличение сывороточной концентрации ОБМ при депрессивных расстройствах и при их коморбидности с синдромом алкогольной зависимости [14]. Основываясь на вышеизложенном, можно предположить, что указанные нарушения усугубляются с прогрессированием и рецидивированием депрессивного расстройства, обуславливая тяжесть клинической симптоматики при последующих депрессивных эпизодах.

Цель настоящего исследования — выявить взаимосвязь клинических и клинико-психопатологических характеристик депрессивных расстройств (степень выраженности тревоги, депрессии, агрессивности) с маркерами нейрональных нарушений (S-100, MBP, GFAP) при первичном депрессивном эпизоде (ДЭ) и рекуррентном депрессивном расстройстве (РДР).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования выступили пациенты отделения аффективных состояний клиники НИИ психического здоровья Томского НИМЦ с диагностированным депрессивным эпизодом.

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 Научно-исследовательского института психического здоровья Томского НИМЦ РАН (протокол № 154 от 17.06.2022).

Ethic aspects

All examined participants of study signed the informed consent to take part in a study. The research protocol was approved by Local Ethical Committee of Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy Sciences (protocol #154 from 17.06.2022). This study complies with the Principles of the WMA Helsinki Declaration 1964 amended 1975–2013.

Критерии включения в исследование: 1) добровольное информированное согласие пациента на участие в исследовании; 2) возраст от 18 до 60 лет; 3) установленный диагноз депрессивного эпизода (ДЭ) в рамках F32 или рекуррентного депрессивного расстройства (РДР), F33 по МКБ-10.

Критерии исключения: 1) отказ пациента от участия на любом этапе исследования; 2) коморбидные психические расстройства, включая алкогольную зависимость; 3) острые или хронические декомпенсированные соматические заболевания, требующие интенсивного терапевтического вмешательства.

Обследование пациентов и забор биологического материала осуществляли при поступлении в клинику до начала активной психофармакотерапии. Клиническая и психопатологическая оценка состояния пациентов осуществлялась с помощью психометрических инструментов: шкалы Гамильтона для оценки депрессии (Hamilton Depression Rating Scale, HDRS-17); шкалы тревоги Гамильтона (The Hamilton Anxiety Rating Scale, HARS); опросника агрессивности Басса–Дарки (Buss–Durkee Hostility Inventory, BDHI). Забор периферической венозной крови для биологических исследований осуществлялся утром натощак в вакуумные пробирки Vacutainer (Becton Dickinson, USA) с активатором свертывания для получения сыворотки. Концентрацию исследуемых биологических веществ в сыворотке крови пациентов в динамике терапии определяли «сэндвич»-методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов DY1820-05 Human S100B DuoSet ELISA, DY2594-05 Human GFAP DuoSet ELISA и DY4228-05 Human MBP DuoSet ELISA производства R&D Systems (США). После проведения и остановки ферментативной реакции проводили количественную оценку результатов анализа на мульти-модальном микропланшетном ридере Thermo Scientific Varioskan LUX (ЦКП «Медицинская геномика», Томский НИМЦ). Конечные результаты выражали в единицах, рекомендованных фирмами-изготовителями для построения калибровочных графиков из стандартных навесок определяемого вещества (пг/мл для S-100 и MBP и нг/мл для GFAP).

Статистический анализ полученных данных осуществлялся посредством пакета стандартных прикладных программ IBM SPSS Statistics 25. Количественные данные в обследуемой выборке, не соответствующие

нормальному закону распределения (критерий Шапиро–Уилка), представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей Me (Q1; Q3). При проверке нулевой гипотезы критический уровень значимости принят $p = 0,05$. Для сравнения непарных выборок использован критерий Манна–Уитни, для качественных показателей — критерий хи-квадрат, для исследования взаимосвязей — корреляционный анализ по Спирмену.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследовательскую выборку составили 43 пациента с диагнозом текущего депрессивного эпизода в рамках ДЭ или РДР. Среди них женщин было большинство (81,4%, $n = 35$). Медианный возраст обследованных был равен 45 (32; 54) годам. В соответствии с нозологией участники исследования были разделены на две группы: пациенты с первичным депрессивным эпизодом ($n = 26$) и повторным депрессивным эпизодом в рамках РДР ($n = 17$). Пациенты групп сравнения были сопоставимы по половому ($p = 0,088$, хи-квадрат) и возрастному ($p = 0,149$, Манна–Уитни) составу, а также по степени тяжести текущего депрессивного эпизода ($p = 0,249$, хи-квадрат). Депрессия умеренной тяжести диагностирована в 65,4% ($n = 17$) при F32 и 88,2% ($n = 15$) при F33, тяжелая депрессия соответственно — в 19,2% ($n = 5$) и 5,9% ($n = 1$), а легкая депрессия — в 15,4% ($n = 4$) и 5,9% ($n = 1$).

В случае РДР медианная давность заболевания составила 10 (3; 18,5) лет, в прошлом пациенты переносили в среднем 3 (1,5; 5,5) ДЭ и 1 (0; 3) госпитализацию в стационар. Максимальная продолжительность интермиссии РДР в группе составляла 12 (4; 37,5) месяцев. Продолжительность текущего депрессивного эпизода в исследуемых группах была сопоставимой ($p = 0,174$, Манна–Уитни) и составила 5 (3; 15) месяцев при первичном ДЭ и 3 (2; 5,5) месяца при РДР.

Клиническая оценка выраженности тревожной и депрессивной симптоматики не выявила статистически значимых межгрупповых отличий: при поступлении медианный балл по шкале HDRS-17 составил 22 (16,5; 25) при F32 и 21 (18,5; 25) при F33 ($p = 0,970$, Манна–Уитни), что соответствует средней степени выраженности депрессивной симптоматики. Выраженность тревоги по шкале HARS оценивалась в 20 (16,75; 24,3) баллов при F32 по МКБ-10 и 18 (14; 25,5) баллов при F33 ($p = 0,447$, Манна–Уитни).

Клинико-патопсихологическое исследование агрессивности по шкале BDHI обнаружило статистически значимые различия по субшкале «чувство вины» как индикатора аутодеструктивных враждебных реакций. Значения выраженности этого признака были статистически значимо выше при рекуррентном течении депрессивного расстройства ($p = 0,003$, Манна–Уитни), а также выше среднего популяционного значения, составляющего 3–4 балла. Остальные показатели в обеих группах находились в рамках референсных значений (Хван А.А., 2008) (табл. 1).

Таблица 1. Показатели опросника агрессивности Басса–Дарки (Buss-Durkee Hostility Inventory, BDHI) в исследуемых группах**Table 1** BDHI scores in study groups

Субшкала BDHI/BDHI subscale	Группа F32 (n = 26)/ Group F32 (n = 26)	Группа F33/Group F33 (n = 17)	p (критерий Манна–Уитни)/p (Mann–Whitney test)
Индекс агрессивности/Aggressiveness index	19 (11; 23)	17 (13; 24)	0,794
Индекс враждебности/Hostility index	8 (6; 10)	7 (5; 10)	0,944
Физическая агрессия/Assault Hostility	3 (1; 6,25)	2 (1,5; 4)	0,466
Косвенная агрессия/Indirect Hostility	5 (4; 6)	4 (4; 6)	0,441
Раздражительность/Irritability	4,5 (3; 7,25)	5 (3; 7,5)	0,783
Негативизм/Negativism	2 (1; 3,25)	3 (2; 4,5)	0,101
Обида/Resentment	4 (2,75; 6)	4 (3,5; 5)	0,869
Подозрительность/Suspicion	3,5 (2; 5)	4 (3; 5)	0,458
Вербальная агрессия/Verbal Hostility	6 (3; 8,25)	5 (3; 7,5)	0,566
Чувство вины/Guilt	6 (4; 7,25)	8 (6; 8,5)	0,003*

Примечание: * статистически значимое отличие.

Note: * significant difference.

Таблица 2. Лабораторная оценка содержания S-100, MBP, GFAP в исследуемых группах**Table 2** Laboratory assessment of S-100, MBP, GFAP concentration in the study groups

Сывороточная концентрация биомаркера/ Serum concentration of biomarker	Группа F32 (n = 26)/Group F32 (n = 26)	Группа F33/Group F33 (n = 17)	p (критерий Манна–Уитни)/p (Mann–Whitney test)
S-100 (pg/ml)	28,76 (20,82; 44,98)	27,74 (16,64; 39,87)	0,441
MBP (pg/ml)	40,94 (29,23; 46,49)	41,24 (28,18; 48,72)	0,970
GFAP (ng/ml)	0,33 (0,06; 1,4)	0,12 (0,07; 0,93)	0,293

Изучение содержания биологически активных веществ сыворотки крови согласуется с результатами наших прошлых исследований [14] и демонстрирует статистически сопоставимые концентрации исследуемых белков в сыворотке крови пациентов с ДЭ и РДР ($p > 0,05$, Манна–Уитни) (табл. 2).

Был проведен корреляционный анализ выраженности клинических, патопсихологических характеристик и биологических показателей в исследуемых группах (табл. 3).

В группе пациентов с РДР до начала терапии не было обнаружено взаимосвязи клинических и патопсихологических характеристик с исследуемыми биологическими маркерами, в то время как при первичном ДЭ выраженность депрессивной симптоматики и индекс враждебности статистически значимо коррелировали с уровнем S-100, MBP и GFAP ($p < 0,05$, Спирмена). Иными словами, повышение сывороточной концентрации исследуемых белков-маркеров нейронных нарушений сопряжено с большей клинической выраженностью депрессивной симптоматики у пациентов с ДЭ, чего не определяется у пациентов с РДР. Также установлена отрицательная корреляция содержания белка S-100 с индексом агрессивности, раздражительностью и ощущением обиды, в то время как показана корреляция уровня GFAP с переживанием обиды и наличием подозрительности по BDHI ($p < 0,05$, Спирмена), т.е. отмечено уменьшение отдельных проявлений агрессивности при повышении сывороточной концентрации белков-индикаторов

повреждений нейронов. Преимущественно отрицательный характер взаимосвязи концентрации исследуемых маркеров с клиническими проявлениями агрессивности может быть обусловлен относительно малой давностью заболевания и менее выраженными на момент первичного ДЭ нарушениями процессов нейропластичности за счет гомеостатических компенсаторных механизмов. Можно предположить снижение нейропластичности при развернутой клинической картине рецидивирующего течения депрессивного расстройства.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании не было обнаружено статистически значимых различий клинических (выраженность тревоги и депрессии) и биологических (концентрация S-100, MBP и GFAP) характеристик пациентов с ДЭ или РДР ($p > 0,05$, Манна–Уитни). В структуре агрессивности у пациентов с РДР отмечается повышение значения показателя чувства вины по BDHI относительно такового у пациентов с единственным депрессивным эпизодом ($p = 0,003$, Манна–Уитни), что может быть эквивалентом проявлений симптомов депрессии.

Изучение корреляций клинических, патопсихологических и биологических показателей при первичном ДЭ (F32) указывает на взаимосвязь всех исследованных биомаркеров со степенью выраженности депрессивной симптоматики (HDRS-17) и индексом враждебности (BDHI). В случае РДР (F33) количество обнаруженных

Таблица 3. Корреляционный анализ по Спирмену клинических, патопсихологических и лабораторных показателей в исследуемых группах**Table 3** Spearman's Correlation analysis of clinical, pathopsychological and laboratory parameters in the study groups

Показатели при поступлении/Indicators at admission	Группа F32 (n = 26)/Group F32 (n = 26)			Группа F33 (n = 17)/Group F33 (n = 17)		
	S-100	MBP	GFAP	S-100	MBP	GFAP
HDRS-17	$r = 0,587^{**}$ $p = 0,002$	$r = 0,491^{*}$ $p = 0,011$	$r = 0,536^{**}$ $p = 0,006$	$r = -0,315$ $p = 0,218$	$r = -0,399$ $p = 0,112$	$r = -0,238$ $p = 0,358$
HARS	$r = 0,328$ $p = 0,102$	$r = 0,256$ $p = 0,207$	$r = 0,235$ $p = 0,258$	$r = -0,009$ $p = 0,972$	$r = -0,325$ $p = 0,203$	$r = -0,389$ $p = 0,123$
Индекс агрессивности/Aggressiveness index	$r = -0,483^{*}$ $p = 0,036$	$r = -0,292$ $p = 0,225$	$r = -0,440$ $p = 0,059$	$r = 0,338$ $p = 0,218$	$r = 0,162$ $p = 0,565$	$r = 0,201$ $p = 0,474$
Индекс враждебности/Hostility index	$r = -0,548^{*}$ $p = 0,015$	$r = -0,477^{*}$ $p = 0,039$	$r = -0,616^{**}$ $p = 0,005$	$r = 0,090$ $p = 0,749$	$r = -0,011$ $p = 0,969$	$r = 0,004$ $p = 0,990$
Физическая агрессия/Assault Hostility	$r = -0,014$ $p = 0,948$	$r = 0,074$ $p = 0,720$	$r = -0,264$ $p = 0,202$	$r = 0,359$ $p = 0,158$	$r = 0,304$ $p = 0,236$	$r = 0,241$ $p = 0,352$
Косвенная агрессия/Indirect Hostility	$r = 0,157$ $p = 0,443$	$r = 0,189$ $p = 0,356$	$r = -0,188$ $p = 0,369$	$r = 0,279$ $p = 0,277$	$r = -0,118$ $p = 0,651$	$r = 0,262$ $p = 0,310$
Раздражительность/Irritability	$r = -0,405^{*}$ $p = 0,040$	$r = -0,295$ $p = 0,143$	$r = -0,338$ $p = 0,098$	$r = 0,152$ $p = 0,561$	$r = 0,018$ $p = 0,945$	$r = -0,058$ $p = 0,826$
Негативизм/Negativism	$r = -0,079$ $p = 0,700$	$r = -0,026$ $p = 0,898$	$r = -0,377$ $p = 0,063$	$r = 0,199$ $p = 0,443$	$r = -0,254$ $p = 0,326$	$r = 0,191$ $p = 0,462$
Обида/Resentment	$r = -0,411^{*}$ $p = 0,037$	$r = -0,349$ $p = 0,081$	$r = -0,531^{**}$ $p = 0,006$	$r = 0,281$ $p = 0,275$	$r = 0,027$ $p = 0,919$	$r = 0,073$ $p = 0,780$
Подозрительность/Suspicion	$r = -0,272$ $p = 0,179$	$r = -0,295$ $p = 0,144$	$r = -0,400^{*}$ $p = 0,048$	$r = 0,379$ $p = 0,134$	$r = 0,038$ $p = 0,884$	$r = -0,143$ $p = 0,584$
Вербальная агрессия/Verbal Hostility	$r = 0,036$ $p = 0,861$	$r = 0,071$ $p = 0,730$	$r = -0,105$ $p = 0,619$	$r = 0,468$ $p = 0,058$	$r = 0,248$ $p = 0,337$	$r = -0,142$ $p = 0,587$
Чувство вины/Guilt	$r = -0,246$ $p = 0,226$	$r = -0,236$ $p = 0,246$	$r = -0,126$ $p = 0,550$	$r = 0,243$ $p = 0,348$	$r = -0,106$ $p = 0,685$	$r = -0,238$ $p = 0,358$

Примечания/Notes: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

корреляций незначительно и не позволяет сформулировать убедительных выводов о взаимосвязи изучаемых маркеров и различных психометрических показателей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог, представляется возможным сформулировать вывод о том, что при рецидивировании депрессивных расстройств, в отличие от первичного ДЭ, показатели исследуемых маркеров нарушения нейронального гомеостаза перестают коррелировать с выраженностью клинических и психометрических характеристик. Это может иметь значение для диагностики и объективизации степени тяжести, клинической динамики при депрессивных расстройствах.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

- Liu Q, He H, Yang J, Feng X, Zhao F, Lyu J. Changes in the global burden of depression from 1990 to 2017: Findings from the Global Burden of Disease study. *J Psychiatr Res*. 2020;126:134–140. doi: [10.1016/j.jpsychires.2019.08.002](https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.08.002)
- Ren X, Yu S, Dong W, Yin P, Xu X, Zhou M. Burden of depression in China, 1990–2017: Findings from the global burden of disease study 2017. *J Affect Disord*. 2020;268:95–101. doi: [10.1016/j.jad.2020.03.011](https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.03.011) Epub 2020 Mar 4. PMID: 32158012.
- Евсеев ВД, Бохан НА, Мандель АИ, Кадочникова СВ. Связь несуицидальных 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)
- Евсеев ВД, Бохан НА, Мандель АИ, Кадочникова СВ. 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)
- Макушкина ОА, Гурина ОИ, Голенкова ВА. Биологические основы агрессивного поведения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(5):76–82. doi: [10.14412/2074-2711-2021-5-76-82](https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-5-76-82)
- Макушкина ОА, Гурина ОИ, Голенкова ВА. Biological basis of aggressive behavior. *Nevrologiya, neiro-psikhiatriya, psichosomatika/Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(5):76–82. (In Russ.). doi: [10.14412/2074-2711-2021-5-76-82](https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-5-76-82)
- Иванова СА, Лосенков ИС, Левчук ЛА, Бойко АС, Вялова НМ, Симуткин ГГ, Бохан НА. Депрессивные расстройства: гипотезы патогенеза и потенциальные биологические маркеры. *НИИ психического*

- здоровья Томского НИМЦ РАН. Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2018:199 с.
- Ivanova SA, Losenkov IC, Levchuk LA, Bojko AS, Vyalova NM, Simutkin GG, Bohan NA. Depressivnye rasstrojstva: gipotezy patogeneza i potencial'nye biologicheskie markery. NII psihicheskogo zdorov'ya Tomskogo NIMC RAN. Novosibirsk: Izd-vo SO RAN, 2018:199 p. (In Russ.).
6. Касьянов ЕД, Мазо ГЭ, Кибитов АО. Роль семейных исследований в изучении нейробиологического базиса депрессивных расстройств. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2019;119(2):87–93. doi: [10.17116/jnevro201911902187](https://doi.org/10.17116/jnevro201911902187)
Kasyanov ED, Mazo G, Kibitov AO. The role of family studies in research of neurobiological basis of depressive disorders. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry/Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova* 2019;119(2):87–93. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro201911902187](https://doi.org/10.17116/jnevro201911902187)
 7. Михалицкая ЕВ, Левчук ЛА. Нейропластичность мозга: мозговой нейротрофический фактор и протеинкиназные сигнальные пути (обзор литературы). *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2022;3 (116):44–53. doi: [10.26617/1810-3111-2022-3\(116\)-44-53](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2022-3(116)-44-53)
Mikhalitskaya EV, Levchuk LA. Brain neuroplasticity: brain-derived neurotrophic factor and protein kinase signaling pathways (literature review). *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2022;3(116):44–53. doi: [10.26617/1810-3111-2022-3\(116\)-44-53](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2022-3(116)-44-53)
 8. Galts CPC, Bettio LEB, Jewett DC, Yang CC, Brocardo PS, Rodrigues ALS, Thacker JS, Gil-Mohapel J. Depression in neurodegenerative diseases: Common mechanisms and current treatment options. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019;102:56–84. doi: [10.1016/j.neubiorev.2019.04.002](https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.04.002) Epub 2019 Apr 15. PMID: 30995512.
 9. Güleş E, Iosifescu DV, Tural Ü. Plasma Neuronal and Glial Markers and Anterior Cingulate Metabolite Levels in Major Depressive Disorder: A Pilot Study. *Neuropsychobiology*. 2020;79:214–221. doi: [10.1159/000505782](https://doi.org/10.1159/000505782)
 10. Узбеков МГ, Шихов СН, Крюков ВВ, Краснов ВН, Стрелкова ИМ, Узбекова ДГ. Исследование динамики содержания цилиарного нейротрофического фактора в сыворотке крови больных меланхолической депрессией на фоне фармакотерапии венлафаксином. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2020;3(108):5–10. doi: [10.26617/1810-3111-2020-3\(108\)-5-10](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2020-3(108)-5-10)
Uzbekov MG, Shikhov SN, Kryukov VV, Krasnov VN, Strelkova IM, Uzbekova DG. The dynamics of the ciliary neurotrophic factor level in the blood serum of patients with melancholic depression under venlafaxine pharmacotherapy. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2020;3(108):5–10. (In Russ.). doi: [10.26617/1810-3111-2020-3\(108\)-5-10](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2020-3(108)-5-10)
 11. Steinacker P, AlShweiki MR, Oeckl P, Graf H, Ludolph AC, Schönfeldt-Lecuona C, Otto M. Glial fibrillary acidic protein as blood biomarker for differential diagnosis and severity of major depressive disorder. *J Psychiatr Res*. 2021;144:54–58. doi: [10.1016/j.jpsychires.2021.09.012](https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.09.012) Epub 2021 Sep 2. PMID: 34600287.
 12. Tural U, Irvin MK, Iosifescu DV. Correlation between S100B and severity of depression in MDD: A meta-analysis. *World J Biol Psychiatry*. 2022;23(6):456–463. doi: [10.1080/15622975.2021.2013042](https://doi.org/10.1080/15622975.2021.2013042) Epub 2021 Dec 15. PMID: 34854356.
 13. Schmitt A, Simons M, Cantuti-Castelvetri L, Falkai P. A new role for oligodendrocytes and myelination in schizophrenia and affective disorders? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2019;269(4):371–372. doi: [10.1007/s00406-019-01019-8](https://doi.org/10.1007/s00406-019-01019-8). PMID: 31076838.
 14. Levchuk, LA, Roshchina OV, Simutkin GG, Bokhan NA, Ivanova SA. Peripheral Markers of Nervous Tissue Damage in Addictive and Affective Disorders. *Neurochem J*. 2021;15:86–90. doi: [10.1134/S1819712421010074](https://doi.org/10.1134/S1819712421010074).

Сведения об авторах

Ольга Вячеславовна Рощина, кандидат медицинских наук, научный сотрудник, отделение аффективных состояний, ФГБНУ «Томский НИМЦ РАН Научно-исследовательский институт психического здоровья», Томск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2246-7045>
roshchinaov@yandex.ru

Людмила Александровна Левчук, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, лаборатория молекулярной генетики и биохимии, ФГБНУ «Томский НИМЦ РАН Научно-исследовательский институт психического здоровья», Томск, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1982-8492>
rla2003@list.ru

Герман Геннадьевич Симуткин, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, отделение аффективных состояний, ФГБНУ «Томский НИМЦ РАН Научно-исследовательский институт психического здоровья», Томск, Россия <https://orcid.org/0000-0002-9813-3789>
ggsimutkin@gmail.com

Светлана Александровна Иванова, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе, заведующая лабораторией молекулярной генетики и биохимии, ФГБНУ «Томский НИМЦ РАН Научно-исследовательский институт психического здоровья», Томск, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7078-323X>

ivanovaniipz@gmail.com

Николай Александрович Бохан, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор, ФГБНУ «Томский НИМЦ РАН Научно-исследовательский институт психического здоровья»; заведующий кафедрой психиатрии, наркологии и психотерапии, ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России; кафедра психотерапии и психологического консультирования НИ ТГУ, Томск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-1052-855X>

bna909@gmail.com

Information about the authors

Olga V. Roschina, Cand. of Sci. (Med.), Affective States Department, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2246-7045>

roshchinaov@yandex.ru

Lyudmila A. Levchuk, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Molecular Genetics and Biochemistry, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1982-8492>

rla2003@list.ru

German G. Simutkin, Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher, Affective States Department, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9813-3789>

ggsimutkin@gmail.com

Svetlana A. Ivanova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Molecular Genetics and Biochemistry, vice-director, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-7078-323X>

ivanovaniipz@gmail.com

Nikolay A. Bokhan, Academician of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center; Head of the Department, Department of Psychiatry, Narcology and Psychotherapy, Siberian State Medical University; Department of Psychotherapy and Psychological Counseling, Faculty of Psychology, NR Tomsk State University, Tomsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1052-855X>

bna909@gmail.com

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

Дата поступления 22.02.2023
Received 22.02.2023

Дата рецензии 05.05.2023
Revised 05.05.2023

Дата принятия 20.07.2023
Accepted for publication 20.07.2023

Расстройства настроения в семейном анамнезе как фактор риска рекуррентного депрессивного или биполярного аффективного расстройства: результаты кросс-секционного исследования

Евгений Дмитриевич Касьянов, Александр Олегович Кибитов, Галина Элевна Мазо

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

Автор для корреспонденции: Евгений Дмитриевич Касьянов, i@kasyan.ru

Резюме

Обоснование: аффективные расстройства (АР) нередко накапливаются в семьях среди кровных родственников нескольких поколений, что позволяет предположить наличие генетических факторов риска развития рекуррентного депрессивного расстройства (РДР) или биполярного аффективного (БАР) расстройства. **Цель исследования:** оценить риск развития АР у лиц с отягощенным семейным анамнезом, а также проанализировать клинические характеристики РДР и БАР в семейных случаях. **Участники исследования и методы:** в кросс-секционное исследование было включено 36 семей с АР (36 пробандов с АР и 68 родственников), а также 23 семьи в качестве группы сравнения (23 психически здоровых пробанда и 53 родственника). Итоговый размер выборки составил 180 человек. В исследовании использовалась карта исследования, разработанная авторами, а также полуструктурированное интервью MINI (Mini International Neuropsychiatric Interview). **Результаты:** семейный анамнез, отягощенный АР, является значимым фактором риска РДР или БАР у пробандов. Анализ семейного риска рецидива (familial recurrence risk) продемонстрировал, что у пробандов с отягощенным семейным анамнезом риск АР также был выше, чем в общей популяции. У пробандов с РДР или БАР в сравнении с их родственниками с верифицированными диагнозами АР отмечался более ранний возраст манифеста аффективного заболевания, а у пробандов с БАР — более длительные гипо-/маниакальные эпизоды. Эти данные могут косвенно указывать на прогрессирование АР у потомков родственников с аффективными расстройствами. **Заключение:** отягощенный расстройствами настроения семейный анамнез является важным клиническим предиктором развития и течения АР. Необходимы последующие семейные мультицентровые исследования в российской популяции для увеличения размера выборки и анализа особенностей агрегации в семьях в отдельности РДР и БАР с использованием современных молекулярно-генетических методов.

Ключевые слова: аффективные расстройства, рекуррентное депрессивное расстройство, биполярное расстройство, семейное исследование, отягощенный семейный анамнез

Для цитирования: Касьянов Е.Д., Кибитов А.О., Мазо Г.Э. Расстройства настроения в семейном анамнезе как фактор риска рекуррентного депрессивного или биполярного аффективного расстройства: результаты кросс-секционного исследования. *Психиатрия*. 2023;21(4):49–56. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-4-49-56>

RESEARCH

UDC 616.89

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-4-49-56>

Family History of Mood Disorders as a Risk Factor for Recurrent Depressive Disorder and Bipolar Disorder: Results of Cross-Sectional Study

Evgeny D. Kasyanov, Alexander O. Kibitov, Galina E. Mazo

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

Corresponding author: Evgeny D. Kasyanov, i@kasyan.ru

Summary

Background: affective disorders (AD) are often aggregated in families among relatives of several generations. It suggests the presence of genetic risk factors for recurrent depressive disorder (RDD) or bipolar affective (BD) disorders. **The objective:** to assess the risks of affective disorders in individuals with a positive family history, as well as to analyze the clinical characteristics of RDD and BD in family cases. **Participants and method:** this family cross-sectional study included 36 families with affective disorders (36 probands with AD and 68 relatives), as well as 23 families for the comparison group (23 probands without affective disorders and 53 relatives). The final sample size was 180 people. The study used a case report form developed by the authors, as well as a semi-structured MINI interview (Mini International Neuropsychiatric Interview). **Results:** it was revealed that a

family history of AD is a significant risk factor for RDD or BD in probands. The risks of AD based on the assessment of familial recurrence risk in probands with a burdened family history were also higher than in the general population. When comparing probands with AD with their relatives who had RDD or BD diagnoses, it was found that the age at onset of the underlying disease was significantly less in patients with BD, and probands with BD had significantly longer hypo-/manic episodes. This fact may indicate an aggravation of the course of these pathologies in persons with a positive family history. **Conclusion:** a burdened family history is an important clinical predictor of the development of AD and their subsequent course. Further multicenter family studies on the Russian population are needed to increase the sample size and analyze the features of aggregation in families of RDD and BD separately using modern molecular genetic methods.

Keywords: affective disorders, recurrent depressive disorder, bipolar disorder, family study, burdened family history

For citation: Kasyanov E.D., Kibitov A.O., Mazo G.E. Family History of Mood Disorders as a Risk Factor for Recurrent Depressive Disorder and Bipolar Disorder: Results of Cross-Sectional Study. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2023;21(4):49–56. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-4-49-56>

ВВЕДЕНИЕ

Рекуррентное депрессивное расстройство (РДР) и биполярное аффективное расстройство (БАР) являются многофакторными патологиями с полигенным наследованием, клинический фенотип которых формируется с вовлечением многообразных молекулярных механизмов [1, 2]. Эти аффективные расстройства (АР) нередко агрегируются в семьях среди кровных родственников нескольких поколений, что позволяет предположить наличие генетических факторов риска развития РДР и БАР. В современной психиатрической генетике исследования с семейным дизайном до сих пор актуальны, так как изучение родственников с проявлениями одного и того же расстройства важно для построения прогностических моделей оценки риска развития заболевания с учетом взаимодействия генетических и внешнесредовых факторов [3].

Изучение отягощенного семейного анамнеза служит двум основным целям. Во-первых, идентифицируя факторы, которые агрегируются в семьях с АР, ученые смогут лучше охарактеризовать наследуемые субфенотипы РДР и БАР и, следовательно, с большей вероятностью раскрыть генетический риск их развития. Во-вторых, хотя клиницисты признают важность оценки отягощенного семейного анамнеза, его влияние на клиническое течение РДР и БАР охарактеризовано недостаточно полно, чтобы говорить о полноценных «семейных формах» АР [4]. Эта информация могла бы иметь клиническое и даже прогностическое значение в психиатрии.

В классических семейных исследованиях РДР и БАР, проведенных после 1950-х гг., удалось более детально рассмотреть несколько важных аспектов семейной агрегации АР [5]. Во-первых, у родственников пробандов с БАР имеется повышенный риск развития обоих расстройств: как БАР, так и РДР. Так, семейные исследования БАР выявили, что у кровных родственников пациентов с данным расстройством риски развития БАР и РДР могут быть выше, чем в общей популяции, — в 19 и 12 раз соответственно [5, 6]. Во-вторых, у родственников пробандов с РДР значимо повышен риск только РДР, в то время как риск БАР, вероятно, существенно не повышен. Исследования РДР с семейным дизайном продемонстрировали, что у лиц с как минимум одним кровным родственником с данным расстройством

риск развития РДР выше в 2,8 раза [2]. У потомков родственников, которые в двух поколениях имели верифицированный диагноз РДР, наблюдались наиболее высокие оценки риска развития данного расстройства [7]. В-третьих, отмечается важное клиническое и генетическое перекрытие между БАР и расстройствами шизофренического спектра, в частности с шизоаффективным расстройством (ШАР). В частности, у кровных родственников пробандов с депрессивным подтипом ШАР частота случаев шизофрении более высокая, чем у кровных родственников пробандов с биполярным подтипом данного расстройства [5]. Эти результаты указывают на то, что биполярный подтип ШАР связан с аффективным спектром, в то время как депрессивный подтип — с шизофреническим.

В истории семейных исследований также можно обнаружить различия в концептуальных подходах: если в ранних работах ученые лишь количественно оценивали риски развития АР, то уже в последующих работах основной акцент делался на клинических характеристиках РДР и БАР у лиц с отягощенным семейным анамнезом [4].

Несмотря на высокую разнородность исследований, изучавших клинические характеристики в семьях с РДР, среди наиболее отличительных особенностей заболевания в этих случаях можно отметить следующие характеристики с более высокими частотными показателями. К ним отнесены такие признаки, как развитие первых депрессивных эпизодов в более раннем возрасте, высокая частота развития ДЭ в течение заболевания и выраженная тенденция к формированию затяжных ДЭ, частота атипичных нейровегетативных симптомов в структуре депрессии, высокий риск развития резистентности к проводимой антидепрессивной терапии, частота различных паттернов суицидального поведения, а также большая частота сопутствующих тревожных состояний, нарушений пищевого поведения, расстройств личности и зависимости от психоактивных веществ (ПАВ) [8–10]. Следует отметить, что не все исследования, в которых изучался отягощенный семейный анамнез у пациентов с РДР, подтвердили описанные результаты [2].

Согласно клиническим исследованиям семей с высоким риском развития БАР было также подтверждено наличие определенных характеристик развития и течения этого расстройства [11]. Так, у пациентов с БАР

и отягощенным семейным анамнезом наблюдается более высокая частота депрессивных и маниакальных эпизодов, а также большая частота госпитализаций. Равным образом у пациентов с отягощенным семейным анамнезом по БАР выше риск развития различных компонентов суицидального поведения, психотических симптомов и злоупотребления ПАВ, что также говорит о неблагоприятном прогнозе. Представляется важным и то, что у пробандов с семейным анамнезом, отягощенным БАР, а также у их здоровых родственников выявлен высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний [12].

Особое внимание в семейных исследованиях БАР уделяется возрасту появления первых симптомов. Так, у пациентов с семейным анамнезом, отягощенным БАР, манифест заболевания в раннем возрасте встречался в 15 раз чаще, чем у пациентов без семейной истории данного расстройства [13]. Проведенный метаанализ семейных исследований БАР, манифестирующего в подростковом возрасте, также продемонстрировал повышенный риск развития коморбидных психических расстройств и суицидального поведения [14].

Показано, что семейные риски АР также включают общие патогенные пре- и перинатальные, стрессовые, экологические и другие факторы внешней среды, влияющие на человека в процессе взросления и воспитания [15]. Получены достоверные данные, свидетельствующие о негативном влиянии физического, эмоционального и сексуального насилия на риск развития психических расстройств [15]. С другой стороны, определенные нарушения в функционировании семей могут быть вторичными по отношению к РДР или БАР, так как дети родителей с АР нередко растут в сложной обстановке из-за проявлений психического расстройства родственника. Так, ранее было продемонстрировано, что у потомства пациентов с РДР или БАР уровень травматического опыта выше, чем у детей родителей без каких-либо психических расстройств [16].

Таким образом, исследования с семейным дизайном, в отличие от близнецовых, не дают возможности определить, какой именно вклад вносят генетические факторы в агрегацию определенных расстройств. Семейные факторы могут включать как генетическое, так и внешнесредовое влияние, что особенно важно при изучении АР. В отечественных исследованиях, в которых изучалась семейная история, преимущественно включались пациенты с расстройствами шизофренического спектра, а также БАР психотического уровня [17, 18]. В единственном российском семейном исследовании, куда вошли пациенты с АР, основной акцент был сделан на генетических маркерах, но не на оценке риска РДР и БАР и их клинических характеристиках [19].

В связи с вышеизложенным изучение феномена семейной агрегации АР в российской популяции до сих пор является актуальной проблемой. Гипотеза настоящего исследования: АР имеют тенденцию агрегироваться в семьях, а сам факт отягощенности семейного

анамнеза расстройствами настроения связан с определенными клиническими характеристиками АР у пробанда.

Цель: оценить риск развития РДР и БАР у пробандов с отягощенным семейным анамнезом, а также проанализировать клинические характеристики расстройств у пробандов и их кровных родственников с данными заболеваниями.

УЧАСТНИКИ И МЕТОДЫ

Проведенное семейное исследование имело кросс-секционный дизайн. В нем приняли участие 36 пробандов с АР и 68 их кровных родственников, а также 23 психически здоровых пробанда и 53 их кровных родственника. Итоговый размер выборки составил 180 человек. Включение участников исследования проводилось на базе отделения трансляционной психиатрии НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева (Санкт-Петербург) в 2016–2021 гг.

Этические аспекты

Протокол научного исследования и информированное согласие были одобрены Независимым этическим комитетом при НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева (протокол № 7, № ЭК-2013). Исследование соответствовало положениям Хельсинкской декларации 1964 г., пересмотренной в 1975–2013 гг.

Ethical aspects

The research protocol and informed consent were approved by the Independent Ethics Committee at the V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology (Protocol No. 7, No. EK-2013). The study corresponded to the provisions of the Helsinki Declaration of 1964, revised in 1975–2013.

В данное исследование включались мужчины и женщины европейского происхождения в возрасте 18 лет и старше, способные понять суть научного исследования и подписать информированное согласие.

Критерии включения:

- 1) диагноз БАР (F31), ДЭ (F32) и РДР (F33) по МКБ-10 у пробандов с АР вне зависимости от стадии заболевания;
- 2) отсутствие любого из психических расстройств у здоровых пробандов группы сравнения;
- 3) наличие кровных родственников 1-й или 2-й степени родства у пробандов обеих групп;
- 4) включение обоих родителей пробандов (для объективной верификации отсутствия отягощенного семейного анамнеза);
- 5) верификация клинического диагноза в ходе полуструктурированного интервью MINI (Mini International Neuropsychiatric Interview).

В качестве родственников пробандов включались мужчины и женщины европейского происхождения от 18 лет включительно, способные понять суть научного исследования и подписать информированное согласие. Ввиду отсутствия возможности генетически верифицировать родство для его подтверждения требовалось

Таблица 1. Социально-демографические характеристики пробандов и их кровных родственников, в том числе при стратификации последних по наличию или отсутствию аффективных расстройств (АР)**Table 1** Social and demographic characteristics of probands and their relatives, including the stratification of the latters by the presence or absence of affective disorders

	Исследовательская группа/Study group (n = 104)				Группа сравнения/ Comparison group (n = 76)		p-value про- банды/ probands	p-value род- ствен- ники/ relatives
	пробанды/ probands (n = 36)	родственники/relatives (n = 68)			пробанды/ probands (n = 23)	родственни- ки/relatives (n = 56)		
		все	с АР (n = 35)	без АР (n = 33)				
Пол (жен/муж)/ Sex (female/male)	24/12 (66,7%/33,3%)	41/27 (60,3%/39,7%)	23/12 (65,7%/34,3%)	18/15 (54,5%/45,5%)	13/10 (56,5%/43,5%)	19/24 (54,7%/45,3%)	0,4	0,6
Возраст (лет)/ Age (years)	32 (11,2)	46,7 (17,2)	42,7 (17,4)	50,6 (15,9)	30,5 (6,9)	55 (6,7)	0,9	0,02
Образование (лет)/Education (years)	14,1 (1,7)	11,2 (5,7)	10,4 (3,9)	12,5 (4,2)	14,9 (2,1)	13,8 (2,9)	0,6	0,3
Рост (см)/Height (centimeters)	171,6 (7,9)	172 (9)	170,4 (7,5)	173,4 (10,5)	173,4 (11,8)	170 (9,8)	0,7	0,2
Масса тела (кг)/ Body weight (kg)	78,1 (9,4)	7,4 (11,5)	76,7 (8,8)	77,9 (13,8)	72,7 (14,2)	73,8 (11,7)	0,2	0,2
ИМТ (кг/см ²)/BMI (kg/cm ²)	26,6 (2,2)	26,1 (3,1)	26,4 (2,6)	25,9 (3,5)	23,9 (3,7)	25,6 (4,4)	0,001	0,3

Примечание: p-value полужирным — статистически значимые различия пробандов vs их родственники с АР.

Note: p-value in bold: significant difference in probands vs their relatives with AD.

обоюдное признание пробандом и родственником кровных связей.

Критерии не включения:

- 1) наличие диагноза из рубрик МКБ-10 F00–09, F20–29 и F60–99;
- 2) наличие в анамнезе пароксизмальных состояний, органических заболеваний головного мозга или тяжелых соматических заболеваний в стадии обострения.

Как пробанды, так и их кровные родственники проходили обследование по единому алгоритму. Сбор анамнестических данных осуществлялся на основе медицинской документации и информации, полученной в процессе интервью с пробандами и их родственниками. Карта исследования, разработанная авторами, включала в себя социально-демографическую информацию, данные об отягощенности семейного анамнеза различными заболеваниями, а также сведения о клиническом течении психического расстройства при его наличии (возраст манифестации, количество аффективных фаз и их продолжительность, а также наличие в анамнезе суицидальных мыслей и поведения).

Статистический анализ проводился в RStudio v1.4.1717. Для описания количественных переменных использовались арифметическая средняя и стандартное отклонение — М (σ), а также медиана и межквартильный размах — Md (IQR). Категориальные переменные описывались процентными долями с приведением абсолютных чисел — % (n). Межгрупповые сравнения были проведены при помощи непараметрических критериев. Для анализа количественных переменных использовались тест Краскела–Уоллиса и пост-хок-критерий Манна–Уитни для попарных сравнений. Критерий

χ^2 Пирсона использовался для анализа категориальных переменных. Двусторонний точный критерий Фишера применялся для анализа таблиц с малым числом наблюдений. Поправка Бонферрони применялась при проведении множественного тестирования гипотез. Бинарная логистическая регрессия с различными зависимыми и независимыми переменными применялась для определения факторов риска. В качестве критического уровня значимости (p) было выбрано значение 0,05.

Параметр семейного риска рецидива (λ_s , или FRR, familial recurrence risk) определялся как доля пар родителей и пробандов с АР среди всех пар родителей и пробандов выборки (Ks) в сравнении с распространенностью АР в общей популяции (K):

$$\lambda_s = K_s/K.$$

Для расчета FRR использовались данные R.S. Kessler и соавт. [20] о распространенности АР течение жизни: АР — 21,4%, ДЭ/РДР — 18,3%, БАР — 2,5%.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Описательная статистика

Для сравнения частоты АР среди родственников пробандов были сформированы две основные группы: исследовательская группа из 36 семей с пробандами с диагнозами ДЭ/РДР и БАР и группа сравнения из 23 семей, в которой пробанды не имели каких-либо психических расстройств. В исследовательскую группу были включены 36 семей пробандов с ДЭ/РДР (44,4%; n = 16) и БАР (55,6%; n = 20), а также их родственники как 1-й (75%; n = 51), так и 2-й степени родства (25%; n = 17). Из них 48,5% (n = 33) были здоровыми, 20,6% (n = 14)

Таблица 2. Клинические характеристики пробандов и родственников в группах сравнения
Table 2 Clinical characteristics of probands and their relatives in compared groups

Диагноз и другие показатели/Diagnosis and others variables	Группа исследования/Study group (n = 104)		Группа сравнения /Comparison group (n = 76)		Пробанды vs родственники с АР/Probands vs relatives with AD p-value
	пробанды/ probands Абс (%) /Abs (%) (n = 36)	родственники/ relatives Абс (%) /Abs (%) (n = 68)	пробанды/ probands Абс (%) /Abs (%) (n = 23)	родственники/ relatives Абс (%) /Abs (%) (n = 56)	
ДЭ + РДР/DE + RDD	16 (44,4%)	14 (40,0%)	NA	4 (7,0%)	0,7
БАР/BD	20 (55,6%)	21 (60,0%)	NA	1 (1,8%)	
Возраст манифестации, лет/Onset age, y (SD)	21,2 (8,6)	25,4 (9,2)	NA	42,8 (15,3)	0,01
Максимальная длительность депрессии, мес./Maximum duration of depression, month (SD)	9,0 (5,1)	9,3 (4,3)	NA	4,6 (4,6)	0,6
Максимальная длительность мании/гипомании, мес./Maximum duration of mania/hypomania, month (SD)	1,5 (1,1)	0,9 (0,5)	NA	0,5 NA	0,01
Количество депрессий/Number of depressions (SD)					0,3
ДЭ + РДР/DE + RDD	2,9 (1,4)	4,6 (2,1)	NA	4 (NA)	
БАР/BD	4,0 (2,7)	4,3 (2,9)	NA		
Количество маний и гипоманий/Number of mania/hypomania	2 (2,2) 3,5 (2,1)	3,4 (2,5) 3,9 (1,3)	NA NA	3 (NA)	0,6
Депрессии у женщин во время беременности и после родов/Depression during pregnancy and the postpartum period	6 (25%)	4 (11,4%)	NA	–	0,03
Суицидальные попытки/Suicidal attempts	9 (25%)	6 (17,1%)	NA	–	0,08
Суицидальные мысли/Suicidal thoughts	19 (52,7%)	23 (65,7%)	NA	1 (1,8%)	0,1

с ДЭ/РДР и 30,9% ($n = 21$) с БАР. В группу сравнения было включено 23 семьи со здоровыми пробандами. Все родственники пробандов без АР были 1-й степени родства ($n = 53$). Из них 89,8% ($n = 49$) были здоровыми, 8,2% ($n = 4$) с ДЭ/РДР и 2% ($n = 1$) с БАР.

Только у 25% ($n = 5$) пробандов с БАР не было отягощенного семейного анамнеза, в то время как доля пробандов с РДР без отягощенного семейного анамнеза составила 31,25% ($n = 5$). У 5% ($n = 3$) семей пробандов с БАР были родственники с ДЭ/РДР, а в 12,5% ($n = 2$) семей пробандов с ДЭ/РДР диагноз БАР был подтвержден у родственников. В контрольной группе в 21,7% семей ($n = 5$) пробандов без истории психических расстройств были выявлены родственники с АР.

Сравнение демографических и клинических характеристик

Как показано в табл. 1, пробанды исследовательской группы и группы сравнения не имели различий по полу, возрасту и продолжительности образования ($p > 0,05$). Родственники пробандов с АР были значительно моложе, чем родственники пробандов без АР ($p = 0,02$), но эти группы не отличались значимо по соотношению мужчин и женщин и по продолжительности образования ($p > 0,05$).

При сравнении пробандов с АР с их родственниками, имеющими диагнозы ДЭ/РДР или БАР, было обнаружено (табл. 2), что возраст манифестации основного заболевания у пробандов значительно меньше ($p = 0,01$), а продолжительность гипо-/маниакальных эпизодов у пробандов с БАР больше ($p = 0,01$).

Вместе с тем у родственников с ДЭ/РДР, но не БАР было значимо больше депрессивных эпизодов ($p = 0,04$), что можно объяснить разницей в возрасте и, возможно, более длительным течением заболевания. При этом количество гипо-/маниакальных эпизодов значимо не различалось у пробандов с БАР и их родственников ($p > 0,05$). Отдельно было выявлено, что наличие у пробандов с АР суицидальных мыслей и попыток связано с историей данных состояний у родственников ($p = 0,01$). Кроме того, в исследовательской группе у пробандов-женщин отмечалась значимо более высокая частота депрессивных состояний во время беременности и послеродовом периоде, чем у женщин с АР из подгруппы кровных родственников ($p = 0,03$).

Оценка риска развития АР среди пробандов

С использованием бинарной логистической регрессии были построены модели, в которых предиктором выступал семейный анамнез с: 1) любым АР; 2) ДЭ/РДР; 3) БАР, а исходом — наличие или отсутствие соответствующего диагноза АР у пробанда. В качестве ковариат во всех моделях выступали пол и возраст.

Все анализируемые модели продемонстрировали факт агрегации АР в семьях. Так, семейный анамнез, отягощенный любым АР, являлся значимым фактором риска наличия диагноза ДЭ/РДР или БАР у пробандов ($p = 0,001$; OR = 9; ДИ 95%; 2,6–30,8). По результатам моделей, анализирующих ДЭ/РДР и БАР по отдельности, была установлена та же тенденция: семейный анамнез, отягощенный ДЭ/РДР, оказался значимым фактором риска наличия соответствующего расстройства у пробанда ($p = 0,001$; OR = 6,3; ДИ 95%; 3,43–24,1),

Таблица 3. Семейный риск рецидива (familial recurrence risk, FRR) аффективных расстройств
Table 3 Familial recurrence risk (FRR) of affective disorders

Расстройство/Disorder	Пораженные пары родителей пробандов (Ks)/Affected pairs of proband parents (Ks)	FRR (ДИ 95%)/FRR (CI 95%)
Любое AP/Any AD	72,2%	3,4 (2,3–5,1)
ДЭ/РДР/DE/RDD	68,75%	3 (2,2–5,5)
БАР/BD	75%	23 (8–76)

для пробандов с БАР семейный анамнез,отягощенный данным расстройством, также являлся значимым фактором риска ($p = 0,001$; OR = 28,8; ДИ 95%; 5,5–94,8).

Дополнительно для каждого фенотипа пробанда был рассчитан семейный риск рецидива (familial recurrence risk, FRR). На основе данных о том, что распространенность AP среди населения составляет 21,4%, ДЭ/РДР — 18,3%, БАР — 2,5% [20], был рассчитан FRR для каждого изучаемого расстройства (табл. 3). Таким образом, у пробандов с отягощенным семейным анамнезом риск развития AP оказался выше, чем в общей популяции, что также соотносится с предыдущими результатами.

ОБСУЖДЕНИЕ

В данном семейном исследовании было сделано несколько важных наблюдений. Во-первых, семейный анамнез, отягощенный AP, является фактором риска РДР или БАР у пробандов. Во-вторых, анализ семейного риска рецидива продемонстрировал, что у пробандов с отягощенным семейным анамнезом риск AP также был выше, чем в общей популяции. В-третьих, у пробандов с AP в сравнении с их родственниками с верифицированными диагнозами ДЭ/РДР или БАР отмечался более ранний возраст манифестации основного заболевания. Кроме того, у пробандов с БАР в сравнении с их родственниками с данным диагнозом наблюдались более длительные гипо-/маниакальные эпизоды.

Показатели отягощенного семейного анамнеза в настоящем исследовании превышали оценки более ранней работы, что объясняется особенностями методологических подходов [3]. Метод «семейного анамнеза», family history, менее чувствителен, чем метод «семейного исследования», так как он не основывается на интервьюировании родственников, что может снижать выявляемость психических расстройств в семьях [5]. Важно отметить, что отсутствие одного из родителей у пробандов (вследствие неустановленного отцовства, развода, смерти и т.д.) могло препятствовать получению достоверных данных о семейном анамнезе. Со слов пробандов или других членов семей, у недоступного родственника нередко отмечались разнообразные поведенческие нарушения, которые дают возможность косвенно предположить наличие патологии в психической сфере. Подобная закономерность соотносится с данными о более высокой частоте неполных семей у пациентов с AP [15]. В связи с этим в случае отсутствия одного из биологических

родителей пробанда с AP невозможно с уверенностью утверждать отсутствие отягощенного семейного анамнеза. По этой причине мы использовали более строгие критерии включения в данное семейное исследование: для пробандов с AP (исследовательская группа) необходимо было обследовать хотя бы одного пораженного родителя или обязательно двух родителей, если они были психически здоровы, чтобы надежно подтвердить отсутствие отягощенного семейного анамнеза. Для пробандов без AP (группа сравнения) обязательным было включение обоих родителей.

Важно признать, что семейные исследования не имеют единого «золотого стандарта» относительно методов, что безусловно сказывается на результатах. В исследовании STAR*D семейный анамнез, отягощенный AP, был обнаружен у 55,6% пациентов с ДЭ/РДР [8]. Отягощенность семейного анамнеза AP в среднем значительно чаще выявлялась у больных БАР, чем у пациентов с ДЭ/РДР [1, 5]. Этот показатель составлял в разных исследованиях от 25 до 86%. Частота AP у детей больных БАР по разным оценкам находилась в диапазоне от 5 до 67%. Столь большой разброс показателей, вероятно, связан с молодым возрастом обследуемых и многими другими ограничениями исследований, что также может сказываться на расчете отношения шансов развития AP в прогностических моделях.

Более ранний возраст манифестации основного заболевания и более длительные аффективные фазы у пробандов с ДЭ/РДР и БАР в сравнении с их кровными родственниками с AP ранее были обнаружены в зарубежных исследованиях [5, 7, 8, 11]. Данный факт может косвенно указывать на прогрессирование течения РДР и БАР у потомков родственников с данными расстройствами. Однако причины данного феномена (биологические или внешнесредовые, в том числе социальные) требуют дальнейшего изучения в целях создания более совершенных скрининговых инструментов и программ для раннего вмешательства в группах высокого риска развития AP.

У настоящего исследования мы выделяем ряд ограничений. Во-первых, данное исследование имело кросс-секционный характер, что могло снизить качество ретроспективных данных об особенностях течения AP у пациентов (например, возраст манифестации, количество аффективных эпизодов, а также их продолжительность). Во-вторых, в исследование были рекрутированы пациенты, требующие лечения в стационаре, что могло способствовать искусственному увеличению процента пробандов с семейной

историей АР. В-третьих, в исследовании отдельно не анализировались пациенты с ДЭ и РДР из-за малого числа участников в каждой из этих групп. В-четвертых, российские данные о распространенности психических расстройств ввиду значительных различий с популяционными показателями других стран не использовались. В-пятых, недостаточная статистическая мощность из-за малого размера выборки в анализируемых группах могла привести к ошибке второго рода в ряде тестов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ДЭ/РДР и БАР демонстрируют явную тенденцию к семейной агрегации, что также может проявляться в клиническом течении данных расстройств. Так, у пробандов с АР и семейным отягощенным анамнезом наблюдается более ранняя манифестация основного заболевания и более длительные гипо-/маниакальные эпизоды у пробандов с БАР в сравнении с их родственниками. Данный факт может косвенно указывать на прогрессирование течения РДР и БАР у потомков родственников с данными расстройствами. Необходимы дальнейшие семейные мультицентровые исследования на российской популяции для увеличения размера выборки и анализа особенностей агрегации в семьях ДЭ/РДР и БАР по отдельности с использованием современных молекулярно-генетических методов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

- Craddock N, Sklar P. Genetics of bipolar disorder. *Lancet*. 2013;381:1654–1662. doi: [10.1016/S0140-6736\(13\)60855-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60855-7)
- Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2000;157(10):1552–1562. doi: [10.1176/appi.ajp.157.10.1552](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.10.1552)
- Мазо ГЭ, Касьянов ЕД, Николишин АЕ, Рукавишников ГВ, Шмуклер АБ, Голимбет ВЕ, Незнанов НГ, Кибитов АО. Семейная отягощенность аффективными расстройствами, гендерный фактор и клинические характеристики депрессии. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2021;121(5, вып. 2):75–83. doi: [10.17116/jnevro202112105275](https://doi.org/10.17116/jnevro202112105275)
Mazo GE, Kasyanov ED, Nikolishin AE, Rukavishnikov GV, Shmukler AB, Golimbet VE, Neznakov NG, Kibitov AO. Family history of affective disorders, the gender factor and clinical characteristics of depression. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry/Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova* 2021;121(5. issue 2):75–83. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro202112105275](https://doi.org/10.17116/jnevro202112105275).
- Касьянов ЕД, Мазо ГЭ, Кибитов АО. В поисках «наследственных» форм депрессии: клинические, генетические и биологические подходы. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2018;28(1):62–70.
Kasyanov ED, Mazo GE, Kibitov AO. In search of “hereditary” forms of depression: clinical, genetic and biological approaches. *Social and Clinical Psychiatry*. 2018;28(1):62–70. (In Russ.).
- Smoller JW, Finn CT. Family, twin, and adoption studies of bipolar disorder. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2003;123C(1):48–58. doi: [10.1002/ajmg.c.20013](https://doi.org/10.1002/ajmg.c.20013) PMID: 14601036.
- Tsuang MT, Winokur G, Crowe RR. Morbidity risks of schizophrenia and affective disorders among first degree relatives of patients with schizophrenia, mania, depression and surgical conditions. *Br J Psychiatry*. 1980;137(6):497–504. doi: [10.1192/bjp.137.6.497](https://doi.org/10.1192/bjp.137.6.497)
- Talati A, Weissman MM, Hamilton SP. Using the high-risk family design to identify biomarkers for major depression. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2013;368(1615):20120129. doi: [10.1098/rstb.2012.0129](https://doi.org/10.1098/rstb.2012.0129) PMID: 23440463; PMCID: PMC3638382.
- Nierenberg AA, Trivedi MH, Fava M, Biggs MM, Shores-Wilson K, Wisniewski SR, Balasubramani GK, Rush AJ. Family history of mood disorder and characteristics of major depressive disorder: a STAR*D (sequenced treatment alternatives to relieve depression) study. *J Psychiatr Res*. 2007;41(3–4):214–221. doi: [10.1016/j.jpsychires.2006.02.005](https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2006.02.005) Epub 2006 May 11. PMID: 16690084; PMCID: PMC5886703.
- Kendler KS, Gardner CO, Prescott CA. Clinical characteristics of major depression that predict risk of depression in relatives. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56(4):322–327. doi: [10.1001/archpsyc.56.4.322](https://doi.org/10.1001/archpsyc.56.4.322) Erratum in: *Arch Gen Psychiatry*. 2000 Jan;57(1):94–95. PMID: 10197826.
- Hawton K, Casañas I, Comabella C, Haw C, Saunders K. Risk factors for suicide in individuals with depression: a systematic review. *J Affect Disord*. 2013;147(1–3):17–28. doi: [10.1016/j.jad.2013.01.004](https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.01.004) Epub 2013 Feb 12. PMID: 23411024.
- Mrad A, Mechri A, Rouissi K, Khiari G, Gaha L. Caractéristiques cliniques des patients bipolaires type I en fonction de leurs antécédents familiaux thymiques [Clinical characteristics of bipolar I patients according to their family history of affective disorders]. *Encephale*. 2007;33(5):762–767. (In French). doi: [10.1016/j.encep.2006.12.002](https://doi.org/10.1016/j.encep.2006.12.002) PMID: 18357846.
- Coello K, Kjærstad HL, Stanislaus S, Melbye S, Faurholt-Jepsen M, Miskowiak KW, McIntyre RS, Vinberg M, Kessing LV, Munkholm K. Thirty-year cardiovascular risk score in patients with newly diagnosed bipolar disorder and their unaffected first-degree relatives. *Aust N Z J Psychiatry*. 2019;53(7):651–662. doi: [10.1177/0004867418815987](https://doi.org/10.1177/0004867418815987) Epub 2018 Dec 5. PMID: 30518229.
- Pavuluri MN, Henry DB, Nadimpalli SS, O'Connor MM, Sweeney JA. Biological risk factors in pediatric bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2006;60(9):936–941. doi: [10.1016/j.biopsych.2006.04.002](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.04.002) Epub 2006 Jun 27. PMID: 16806102.
- Vaudreuil CAH, Faraone SV, Di Salvo M, Wozniak JR, Wolkstein RA, Carrellas NW, Biederman J. The morbidity

- of subthreshold pediatric bipolar disorder: A systematic literature review and meta-analysis. *Bipolar Disord.* 2019;21(1):16–27. doi: [10.1111/bdi.12734](https://doi.org/10.1111/bdi.12734) Epub 2018 Dec 19. PMID: 30480855; PMCID: PMC6393204.
15. Srinivasan R, Pearson RM, Johnson S, Lewis G, Lewis G. Maternal perinatal depressive symptoms and offspring psychotic experiences at 18 years of age: a longitudinal study. *Lancet Psychiatry.* 2020;7(5):431–440. doi: [10.1016/S2215-0366\(20\)30132-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30132-2) PMID: 32353278; PMCID: PMC7606907.
 16. Goldstein BI, Shamseddeen W, Axelson DA, Kalas C, Monk K, Brent DA, Kupfer DJ, Birmaher B. Clinical, demographic, and familial correlates of bipolar spectrum disorders among offspring of parents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2010;49(4):388–396. PMID: 20410731; PMCID: PMC2913485.
 17. Нуллер ЮЛ, Михаленко ИИ. Аффективные психозы Л.: Медицина. 1988:264 с.
Nuller YuL, Mikhailenko IN. Affective psychoses. L.: Medicine. 1988:264 p. (In Russ.).
 18. Усов ГМ, Арсланова АВ. Наследственность и преморбидные особенности личности у пациентов, перенесших в дебюте психического заболевания психотическую манию. *Уральский медицинский журнал.* 2016;8(141):58–63.
Usov GM, Arslanova AV. Heredity and premorbid personality traits in patients who suffered psychotic mania at the onset of mental illness. *Ural Medical Journal.* 2016;8(141):58–63. (In Russ.).
 19. Каледа ВГ, Голимбет ВЕ. Ассоциация аллельного полиморфизма дофаминового рецептора DRD2 с психическими заболеваниями шизофренического спектра и аффективными расстройствами *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 1998;98(12):32–35.
Kaleda VG, Golimbet VE. Association of dopamine receptor DRD2 allelic polymorphism with schizophrenic spectrum mental diseases and affective disorders. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii imeni S.S. Korsakova.* 1998;98(12):32–35. (In Russ.).
 20. Kessler RC, Petukhova M, Sampson NA, Zaslavsky AM, Wittchen NU. Twelve-month and lifetime prevalence and lifetime morbid risk of anxiety and mood disorders in the United States. *Int J Methods Psychiatr Res.* 2012;21(3):169–184. doi: [10.1002/mpr.1359](https://doi.org/10.1002/mpr.1359)

Сведения об авторах

Евгений Дмитриевич Касьянов, младший научный сотрудник, отделение трансляционной психиатрии, ФГБУ «НМИЦ психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-4658-2195/>

i@kasyan.ru

Александр Олегович Кибитов, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, отделение трансляционной психиатрии, ФГБУ «НМИЦ психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-8771-625X>

druggen@mail.ru

Галина Элевна Мазо, доктор медицинских наук, заместитель директора по инновационному научному развитию, руководитель отделения трансляционной психиатрии, ФГБУ «НМИЦ психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7910-9129>

galina-mazo@yandex.ru

Information about the authors

Evgeny D. Kasyanov, Junior Researcher, Department of Translational Psychiatry, V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-4658-2195>

i@kasyan.ru

Alexander O. Kibitov, Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Translational Psychiatry, V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8771-625X>

druggen@mail.ru

Galina E. Mazo, Dr. of Sci. (Med.), Associate Director for Innovative Scientific Development, Head of the Department of Translational Psychiatry, V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-7910-9129>

galina-mazo@yandex.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

Дата поступления 10.03.2023
Received 10.03.2023

Дата рецензии 17.05.2023
Revised 17.05.2023

Дата принятия 20.07.2023
Accepted for publication 20.07.2023

Посттравматическое стрессовое расстройство: эволюция взглядов

Е.В. Крюков, В.К. Шамрей, А.А. Марченко, А.В. Лобачев, И.Ю. Хабаров, С.Н. Колодин

ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Автор для корреспонденции: Андрей Александрович Марченко, andrew.marchenko1995@yandex.ru

Резюме

Обоснование: среди психолого-психиатрических последствий ситуаций, связанных с угрозой для жизни, ведущее значение неизменно имеет проблема посттравматического стрессового расстройства (ПТСР). В то же время диагностические и лечебно-профилактические подходы к ее решению в течение последних десятилетий претерпели значительные изменения.

Цель обзора: на основании анализа научных трудов по проблемам ПТСР с использованием ресурсов поисковых систем выделить и проследить эволюцию взглядов на клиническую картину, патогенетические подходы к терапии этого расстройства и сформулировать перспективные направления дальнейших исследований в этой области знаний. **Материал и методы:** с использованием ресурсов поисковых систем, в том числе PubMed и eLIBRARY, по ключевым словам «посттравматическое стрессовое расстройство», «ПТСР» проведен обзор более 60 научных трудов, содержащих научно обоснованные сведения, посвященные диагностическим и лечебно-профилактическим аспектам ПТСР. **Результаты:** в настоящее время констатируется относительно слабый прогресс в области клинической диагностики, заметно отстающий от результатов исследований в области нейрофизиологии ПТСР, прежде всего молекулярной биологии оперантного обусловливания и угасания реакций страха, вследствие чего это заболевание все еще представляет собой диагностическую головоломку. **Заключение:** целесообразным является поиск более четких, не пересекающихся с другими таксономическими единицами клинических симптомов и признаков, обладающих «ПТСР-патогномоничностью». Феноменологические и сетевые подходы позволяют нивелировать ограничения политехнической категоризации, тогда как при генетических исследованиях, напротив, более перспективным выглядит отказ от методологии «случай/контроль» и переход на «привязку» детектируемых полиморфизмов к транскрипционным характеристикам. Необходима разработка эффективных методов профилактики стресс-ассоциированных расстройств у военнослужащих в целом, в том числе программ повышения стрессоустойчивости, а также отечественных мультимодальных программно-аппаратных комплексов для оптимизации лечения и профилактики ПТСР.

Ключевые слова: посттравматическое стрессовое расстройство, ПТСР, эволюция взглядов, диагностика, патогенез, биомаркеры, лечение, профилактика

Для цитирования: Крюков Е.В., Шамрей В.К., Марченко А.А., Лобачев А.В., Хабаров И.Ю., Колодин С.Н. Посттравматическое стрессовое расстройство: эволюция взглядов. *Психиатрия*. 2023;21(4):57–71. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-4-57-71>

REVIEW

UDC 616.891

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-4-57-71>

Post-Traumatic Stress Disorder: Evolution of Views

E.V. Kryukov, V.K. Shamrey, A.A. Marchenko, A.V. Lobachev, I.Yu. Khabarov, S.N. Kolodin

FSBMEI HE "S.M. Kirov Military Medical Academy" of the Ministry of Defense of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

Corresponding author: Andrey A. Marchenko, andrew.marchenko1995@yandex.ru

Summary

Background: among the psychological and psychiatric consequences of life-threatening situations, the problem of post-traumatic stress disorder (PTSD) is invariably of leading importance. At the same time, diagnostic and therapeutic approaches to solving this problem have undergone significant changes over the past decades. **The aim of review** is the analysis of scientific materials on the problems of PTSD with the use search systems, to highlight the evolution of views on the clinic, pathogenesis, approaches to the treatment of this disorder and to formulate promising directions for further research in this area. **Material and methods:** a review of more than 60 scientific papers containing scientifically based information on the diagnostic and therapeutic and preventive aspects of PTSD was conducted using the resources of search engines, including PubMed and eLibrary, for the keywords "post-traumatic stress disorder", "PTSD". **Results:** at present, relatively weak progress in the field of clinical diagnostics

is being noted, noticeably lagging behind the results of research in the field of neurophysiology of PTSD, primarily the molecular biology of operant conditioning and extinction of fear reactions, as a result of which this disease is still a diagnostic puzzle.

Conclusion: it is expedient to search for clearer, non-overlapping with other taxonomic units, clinical symptoms and signs with “PTSD pathognomonity” on the basis of phenomenological and network approaches that allow to eliminate the limitations of polythetical categorization, whereas in genetic studies, on the contrary, the rejection of the methodology looks more promising “case/control” and the transition to the “binding” of the detected polymorphisms to the transnosological characteristics. It is necessary to develop effective methods for the prevention of stress-associated disorders in military personnel, in general, including programs to increase stress resistance, as well as domestic multimodal software and hardware complexes to optimize the treatment and prevention of PTSD.

Keywords: post-traumatic stress disorder, PTSD, evolution of views, diagnosis, pathogenesis, biomarkers, treatment, prevention

For citation: Kryukov E.V., Shamrey V.K., Marchenko A.A., Lobachev A.V., Khabarov I.Yu., Kolodin S.N. Post-Traumatic Stress Disorder: Evolution of Views. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2023;21(4):57–71. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-4-57-71>

ВВЕДЕНИЕ

«Травматические переживания действительно оставляют следы, будь то в больших масштабах (в нашей истории и культуре) или рядом с домом, в наших семьях. Они также оставляют следы в нашем разуме и эмоциях, в нашей способности к радости и близости и даже в нашей биологии и иммунной системе», — пишет в своем бестселлере о травме B. van der Kolk [1], и это вряд ли можно оспорить. При этом в центре психолого-психиатрических последствий травматических ситуаций на протяжении последних десятилетий неизменно находится проблема ПТСР.

В историческом плане развития учения о ПТСР условно можно выделить два основных периода: до 1980 г. и последующий («современный») период.

В ранних публикациях клиническая симптоматика, типичная для ПТСР, обозначалась широким спектром различных названий: «железнодорожный синдром спинного мозга», «травматический невроз», «солдатское сердце», «операционная» или «боевая усталость», «сердечно-сосудистый невроз», «невроз боя», «синдром напряжения», «военный невроз», «травматические неврозы войны», «невроз испуга», «психогенные реакции военного времени», «неврастенический психоз», «реактивный психоз», «посттравматическое реактивное состояние» и др. [2, 3]. В совокупности это не позволяло разработать единый подход к выделению постстрессовых расстройств, включая ПТСР, в качестве самостоятельных диагностических категорий, несмотря на детальные описания характерной для них симптоматики различными учеными.

Еще В.М. Бехтерев в своем классическом труде «Война и психозы» [4] дал подробное описание ключевых особенностей острых реакций на стресс, «...развивающихся под влиянием травм и морального шока», и подчеркивал его специфический характер: «...Мы знаем затем особый психоз, развивающийся остро и сопровождающийся развитием галлюцинаторной спутанности и дезориентировки в окружающем. Этот психоз развивается обычно на почве физического истощения и, между прочим, в тяжелых условиях походной жизни...» Не менее детально В.М. Бехтерев приводил и феноменологию основных клинических проявлений, типичных для ПТСР в их современной интерпретации:

- кошмарные сновидения («...переживают военные события в виде кошмаров, просыпаясь в испуге с приступом сердцебиения, под влиянием крайне живых и угнетающих сновидений военного характера»);
- флешбэки (когда «больные... впадают время от времени и притом иногда совершенно неожиданно в состояние так называемого транса, в котором, переживая военные события, начинают отдавать приказания своим подчиненным, как будто находясь на поле военных действий; в отдельных случаях наиболее запечатлевшиеся события военного времени впоследствии переживаются даже в форме галлюцинаций»);
- навязчивые воспоминания, гипертрофированный стартл-рефлекс и раздражительность («...проявляют аффект испуга при малейшем поводе и даже безо всякого повода», «...у некоторых из больных такого рода обнаруживается крайне резкая болезненная впечатлительность, особенно к слуховым раздражителям и поразительная аффективность»).

Вместе с тем, сообразно распространенным в тот период воззрениям, ученый заключает: «...Мы должны сказать, что война вообще не создает новых психозов, но депрессивный характер нервно-психической сферы с беспокойными, иногда кошмарными сновидениями из пережитых событий военного времени с ярко выраженным бредом военного содержания, с повышенной впечатлительностью к внешним впечатлениям, особенно ассоциативно связанным с войной, иногда временами с помрачениями и навязчивыми страхами, нередко вытекающими из обстановки военных событий, составляет характеристическую особенность некоторых острых нервно-психических состояний как последствие тяжелых моральных и физических условий военного времени».

Такая точка зрения доминировала в мировой психиатрии вплоть до середины 1970-х гг., когда в США актуализировалась проблема дезадаптивного поведения комбатантов. Обобщающее исследование психологической адаптации вьетнамских ветеранов провел P.S. Bourne, который впервые использовал термин ПТСР в работе «Мужчины, стресс и Вьетнам» в 1970 г. Позже, продолжая эти исследования, C.F. Figley (1978) описал

«поствьетнамский синдром», обращая внимание на выраженную специфику психических нарушений у участников боевых действий, а также на то, что их болезненные переживания подчас не исчезают со временем и, становясь все более отчетливыми, проявляются внезапно (на фоне внешнего благополучия) [3, 5].

Таким образом, назрела объективная необходимость выработки унифицированного клинико-диагностического подхода к тем психическим расстройствам, которые, во-первых, обнаруживали общие черты у людей, пострадавших в различного рода катастрофах, а во-вторых, не соответствовали общепринятым (на то время) в нозологической систематике диагностическим критериям выделявшихся таксономических единиц и, в-третьих, в ряде стран (преимущественно в США) стали приобретать характер не только медико-психологической, но и социальной проблемы. Не менее важным представлялось установить общие закономерности их патогенеза и перспективные подходы к лечению.

Цель обзора: на основании анализа научных трудов по проблемам ПТСР с использованием ресурсов поисковых систем проследить эволюцию клинических и патогенетических концепций, подходов к терапии этого расстройства и сформулировать перспективные направления дальнейших исследований.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В базах MEDLINE/PubMed, Scopus, Web of Science, РИНЦ и других источниках выполнен поиск публикаций по ключевым словам «посттравматическое стрессовое расстройство», «эволюция», «диагностические критерии», «феноменология», «концептуальная модель», «патогенез», «лечение» (“post-traumatic stress disorder”, “evolution”, “diagnostic criteria”, “phenomenology”, “conceptual model”, “pathogenesis”, “treatment”). В качестве предмета поиска были выбраны заглавие публикации, аннотация и ключевые слова, поиск осуществлялся с учетом морфологии. Включение публикаций в анализ осуществлялось с использованием сортировочного фильтра по релевантности, не исключался анализ обзорных исследований.

ДИНАМИКА ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О ДИАГНОСТИЧЕСКИХ КРИТЕРИЯХ ПТСР

Важным концептуальным шагом, обобщающим все многообразие клинико-психологических аспектов реагирования на катастрофы, стало выделение в третьей ревизии диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам США (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders — DSM-III) особой диагностической единицы — «посттравматического стрессового расстройства». Основные его диагностические критерии разработали М.Д. Horowitz и соавт. [6, 7]. С учетом этих критериев в классификации DSM-III были сформированы четыре признака, необходимые для постановки диагноза ПТСР. Первый

из них включал этиологический фактор (в данном случае стрессовое воздействие, которое почти у каждого человека вызывает сильный дистресс), второй подразумевал проявления повторного переживания травмы, третий обозначал эмоциональную отстраненность («бесчувственность») и, наконец, четвертый указывал на симптомы повышенной возбудимости. В новой редакции этой классификации — DSM-III-R (1987 г.) количество необходимых для диагностики симптомов увеличилось с четырех до семи.

В DSM-IV (1994 г.) впервые было введено диагностическое понятие «острое стрессовое расстройство» (ОСР), что объяснялось необходимостью описания острых стрессовых реакций у лиц, подвергшихся чрезвычайной психической травме с последующим развитием ПТСР. Тем самым подразумевалось, что ОСР — лишь начальная стадия ПТСР. Одновременно были выделены и типы течения ПТСР — острое (менее 3 месяцев), хроническое (более 3 месяцев) и ПТСР с отсроченным началом заболевания (по меньшей мере через 6 месяцев после стрессового воздействия). Таким образом, все обусловленные стрессом расстройства разделялись в соответствии с данной классификацией на три основных варианта (этапа): ОСР, острое ПТСР и хроническое ПТСР. При этом констатация ОСР проводилась в большинстве исследований ретроспективно, на основе анализа анамнестических данных.

С выделением диагноза ОСР разработчики DSM-IV были вынуждены ввести в критерий А, помимо факта наличия психотравмирующего события, реакцию индивида на это событие в виде переживания ужаса и беспомощности. Соответственно, критерий субъективного восприятия события как значимой для личности угрозы стал обязательным для диагностики расстройства. Это ограничивало группу пострадавших в результате какого-либо происшествия теми индивидами, у которых это событие вызвало «душевное потрясение».

В свою очередь, описание ПТСР в DSM-IV-R (2000 г.) содержало лишь незначительные стилистические поправки, тогда как в DSM-5 была осуществлена определенная перегруппировка кластеров симптомов (В — навязчивое воспроизведение травматического события; С — избегание травматического события; D — негативные последствия для когнитивной сферы и настроения; E — повышенное возбуждение и реактивность) и добавлены новые симптомы. В критерий D включено стойкое и неадекватное обвинение себя и других, а также пониженное настроение, а в критерий E — неосторожное и разрушительное поведение. Помимо этого, появился новый подтип ПТСР со своими диагностическими критериями — диссоциативный. Также были уточнены критерии подтипа с отсроченным началом, предполагающие, что симптоматика не просто появляется спустя шесть месяцев (или позже) после психической травмы (как в DSM-IV-R), но к этому времени должно наблюдаться полное соответствие

диагностическим критериям, тогда как парциальное соответствие может отмечаться и в более раннем периоде.

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) ПТСР определяется как расстройство, которое развивается после воздействия экстремального угрожающего или ужасающего события и характеризуется тремя «стержневыми» проявлениями: повторным переживанием травматического события в настоящем времени, избеганием мыслей и воспоминаний о событии и состоянием субъективного ощущения сохраняющейся угрозы.

В МКБ-11 предпринята попытка максимально привести диагностические критерии ПТСР в соответствии с таковыми в DSM-5. Например, в обеих классификациях были сохранены указания на высокую частоту выздоровления (около 50%) в течение 3 месяцев после начала заболевания. Вероятно, это сделано с целью оставления «окна возможностей» для последующей депатологизации этого расстройства по аналогии с острой стрессовой реакцией в МКБ-11. Одновременно упразднена облигатность латентного периода перед появлением симптоматики.

Следует отметить, что последнее обстоятельство при использовании МКБ-11 потенциально будет способствовать затруднениям при прогностической сортировке пораженных на передовых этапах медицинской эвакуации из-за проблем с дифференцировкой между острой стрессовой реакцией (ОСР) и ПТСР, что осложнит определение эвакуационного предназначения военнослужащего. Кроме того, при решении вопросов военно-врачебной экспертизы сжатые сроки освидетельствования, ограниченные 1–2 неделями, нередко будут препятствовать постановке диагноза ПТСР вследствие недостаточной для исключения ОСР длительности наблюдения за больным.

Вместе с тем в этих классификациях сохранились и заметные различия. Так, в МКБ-11 игнорируется значение диссоциативных симптомов как маркеров специфического подтипа ПТСР. Они включены в перечень факультативных клинических признаков наряду с дисфорией, соматическими жалобами и иными симптомами. И, напротив, подчеркивается роль таких проявлений, как проблемы в регуляции аффекта, сниженная самооценка, нарушения аффилиации, т.е. симптомов, составляющих основу для выделения в отдельную таксономическую единицу так называемого «осложненного ПТСР». Неудивительно в связи с этим, что диагнозы ПТСР, устанавливавшиеся в одной и той же выборке, но по разным диагностическим критериям (МКБ-11 и DSM-5), совпадают менее чем в 50% случаев [8, 9].

В значительной степени это связано с расширительной трактовкой понятия травматической ситуации. Изначально под психотравмирующими событиями подразумевались исключительно жизнеопасные инциденты, преимущественно из военного опыта (смерть, тяжелые ранения, издевательства и пытки, перенесенные в плену или в концентрационном лагере). Позже

многие исследователи стали относить к ним и криминальные нападения, и дорожно-транспортные происшествия, и психологическое насилие в семье, и диагноз тяжелого заболевания, и переживания при иммиграции, и даже панические приступы, а также несчастные случаи на производстве и спонтанные или спровоцированные аборты и т.д. Требование «экстремальности» такого события все больше игнорировалось, а в основу трактовки ставились особенности восприятия пострадавшего, т.е. «считает ли он сам этот опыт травматическим» [10].

Расширительная трактовка критерия А способствовала и затруднениям при попытках сформировать единое мнение о клинической типологии этого расстройства. Так, одни авторы описывают тревожно-дисфорический, апатический и соматоформный варианты заболевания [2], другие ограничиваются только тревожно-эксплозивным, диссоциативным и апатическим типами [11], третьи предлагают выделять еще и депрессивный и даже психотический варианты ПТСР [12, 13]. Например, в работе [2] анализировалась смешанная группа больных, включавшая в себя по характеру травматического события микст посттравматических и адаптационных расстройств (F43.1 и F43.2), а по клиническим проявлениям — панические приступы.

Существенное значение для формирования выборок имеют и особенности боевых действий, при которых предполагается или не предполагается использование оружия массового поражения или наличие сходных факторов. Такого рода опасения, как правило, лежат в основе таких нарушений, как синдром «оранж» [14] или «радиационное психосоматическое заболевание» [15, 16]. Подобные феномены, на наш взгляд, являются типичными примерами классических постстрессовых соматоформных расстройств, составляющих отдельную категорию вне рамок ПТСР. Кроме того, играют значительную роль и гендерно-возрастные особенности обследованных, вследствие которых актуальность соматоформной симптоматики может быть существенно ниже в ряде случаев, в частности у молодых лиц. В отношении психотического варианта ПТСР, представляющего, по нашему мнению, одну из форм диссоциативных расстройств, вероятно, следует продолжить изучение феноменологии заболевания, поскольку данные явления могут представлять собой как неотъемлемую часть ПТСР, так и особую форму диссоциативных синдромов. Не исключается в этих случаях сопутствующая патология (например, злоупотребление психоактивными веществами или депрессивное расстройство с психотическими чертами) или первичное психотическое расстройство (в частности, шизофрения) [17].

Таким образом, можно констатировать, что, несмотря на многочисленные исследования (например, только проблематике боевого стресса и его последствий в русскоязычном сегменте за период 2005–2017 гг. было посвящено более 1000 научных работ [18]), в клиническом плане ПТСР все еще представляет собой «диагностическую головоломку» [19]. Этот факт

усугубляется еще и теоретическими выкладками, свидетельствующими о том, что при использовании действующих диагностических критериев DSM-5 можно выделить 636 120 клинических вариантов этого заболевания [20].

Как следствие, при анализе исследований по эпидемиологии данного заболевания наблюдаются поразительные различия в ее оценках даже в сходных выборках. Например, в национальном исследовании ветеранов Вьетнама полное соответствие с критериями ПТСР констатируется у 30,9%, частичное соответствие — у 22,5%, в общей сложности — у 53,4% [21]. Между тем результаты анализа опыта последующих войн (например, операций «Несокрушимая свобода» (OEF), «Свобода Ирака» (OIF) и др.) менее категоричны: разброс показателей заболеваемости ПТСР в разных исследованиях варьировался от 1,4 до 60% [22]. С другой стороны, заболеваемость ПТСР среди лиц, находившихся в зоне боевых действий (16%), лишь незначительно отличается от таковой среди некомбатантов (11%) [23]. Более того, по данным отдельных работ, в 59% случаев ПТСР убедительных свидетельств воздействия психической травмы вообще выявить не удалось [24].

В этой связи особое внимание уделяется развитию теоретических моделей формирования ПТСР.

КОНЦЕПТУАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ ПТСР И РАЗВИТИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О ЕГО ПАТОГЕНЕЗЕ

Первые психологические концептуальные модели заболевания, предлагавшиеся для объяснения этого заболевания, были нацелены на преодоление механистического монокаузализма [25]. В частности, взгляды М.Ж. Horowitz (1974, 1987) проистекали из психодинамических представлений о травматическом стрессовом событии как несущем абсолютно новую информацию, интеграция которого индивидом в предыдущий жизненный опыт происходит по схеме «травматический стресс — отрицание — повторное переживание — усвоение». В рамках этого направления патогенетические механизмы ПТСР рассматривались как результат взаимодействия психологических механизмов «вытеснения» и «повторного переживания» [26].

Последующие концепции ПТСР формировались преимущественно в русле когнитивно-поведенческих моделей, которые хотя и признавали роль обусловленности страхом в этиологии ПТСР, но также уделяли значительное внимание организации памяти [27]. Например, в теории двойного представления постулировалось, что в результате повышенного возбуждения во время травмы воспоминания о ней кодируются преимущественно в сенсорных модальностях с фрагментированной и неорганизованной последовательностью, тем самым уменьшая вероятность адекватного встраивания этих воспоминаний в систему «автобиографической памяти» [28].

Существенное внимание в когнитивных моделях также уделялось субъективным оценкам травмы. Например, согласно теории эмоциональной обработки чрезмерно негативные реакции, как правило, преувеличивают чувство угрозы у человека, тем самым поддерживая посттравматическое расстройство и приводя к избыточному избеганию потенциальных угроз, что нарушает эмоциональную обработку воспоминаний о травмах и контекстуальное угасание реакций на них [29].

В большинстве когнитивных моделей ПТСР подразумевается также сдвиг внимания в сторону постоянного поиска угроз, в связи с чем у пациентов возникают проблемы с дистанцированием от угрозы, торможением реакций и ориентировки [30], а возникающее в результате феноменов интрузии физиологическое возбуждение может способствовать дефициту когнитивных функций — внимания, исполнительного контроля и рабочей памяти [31].

Анализ этих концепций показал, что для их практического применения требуется более ясное теоретическое понимание механизмов взаимосвязи травмы, памяти и симптомов ПТСР [26], в связи с чем формирование новых концепций происходило преимущественно параллельно с выделением различных биомаркеров этого расстройства на нейрофизиологической платформе.

Большинство таких теорий основывается на понимании процессов, связанных с физиологией реакции страха. С этих позиций утверждается, что происходящий во время психической травмы выброс нейромедиаторов и гормонов стресса приводит к формированию мгновенной ассоциативной связи между сигналами, присутствующими во время травмы, и реакциями страха. При этом ассоциативные сигналы, выполняющие функцию предсказания возможной угрозы, провоцируют повторные переживания страха, а для исчезновения патологических реакций требуется обучение контекстуально обусловленному угасанию [32].

Современные данные нейровизуализационных исследований свидетельствуют об очаговой атрофии серого вещества, фракционной анизотропии, а также изменении нейронной активности и функциональной коннективности нейросетей головного мозга при ПТСР. Так, наиболее часто структурные нарушения отмечаются в передней поясной извилине, префронтальной коре, гиппокампе, миндалине и островковой коре [33]. Эти результаты подтверждают гипотезу о важности нарушения формирования реакции страха и ответа на угрозу в развитии ПТСР [34].

В свою очередь, данные функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) свидетельствуют о нарушении взаимосвязи трех основных нейросетей головного мозга, структурами которых в том числе являются вышеописанные анатомические области головного мозга [35]. Предполагается, что сниженная функциональная коннективность в сети пассивного режима работы мозга отражает симптомы интрузии,

репереживания, диссоциацию и избегающее поведение, а в центральной исполнительной сети — симптомы, связанные с когнитивными нарушениями. При этом причиной их дестабилизации предположительно служит гиперактивация нейросети выявления значимости (salience network), что отражает повышенную возбудимость и усиление стартовой реакции («бей или беги»). В то же время снижается коннективность между этими тремя сетями, что может служить причиной ухудшения переключения между «пассивными» (не связанными с выполнением задач) и «активными» (связанными с выполнением задач) нейросетями, за что отвечает салиентная сеть. В рамках методологии нейровизуализации один из авторов считает обоснованным характеризовать ПТСР как нарушение равновесия между функциональными нейросетями мозга, сбой в работе отдельных нейросетей и нарушение работы структур мозга, включенных или тесно взаимодействующих с этими нейросетями [33].

Одна из наиболее проработанных нейробиологических моделей рассматривает в качестве центрального звена патогенеза ПТСР активность миндалины, которая имеет связи с 90% областей коры головного мозга и многочисленными подкорковыми областями [36]. Предполагается, что гиперактивность миндалины модулирует активность различных взаимосвязанных областей мозга и тем самым способствует развитию симптомов ПТСР. В частности, утверждается, что миндалина, которая обрабатывает возбуждение, возникающее в период психической травмы, также создает ассоциативные связи на основе долгосрочного потенцирования (LTP) согласно классическим принципам теории познания. Эти ассоциации реактивируются с помощью распределенных стимульных репрезентаций, поскольку обширные связи миндалины с периринальной корой (*perirhinal cortex*, PRC) позволяют первой вносить специализированные включения, в том числе и патологические, в распределенные репрезентации. Более того, через проекции на ствол мозга миндалина также перезапускает и гиперактивацию/чрезмерное возбуждение.

Миндалина также играет решающую роль в усилении реакции страха: сеть, лежащая в основе гипертрофированных реакций на испуг, включает в себя именно миндалину и ее проекции на ствол мозга, гиперактивность которых и обуславливает усиление стартл-рефлекса, а также участвует в нарушении сна при ПТСР посредством модуляции компонентов сетей бодрствования и сна. Специфическая для психической травмы гиперактивность миндалины при ПТСР, вероятно, способствует и улучшению обработки визуального восприятия, а также специализации и расширению представлений в зрительной коре связанных с травмой стимулов, что обуславливает такие симптомы ПТСР, как повышенная бдительность и визуальные симптомы интрузии. Более того, гиперактивность миндалины приводит и к снижению активности ростральной передней поясной коры, непосредственно участвующей

в обеспечении мотивационных и эмоциональных процессов, и медиальной орбитофронтальной коры, играющей определяющую роль в тормозном контроле, включая сдерживание импульсов гнева. В первом случае это способствует развитию таких симптомов ПТСР, как снижение интереса и мотивации, отстраненность, психическая анестезия. Во втором — такое влияние миндалины обуславливает симптомы раздражительности, агрессии и безрассудства при ПТСР, но также участвует и в формировании прочих форм саморазрушающего поведения: сексуальных эксцессов, рискованного вождения, злоупотребления психоактивными веществами и т.п.

Формирование патологических реакций страха обеспечивается также участием островковой коры, тесно связанной со структурами, отвечающими за три компонента реакции страха: субъективные чувства, избегающее поведение и физиологическое возбуждение. Так, островковая кора участвует в обработке проекций физического состояния и может генерировать ожидание телесных повреждений. Проекция островка через кортикоспинальный тракт в спинной мозг способствуют генерации моторных реакций, например бегства. Связи островка с дорсальной АСС (dACC) и цингулярной моторной областью (СМА) модулируют продуцируемые ими сложные формы поведения, усиливая избегание и соответствующие мимические реакции. В целом, островковая кора рассматривается как центральное звено сети, опосредующей постоянное переживание чувства страха при ПТСР.

В рамках изучения биохимических аспектов патогенеза ПТСР норадренергическая дисрегуляция считается ключевой для развития навязчивого повторного переживания воспоминаний о травмах, что подтверждается, например, эффективностью празозина (ингибитора норадренергических рецепторов) в отношении подавления ночных кошмаров и ряда иных симптомов интрузии. Особый интерес представляют и результаты изучения глюкокортикоидной системы, согласно которым ПТСР обычно ассоциируется с более низким уровнем кортизола. Более того, низкие уровни кортизола вскоре после травмы предсказывают большую последующую тяжесть ПТСР, что трактуется с позиций связывания кортизола с глюкокортикоидными рецепторами в петле отрицательной обратной связи: снижение уровня кортизола при ПТСР приводит к повышенной активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) оси и в итоге — к чрезмерной консолидации травматических воспоминаний [19]. Вместе с тем представления о роли этой оси в генезе ПТСР остаются неоднозначными из-за наблюдаемых в результатах исследований очевидных противоречий, и полное понимание характера нарушений регуляции оси ГГН в связи с ПТСР оценивается «как неустановленное» [37].

В последнее время также активно исследуются механизмы воспаления в генезе ПТСР. Так, установлены изменения иммунной системы, включая повышенные

уровни провоспалительных цитокинов, С-реактивного белка (C-reactive protein, CRP) и фактора некроза опухоли (tumor necrosis factor alpha, TNF- α) при ПТСР [38]. Примечательно, что цитокины оказывают выраженное влияние на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось (ГГН), которая тесно связана с ПТСР, при этом уровень С-реактивного белка в предбоевом периоде определял риск развития этого расстройства, позволяя предположить, что воспаление может быть предрасполагающим фактором для ПТСР [39].

Двухфакторная биохимическая концепция развития ПТСР, или модель «двойного удара», предполагает, что в результате интенсивной глутаматергической передачи, вызванной травматическим событием, при наличии претравматических нейроиммунных нарушений повышается синтез белка межклеточной адгезии ICAM-5 (intercellular adhesion molecule-5, telencephalin, TLN). Это еще больше усиливает глутаматергическую передачу и таким образом приводит к состоянию нейронной сети с гиперкоррелированными межнейронными связями, характерными для ПТСР, а именно такая «замкнутая» сеть лежит в основе симптомов интрузии, поддерживая симптоматику тревоги и избегания [40].

Не менее активно проводятся и исследования генетических факторов в патогенезе ПТСР, поскольку считается, что на их долю приходится 30–72% уязвимости к развитию этой патологии [41]. Показано, в частности, что с ПТСР связано более 50 вариантов генов, преимущественно участвующих в функционировании оси ГГН, норадренергической, дофаминергической и серотонинергической систем, а также нейротрофинов. Однако эти исследования отличаются низкой воспроизводимостью результатов, что указывает на полигенный профиль риска, который, в частности, существенно перекрывается с риском развития шизофрении [42].

Еще более размытыми выглядят результаты эпигенетических исследований, в рамках которых выделено 973 дифференциально экспрессирующихся гена, из которых у 358 регуляция повышена, а у 615 — понижена. Наибольшую значимость имели гены, связанные с сигнальными путями MAPK (mitogen-activated protein kinase, митоген-активируемая протеинкиназа — группа мультифункциональных внутриклеточных сигнальных путей, контролирующих транскрипцию генов, метаболизм, пролиферацию, подвижность клеток, апоптоз и др.), Ras (Retrovirus Associated DNA Sequences, G-белки или малые ГТФазы — мембраносвязанные белки, являющиеся первыми членами каскада киназ, приводящих к активации сигнальных путей и транскрипции генов, регулирующих дифференцировку и пролиферацию клетки) и ErbB (гомолог В вирусного онкогена эритробластной лейкемии птиц — синоним рецептора эпидермального фактора роста EGFR, являющегося одним из трансмембранных рецепторов, внутриклеточная часть которых обладает тирозинкиназной активностью) [43]. Следует, впрочем, указать, что такие работы, как правило, основываются на результатах анализа

периферической крови, который может не отражать центральные механизмы, происходящие в нейронных цепях, что в совокупности с вышеуказанными сложностями в определении патогномичных однонуклеотидных полиморфизмов затрудняет трансляцию этих сведений в клиническую практику.

В целом можно констатировать, что из выявленных к настоящему времени в ходе патогенетических исследований 343 биомаркеров ПСТР только 28 позволяют отслеживать конкретный фенотип, однако из-за частых случаев коморбидности и широкого перекрытия с другими психическими расстройствами они имеют мало шансов на использование в качестве диагностических стандартов [44]. Причиной этого, как считает профессор R. Yehuda [45], являются методологические недостатки и незавершенность современной классификационной схемы, чрезмерно широкие рубрики и/или несовершенные диагностические критерии, а также возможные дефекты концептуальных обоснований. В частности, ПТСР может представлять собой не аномальную реакцию на экстремальный стрессор, а, скорее, фенотипическую неспособность к реституции после «нормальных» эффектов травматического воздействия. Попытки решения данной проблемы (например, на базе феноменологических или сетевых подходов), позволяющие разграничивать облигатные и факультативные симптомы и определять характер связей между ними, пока еще единичны, несмотря на их бесспорную перспективность.

В частности, в рамках феноменологических исследований показано, что первичные отношения переживаний при травме являются чисто оперативными, когда индивид не играет активной роли [46]. Косвенные отношения представляют собой последовательные реакции, не относящиеся ни к полностью оперативным, ни к полностью сознательным (волевым). Они тесно связаны с симптомами из кластера «негативные изменения в познании и настроении». В рамках компенсаторных отношений при психической травме выделены два типа: произвольные (эмоциональное оцепенение в форме частичной амнезии, часто подкрепляющееся употреблением психоактивных веществ) и непроизвольные (сознательные формы избегания столкновения со стимулами, напоминающими о травме). При этом установлено, что утрата ощущения нахождения в безопасном мире представляет собой изменение фундаментальной структуры сознания человека, которая связана с травмой не причинно-следственной связью, а отношением импlications из-за нарушения структуры человеческого опыта «ожидание—исполнение». Более того, это следствие можно охарактеризовать как диахроническое, поскольку изменение равносильно потере возможности определения будущего. Также были показаны феноменологические особенности «психической анестезии» при ПТСР, не тождественной исключительно утрате эмпатии. Напротив, человек, переживший травму, может быть даже более чувствительным и проницательным в отношении настроений

или намерений другого субъекта, однако испытывать при этом выраженное чувство отчужденности от окружающих, что указывает на отличие нейрофизиологических коррелятов данного феномена от таковых у сходных переживаний при иных заболеваниях.

Результаты феноменологических исследований особенностей биографической памяти при ПТСР свидетельствуют об отсутствии различий между лицами с ПТСР и без него в отношении реальных и смоделированных воспоминаний. Это расценивается как свидетельство в пользу представлений об участии базовых механизмов памяти в генезе этого расстройства (согласно которым элементы воспоминаний в той или иной степени присущи всем автобиографическим воспоминаниям), нежели к объяснению навязчивых воспоминаний с помощью специальных механизмов нарушения памяти, предполагающих, что травматические воспоминания переживаются как фрагментированные/бессвязные [47]. Однако были зафиксированы различия в показателях осознанности и избегания: у лиц с ПТСР первые были ниже, а вторые — выше, что представляет дополнительные доказательства потенциальной клинической полезности вмешательств, основанных на «терапии осознанием».

В рамках сетевых подходов с использованием графической гауссовой модели, направленных ациклических графов и т.п. методов считается [48] что психопатология не является результатом лежащих в основе скрытых переменных, а, скорее, представляет собой совокупность симптомов, связанных в динамических и причинно-следственных отношениях, взаимодействующих и, возможно, усиливающих друг друга. В отношении ПТСР сетевой анализ показал, что наиболее сильные связи обнаруживаются между такими признаками, как интрузивные воспоминания о травме, физиологические реакции и психологический дистресс при них (кластер симптомов репереживания). При этом выявлены три дополнительных ребра связности, также включающих узлы симптомов репереживания: физиологические реакции при ревоспоминаниях о травме — чувство отчужденности; флешбэки — избегание мыслей о травме; физиологические реакции при ревоспоминаниях о травме — гипертрофированный стартл-рефлекс.

Эти данные, в отличие от приведенных выше феноменологических построений, хорошо согласуются с доминирующими в настоящее время концепциями формирования ПТСР (теориями реакции на стресс Горовица, двойного представления Бревина и когнитивной моделью Элерса и Кларка). Согласно этим представлениям, симптомы репереживания возникают, когда травматические воспоминания диссоциируются и хранятся не в виде обычных автобиографических воспоминаний в «вербально доступной памяти», а в параллельно работающей, но сепаратной мнестической системе «ситуативно доступной памяти», основанной на образах, что приводит к неконтролируемым «вторжениям» и неадаптивным психологическим и физиологическим

реакциям. Более того, с помощью сетевого анализа показана важность искаженных представлений об угрозе, способствующих как возникновению, так и поддержанию симптомов ПТСР и когнитивных нарушений. При этом установлено, что функционально-контекстуальная модель [49, 50], лежащая в основе терапии принятия и ответственности, лучше объясняет связи между клиническими проявлениями и факторами риска и устойчивости, нежели когнитивная модель Бека и Эмери, составляющая ядро когнитивно-процессуальной терапии, согласно которой именно неадаптивные посттравматические когниции (т.е. ассимилированные и сверхаккомодированные убеждения) приводят к сохранению дезадаптивных мыслей и паттернов поведения и лишь потом перерастают в собственно заболевание.

ЭВОЛЮЦИЯ ПОДХОДОВ К ЛЕЧЕНИЮ ПТСР

Если детальное клиническое изучение ПТСР, как указывалось выше, началось только в 80-х гг. прошлого века, то накопление опыта лечения постстрессовых расстройств осуществлялось, по имеющимся публикациям, уже в Первую мировую войну. При этом, по свидетельству М.С. Глекеля [51], методы лечения «военных неврозов» в иностранных армиях были «...обычные, главным образом психотерапевтические и физиотерапевтические. В начале лечения во всех случаях... стремились достичь покоя постельным режимом. Той же цели служили теплые ванны, применялись снотворные (хлоралгидрат, веронал, паральдегид, бромиды)». После исчезновения острых клинических проявлений больные обычно привлекались к физическим упражнениям и трудотерапии.

Отечественные специалисты также отмечали, что из успокаивающих средств в подобных случаях «...могут быть использованы бромистые препараты, валериана», а в отдельных случаях — даже с дополнительным использованием «...небольших количеств настойки опия». Рекомендовались «некоторые органопрепараты»: антииреоидин, инсулин в небольших дозах, а также тепловлажные обертывания и ванны; из тонизирующих средств — препараты стрихнина внутрь или под кожу, циркулярные души или души Шарко и т.п. Из психотерапевтических методов предпочтение отдавалось методам убеждения (рациональная психотерапия по Дюбуа) «...с настоятельным требованием, чтобы больной усилием воли преодолел имеющееся расстройство», внушение в бодрствующем состоянии, прямое или косвенное, иногда в сочетании с «врачебной гимнастикой». При косвенном внушении рекомендовалась электротерапия, однако подчеркивалось, что электризация сильными токами по Кауфману и Кереру, довольно широко применявшаяся в Германии и во Франции как способ «лечения внезапным нападением врасплох», является недопустимой. В отношении же психоанализа отмечалось, что он «совершенно

непригоден в отношении военных психоневрозов», поскольку «ущемленный аффект военного невротика всегда очевиден и не требует анализа... а самый метод лечения отнимает у врача много времени без уверенности в том, что это время не потратится зря» [52].

Напротив, в зарубежных армиях подходы к лечению опирались на индивидуальную психотерапию с психодинамических позиций при ведущей роли «молчаливого врача», с анализом сновидений и обсуждением «переноса и силы Эго» [53]. Определенным нововведением было включение психообразования с разъяснениями защитной роли страха в военное время для дезактуализации «моральной трусости» в сознании пациентов.

С началом Второй мировой войны основными формами терапии являлись использование седативных средств, обеспечение отдыха, внутривенное введение барбитуратов (в том числе пентотала натрия) для содействия психическому катарсису и восстановлению в памяти подавленного травматического опыта (так называемый «наркосинтез»), а также использование лекарств, действующих непосредственно на вегетативную нервную систему [54]. Довольно широко стал использоваться гипноз с целью максимально быстрого достижения эффекта. По итогам опыта этой войны были сформированы представления о десенсибилизации и других предшественниках экспозиционной терапии *in vivo*, преимущественно с использованием аудио- и видеостимуляции, хотя это и не исключало использования гипноза и техник отреагирования (абреакции) [55].

Включение ПТСР в качестве официального диагноза в DSM-III положило начало современному этапу лечения ПТСР. Использование психодинамических подходов продолжалось, однако контролируемых клинических исследований, доказывающих их эффективность, практически не проводилось. В то же время когнитивно-поведенческая терапия быстро стала одним из приоритетных методов лечения ПТСР первой линии с доказанной в рамках многочисленных исследований эффективностью. Одной из первых специальных техник стал стресс-инокулятивный тренинг [56], первоначально предложенный для терапии жертв изнасилования с ПТСР и позже адаптированный для терапии боевых ПТСР. Затем было показано, что психотерапевтическое лечение, ориентированное на травму («терапия длительного воздействия» и «когнитивная процессинговая терапия»), имеет больше доказательств своей эффективности в лечении ПТСР, чем любое другое вмешательство. Несмотря на выявленный эффект СИОЗС и ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (венлафаксин) при ПТСР [57], было показано, что широко применявшиеся для лечения препараты, включая сертралин и пароксетин, впоследствии оказывались неэффективными с точки зрения коррекции осевой симптоматики ПТСР [58].

Наибольшие перспективы связывались с использованием комбинированных подходов, которые, согласно целому ряду исследований, показывают преимущество

перед монотерапией. В настоящее время продолжается поиск новых сочетаний фармако- и психотерапии, в том числе с использованием метилфенидата, D-циклосерина, а также 3,4-метилendioксиметамфетамина [57].

Одним из перспективных направлений в лечении ПТСР в настоящее время является применение цифровых технологий и, в частности, терапия погружением в виртуальную реальность (virtual reality exposure therapy, VRET), которые по степени своей эффективности сопоставимы с классической психотерапией [59]. В отличие от психотерапии данные технологии позволяют успешно оказывать помощь резистентным пациентам и обладают меньшей стигматизацией. Наиболее перспективной показала себя комплексная методика многомодульной десенсибилизации и реконсолидации памяти с помощью движений (multi-modular motion-assisted memory desensitisation and reconsolidation 3MDR), основанная на десенсибилизации посредством движений глаз в условиях VRET с одновременной ходьбой на беговой дорожке [60]. Не менее перспективным методом терапии ПТСР становится телемедицина, позволяющая дистанционно оказывать помощь пациентам, при этом ее эффективность не уступает традиционным методам психотерапии [61].

В целом подавляющее большинство современных психотерапевтических методик, используемых у больных с ПТСР, основано на принципах научения, угашения, контекстуального («павловского») обусловливания. Однако такое обучение не изменяет исходную память об угрозе, скорее формируя «новую память» о безопасности в вентромедиальной префронтальной коре, которая подавляет инициацию реакции на угрозу в миндале. Эта специфика, вероятнее всего, и обусловливает нередкие рецидивы симптоматики ПТСР даже после изначально успешной психотерапии [62]. М. Kroes и R. Liivoja считают, что современный уровень развития науки позволяет модифицировать консолидированные воспоминания с помощью методов «модификации памяти». В частности, известно, что «краткое напоминание» может повторно активировать консолидированную память, обусловленную угрозой, и временно вернуть ее в лабильное состояние, требующее процессов повторной стабилизации (реконсолидации). Установлено при этом, что нарушение процессов реконсолидации путем блокирования синтеза белка может привести к потере условных реакций на угрозу и предотвратить их возвращение. Более того, поведенческие вмешательства могут также нарушать реконсолидацию: реактивация условной памяти об угрозе для возвращения памяти в лабильное состояние, а затем проведение «обучения угашению во время окна реконсолидации» (парадигма «реактивация–угашение») также может предотвратить возвращение условной реакции на угрозу. Однако с клинической точки зрения существует ряд ограничений для подобных вмешательств. Во-первых, доказательства реконсолидации получены при многих экспериментальных исследованиях, но не

все из них дали положительные результаты. Во-вторых, установлено, что более «старые» воспоминания, особенно эпизодические, менее чувствительны к подобным вмешательствам. В-третьих, остается пока малоизвестным сам характер реконсолидации, в том числе условия, при которых воспоминания возвращаются либо не возвращаются в лабильное состояние и, соответственно, могут быть изменены. В-четвертых, показано, что в случае если память реактивируется без вмешательств или они не дают ожидаемого результата, реконсолидация может даже усиливаться, способствуя обострению симптоматики.

Поэтому очевидно, что необходимо более четкое понимание нейробиологии ПТСР для разработки новых терапевтических подходов, нацеленных на конкретные нейрофизиологические мишени, в частности, молекулярной биологии оперантного обусловливания и связанных с ним механизмов сенсibilизации–десенсibilизации как наиболее перспективного направления в данной области. Это позволит более предметно подойти и к поиску эффективных средств профилактики ПТСР, одним из основных положений которой является вывод о том, что процессы консолидации памяти особенно уязвимы в течение первых шести часов после травмы («золотой период» для превентивной терапии).

Сообщается о возможном профилактическом использовании бензодиазепинов, β-блокаторов, глюкокортикоидов, морфина, СИОЗС, габапентина, α-омега жирных кислот, кетамина, окситоцина и т.д. При этом, если для гидрокортизона профилактическая эффективность может считаться доказанной, а для пропранолола, напротив, неподтвержденной, то для других средств, по-прежнему, сложно делать выводы об их эффективности, равно как и об определении целевых групп из числа лиц, пострадавших от травмы, нуждающихся в назначении превентивных фармакологических средств [63].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, несмотря на то что за более чем 40-летний период изучения ПТСР наше понимание этого заболевания значительно расширилось, терапевтические возможности в его коррекции остаются недостаточно эффективными [19]. Решение этой проблемы видится, как уже отмечалось, в интенсификации исследований в области нейрофизиологии ПТСР, прежде всего, в молекулярной биологии оперантного обусловливания и угасания реакций страха как многообещающего пути к разработке инновационных методов модификации эмоциональной памяти и, следовательно, лечения ПТСР [57]. Не менее важным представляется продолжение клинических исследований данной патологии для получения более четких, не пересекающихся с другими таксономическими единицами симптомов и признаков, обладающих «ПТСР-патогномоничностью», которые могли

бы послужить внешним критерием в исследованиях по поиску дифференциальных биомаркеров, не обладающих «транснозологичностью». В то же время генетические исследования ПТСР, напротив, вероятно, требуют пересмотра концептуальных подходов с отказом от классической методологии «случай/контроль» и переходом на «привязку» детектируемых полиморфизмов к транснозологическим характеристикам, например тем, что подробно изложены в проекте «Исследовательские домены критериев» (Research Domain Criteria) [64].

Безусловно, ключевым вопросом является дальнейшая разработка эффективных методов профилактики стресс-ассоциированных расстройств у военнослужащих в целом и ПТСР в частности. В этом отношении, по нашему мнению, особое значение приобретает необходимость изучения данных расстройств не столько с позиций патогенеза, сколько саногенеза и, в частности, стрессоустойчивости военнослужащих в боевых условиях и экстремальных условиях профессиональной деятельности. Примечательным в данном отношении является вывод, сделанный в 1943 г. известным канадским нейрохирургом Уайлдером Пенфилдом после его поездки по советским военно-медицинским учреждениям о том, что «... психоневроз редко встречается в Советском Союзе, потому что у них есть достаточный запас его специфического антитела, т.е. высокая мораль...» (цит. по [65]), объясняющий существенно более низкие показатели заболеваемости боевой психической патологией в СССР по сравнению с западными странами. Поэтому сохранение психического здоровья и боеспособности военнослужащих требует рассмотрения вопроса о целесообразности разработки программ повышения стрессоустойчивости. Подобные программы разработаны в настоящее время в Великобритании — Operational Stress Management and Trauma Risk Management (TRiM) и Battlemind, во Франции — CISPAT (Cellule d'intervention et de soutien psychologique de l'armée de terre), в Израиле — «маген» — чит, защита и ряде других стран. Признается актуальным создание экспресс-методов профилактики ПТСР с использованием всего комплекса современных методов психотерапевтической и фармакологической коррекции [66]. Не менее важной в этой связи представляется разработка отечественных мультимодальных программно-аппаратных комплексов по типу 3MDR для оптимизации лечения и профилактики ПТСР.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. van der Kolk B. The Body Keeps the Score. Brain, Mind, and Body in the Healing of Trauma. NY.: Penguin Press, 2015:560.
2. Волошин ВМ. Посттравматическое стрессовое расстройство (феноменология, клиника, динамика и современные подходы к психофармакотерапии). М.: Анахарис, 2005:200 с.

- Voloshin VM. Posttravmaticheskoye stressovoye rasstroystvo (femenologiya, klinika, dinamika i sovremennyye podkhody k psikhofarmakoterapii). M.: Anakharsis, 2005:200 p. (In Russ.).
3. Посттравматическое стрессовое расстройство / под ред. ВА Солдаткина. Ростов н/Д: Изд-во РостГМУ, 2015:624 с.
Posttravmaticheskoye stressovoye rasstroystvo / pod red. VA Soldatkina. Rostov n/D: Izd-vo RostGMU, 2015:624 p. (In Russ.).
 4. Бехтерев ВМ. Война и психозы. *Обозрение психиатрии, неврологии и экспериментальной психологии*. 1914/1915;19(4/6):317–335.
Bekhterev VM. Voyna i psikhozy. *Obozreniye psikh-iatrii, neurologii i eksperimental'noy psikhologii*. 1914/1915;19(4/6):317–335. (In Russ.).
 5. Доровских ИВ, Заковряшин АС, Козлов АС. Боевая психическая травма: от расстройства адаптации к посттравматическому стрессовому расстройству. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2006;8(1):25–36.
Dorovskikh IV, Zakovryashin AS, Kozlov AS. Boevaya psikhicheskaya travma: ot rasstroystva adaptatsii k posttravmaticheskomyu stressovomu rasstroystvu. *Psichiatriya i psihofarmakoterapiya*. 2006;8(1):25–36. (In Russ.).
 6. Кекелидзе ЗИ, Портнова АА. Критерии диагностики посттравматического стрессового расстройства. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2009;109(12):4–8.
Kekelidze ZI, Portnova AA. Criteria for the diagnosis of post-traumatic stress disorder. *Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2009;109(12):4–8. (In Russ.).
 7. Литвинцев СВ, Снедков ЕВ, Резник АМ. Боевая психическая травма: Руководство для врачей. М.: Медицина, 2005:432 с.
Litvintsev SV, Snedkov YeV, Reznik AM. Boyevaya psikhicheskaya travma: Rukovodstvo dlya vrachey. M.: Meditsina, 2005:432 p (In Russ.).
 8. O'Donnell ML, Alkemade N, Nickerson A, Creamer M, McFarlane AC, Silove D, Bryant RA, Forbes D. Impact of the diagnostic changes to post-traumatic stress disorder for DSM-5 and the proposed changes to ICD-11. *Br J Psychiatr*. 2014;205(3):230–235. doi: [10.1192/bjp.bp.113.135285](https://doi.org/10.1192/bjp.bp.113.135285)
 9. Cao C, Wang L, Wu J, Bi Y, Yang H, Fang R, Li G, Liu P, Luo S, Hall BJ, Elhai JD. A comparison of ICD-11 and DSM-5 criteria for PTSD among a representative sample of Chinese earthquake survivors. *Eur J Psycho-traumatol*. 2020;4;11(1):1760481. doi: [10.1080/2008198.2020.1760481](https://doi.org/10.1080/2008198.2020.1760481)
 10. Carvajal C. Posttraumatic stress disorder as a diagnostic entity — clinical perspectives. *Dialogues Clin Neurosci*. 2018;20(3):161–168. doi: [10.31887/DCNS.2018.20.3/ccarvajal](https://doi.org/10.31887/DCNS.2018.20.3/ccarvajal)
 11. Шамрей ВК, Марченко АА, Дрига БВ, Маркин КВ, Моисеев ДВ. Исходы стационарного лечения посттравматического стрессового расстройства у комбатантов. *Современная терапия психических расстройств*. 2022;3:14–24. doi: [10.21265/PSYPH.2022.80.39.002](https://doi.org/10.21265/PSYPH.2022.80.39.002)
 12. Ичитовкина ЕГ, Злоказова МВ, Соловьев АГ. Системный мониторинг психического здоровья комбатантов — сотрудников полиции: монография. Архангельск: Изд-во Северного государственного медицинского университета, 2017:205 с.
Ichitovkina YeG, Zlokazova MV, Solov'yev AG. Sistemnyu monitoring psikhicheskogo zdorov'ya kombatantov — sotrudnikov politsii: monografiya. Arkhangel'sk: Izd-vo Severnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta, 2017:205 p. (In Russ.).
 13. Фастовцов ГА, Искандаров РР, Бурцев АА. Посттравматическое стрессовое расстройство и аддиктивное поведение: попытка осмысления их взаимосвязи путем изучения распространенности, атипичности и факторов риска в России и за рубежом. *Наркология*. 2019;18(12):65–71. doi: [10.25557/1682-8313.2019.12.65-71](https://doi.org/10.25557/1682-8313.2019.12.65-71)
 14. Fastovtsov GA, Iskandarov RR, Burtsev AA. Posttravmaticheskoye stressovoye rasstroystvo i addiktivnoye povedeniye: popytka osmysleniya ikh vzaimosvyazi putem izucheniya rasprostranennosti, atipichnosti i faktorov riska v Rossii i za rubezhom. *Narkologiya*. 2019;18(12):65–71. (In Russ.). doi: [10.25557/1682-8313.2019.12.65-71](https://doi.org/10.25557/1682-8313.2019.12.65-71)
 15. Литвинцев СВ, Нечипоренко ВВ, Сергиенко АВ, Шелепина ЕП, Деденко ИК. Этиопатогенез радиационной психосоматической болезни. *Клиническая медицина и патофизиология*. 1998;1–2:45–54.
Litvincev SV, Nechiporenko VV, Sergienko AV, Sheleпина EP, Dedenko IK. Jetiopatogenez radiacionnoj psihosomaticheskoy bolezni. *Klinicheskaya medicina i patofiziologiya*. 1998;1–2:45–54. (In Russ.).
 16. Børklund G, Pivina L, Dadar M, Semenova Y, Rahman MM, Chirumbolo S, Aaseth J. Depleted uranium and Gulf War Illness: Updates and comments on possible mechanisms behind the syndrome. *Environ Res*. 2020;181:108927. doi: [10.1016/j.envres.2019.108927](https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.108927)
 17. Levin GDA. PTSD and Psychosis: A Review. *Open Access Journal of Addiction and Psychology*. 2019;2(1):1–3. doi: [10.33552/OAJAP.2019.01.000527](https://doi.org/10.33552/OAJAP.2019.01.000527)
 18. Евдокимов ВИ, Рыбников ВЮ, Шамрей ВК. Боевой стресс: наукометрический анализ отечественных

- публикаций (2005–2017 гг.). СПб.: Политехника-принт, 2018:170 с.
Yevdokimov VI, Rybnikov VYu, Shamrey VK. Boyevoy stress: naukometricheskiy analiz otechestvennykh publikatsiy (2005–2017 gg.). SPb.: Politekhnikaprint, 2018:170 p. (In Russ.).
19. Bryant RA. Post-traumatic stress disorder: a state-of-the-art review of evidence and challenges. *World Psychiatry*. 2019;18(3):259–269. doi: [10.1002/wps.20656](https://doi.org/10.1002/wps.20656)
 20. Galatzer-Levy IR, Bryant RA. 636,120 Ways to Have Posttraumatic Stress Disorder. *Perspect Psychol Sci*. 2013;8(6):651–662. doi: [10.1177/1745691613504115](https://doi.org/10.1177/1745691613504115)
 21. McNally RJ. Can we solve the mysteries of the National Vietnam Veterans Readjustment Study? *J Anxiety Disord*. 2007;21(2):192–200. doi: [10.1016/j.janxdis.2006.09.005](https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2006.09.005)
 22. Fulton JJ, Calhoun PS, Wagner HR, Schry AR, Hair LP, Feeling N, Elbogen E, Beckham JC. The prevalence of posttraumatic stress disorder in Operation Enduring Freedom/Operation Iraqi Freedom (OEF/OIF) Veterans: A meta-analysis. *J Anxiety Disorders*. 2015;31:98–107. doi: [10.1016/j.janxdis.2015.02.003](https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2015.02.003)
 23. Dursa EK, Reinhard MJ, Barth SK, Schneiderman AI. Prevalence of a positive screen for PTSD among OEF/OIF and OEF/OIF-era Veterans in a large population-based cohort. *J Traum Stress*. 2014;27:542–549. doi: [10.1002/jts.21956](https://doi.org/10.1002/jts.21956)
 24. Frueh BC, Elhai JD, Grubaugh AL, Monnier J, Kashdan TB, Sauvageot JA, Hamner MB, Burkett BG, Arana GW. Documented combat exposure of US veterans seeking treatment for combat-related post-traumatic stress disorder. *Br J Psychiatry*. 2005;186:467–472. doi: [10.1192/bjp.186.6.467](https://doi.org/10.1192/bjp.186.6.467)
 25. Посттравматическое стрессовое расстройство / под ред. академика РАМН Т.Б. Дмитриевой. М.: ГНЦ ССП им. В.П. Сербского. 2005:204 с.
Posttravmaticheskoye stressovoye rasstroystvo / pod red. akademika RAMN T.B. Dmitriyevoy. M.: GNTS SSP im. V.P. Serbskogo. 2005:204 p. (In Russ.).
 26. Brewin CR, Holmes EA. Psychological theories of posttraumatic stress disorder. *Clinical Psychology Review*. 2003;23:339–376. doi: [10.1016/s0272-7358\(03\)00033-3](https://doi.org/10.1016/s0272-7358(03)00033-3)
 27. Ehlers A, Clark DM. A cognitive model of posttraumatic stress disorder. *Behav Res Ther*. 2000;38(4):319–345. doi: [10.1016/s0005-7967\(99\)00123-0](https://doi.org/10.1016/s0005-7967(99)00123-0)
 28. Brewin CR, Gregory JD, Lipton M, Burgess N. Intrusive images in psychological disorders: characteristics, neural mechanisms, and treatment implications. *Psychol Rev*. 2010;117:210–232. doi: [10.1037/a0018113](https://doi.org/10.1037/a0018113)
 29. Foa EB, Steketee G, Rothbaum BO. Behavioral/cognitive conceptualizations of post-traumatic stress disorder. *Behav Ther*. 1989;20:155–176.
 30. Hendrickson RC, Raskind MA. Noradrenergic dysregulation in the pathophysiology of PTSD. *Exp Neurol*. 2016;284:181–195. doi: [10.1016/j.expneurol.2016.05.014](https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2016.05.014)
 31. Aupperle RL, Melrose AJ, Stein MB, Paulus MP. Executive function and PTSD: disengaging from trauma. *Neuropharmacology*. 2012;62:686–694. doi: [10.1016/j.neuropharm.2011.02.008](https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.02.008)
 32. Pitman RK, Rasmusson AM, Koenen KC, Shin LM, Orr SP, Gilbertson MW, Milad MR, Liberzon I. Biological studies of post-traumatic stress disorder. *Nat Rev Neurosci*. 2012;13:769–787. doi: [10.1038/nrn3339](https://doi.org/10.1038/nrn3339)
 33. Henigsberg N, Kalember P, Petrović ZK, Šečić A. Neuroimaging research in posttraumatic stress disorder — Focus on amygdala, hippocampus and prefrontal cortex. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2019;90:37–42. doi: [10.1016/journal.pnpbp.2018.11.003](https://doi.org/10.1016/journal.pnpbp.2018.11.003)
 34. Kunimatsu A, Yasaka K, Akai H, Kunimatsu N, Abe O. MRI findings in posttraumatic stress disorder. *J Magn Reson Imaging*. 2020;52(2):380–396. doi: [10.1002/jmri.26929](https://doi.org/10.1002/jmri.26929)
 35. Akiki TJ, Averill CL, Abdallah CG. A Network-Based Neurobiological Model of PTSD: Evidence From Structural and Functional Neuroimaging Studies. *Curr Psychiatry Rep*. 2017;19(11):81. doi: [10.1007/s11920-017-0840-4](https://doi.org/10.1007/s11920-017-0840-4) PMID: 28924828; PMCID: PMC5960989.
 36. Weston CS. Posttraumatic stress disorder: a theoretical model of the hyperarousal subtype. *Front Psychiatry*. 2014;5:37. doi: [10.3389/fpsy.2014.00037](https://doi.org/10.3389/fpsy.2014.00037) PMID: 24772094; PMCID: PMC3983492.
 37. Speer KE, Semple S, Naumovski N, D’Cunha NM, McKune AJ. HPA axis function and diurnal cortisol in post-traumatic stress disorder: A systematic review. *Neurobiol Stress*. 2019;11:100180. doi: [10.1016/j.ynstr.2019.100180](https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2019.100180)
 38. Wang Z, Caughron B, Young MRI. Posttraumatic Stress Disorder: An immunological disorder. *Front Psychiatry*. 2017;8:222. doi: [10.3389/fpsy.2017.00222](https://doi.org/10.3389/fpsy.2017.00222)
 39. Eraly SA, Nievergelt CM, Maihofer AX, Barkauskas DA, Biswas N, Agorastos A, O’Connor DT, Baker DG. Marine Resiliency Study Team. Assessment of plasma C-reactive protein as a biomarker of posttraumatic stress disorder risk. *JAMA Psychiatry*. 2014;71:423–431. doi: [10.1001/jamapsychiatry.2013.4374](https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.4374)
 40. Georgopoulos AP, James LM, Christova P, Engdahl BE. A Two-Hit Model of The Biological Origin of Posttraumatic Stress Disorder (PTSD). *J Ment Health Clin Psychol*. 2018;2(5):9–14. doi: [10.29245/2578-2959/2018/5.1165](https://doi.org/10.29245/2578-2959/2018/5.1165)
 41. Sartor CE, McCutcheon VV, Pommer NE, Nelson EC, Grant JD, Duncan AE, Waldron M, Bucholz KK, Madden PA, Heath AC. Common genetic and environmental contributions to post-traumatic stress disorder and alcohol dependence in young women. *Psychol Med*. 2011;41:1497–1505. doi: [10.1017/S0033291710002072](https://doi.org/10.1017/S0033291710002072)
 42. Duncan LE, Ratanatharathorn A, Aiello AE, Almli LM, Amstadter AB, Ashley-Koch AE, Baker DG, Beckham JC, Bierut LJ, Bisson J, Bradley B, Chen CY, Dalvie S, Farrer LA, Galea S, Garrett ME, Gelernter JE,

- Guffanti G, Hauser MA, Johnson EO, Kessler RC, Kimbrel NA, King A, Koen N, Kranzler HR, Logue MW, Maihofer AX, Martin AR, Miller MW, Morey RA, Nugent NR, Rice JP, Ripke S, Roberts AL, Saccone NL, Smoller JW, Stein DJ, Stein MB, Sumner JA, Uddin M, Ursano RJ, Wildman DE, Yehuda R, Zhao H, Daly MJ, Liberzon I, Ressler KJ, Nievergelt CM, Koenen KC. Largest GWAS of PTSD ($n = 20\,070$) yields genetic overlap with schizophrenia and sex differences in heritability. *Mol Psychiatry*. 2018;23:666–673. doi: [10.1038/mp.2017.77](https://doi.org/10.1038/mp.2017.77)
43. Bian Y-Y, Yang L-L, Zhang B, Li W, Li ZJ, Li WL, Zeng L. Identification of key genes involved in post-traumatic stress disorder: Evidence from bioinformatics analysis. *World J Psychiatry*. 2020;10(12):286–298. doi: [10.5498/wjp.v10.i12.286](https://doi.org/10.5498/wjp.v10.i12.286)
 44. Dean KR, Hammamieh R, Mellon SH, Abu-Amara D, Flory JD, Guffanti G, Wang K, Daigle BJ Jr, Gautam A, Lee I, Yang R, Almlil LM, Bersani FS, Chakraborty N, Donohue D, Kerley K, Kim TK, Laska E, Young Lee M, Lindqvist D, Lori A, Lu L, Misganaw B, Muhie S, Newman J, Price ND, Qin S, Reus VI, Siegel C, Somvanshi PR, Thakur GS, Zhou Y; PTSD Systems Biology Consortium; Hood L, Ressler KJ, Wolkowitz OM, Yehuda R, Jett M, Doyle FJ 3rd, Marmar C. Multi-omic biomarker identification and validation for diagnosing warzone-related post-traumatic stress disorder. *Mol Psychiatry*. 2020;25(12):3337–3349. doi: [10.1038/s41380-019-0496-z](https://doi.org/10.1038/s41380-019-0496-z)
 45. Yehuda R. Role of Neurochemical and Neuroendocrine Markers of Fear in Classification of Anxiety Disorders. In: Stress-Induced Fear Circuitry Disorders: Refining the Research Agenda for DSM-V. N.Y.: American Psychiatric Association, 2009:255–265.
 46. Wilde L. Trauma: phenomenological causality and implication. *Phenomenology and the Cognitive Sciences*. 2022;21:689–705. doi: [10.1007/s11097-020-09725-8](https://doi.org/10.1007/s11097-020-09725-8)
 47. Malaktaris AL, Lynn SJ. The Phenomenology and Correlates of Flashbacks in Individuals With Posttraumatic Stress Symptoms. *Clinical Psychological Science*. 2018;7(2):249–264. doi: [10.1177/2167702618805081](https://doi.org/10.1177/2167702618805081)
 48. Lazarov A, Suarez-Jimenez B, Levi O, Copper-Smith DDL, Lubin G, Pine DS, Bar-Haim Y, Abend R, Neria Y. Symptom structure of PTSD and comorbid depressive symptoms — a network analysis of combat veteran patients. *Psychol med*. 2020;50(13):2154–2170. doi: [10.1017/S0033291719002034](https://doi.org/10.1017/S0033291719002034)
 49. Blackledge JT. Functional Contextual Processes in Posttraumatic Stress. *Intern Jour Psych Psychol Ther*. 2004;4(3):443–467.
 50. Hayes SC, Levin ME, Plumb-Villardaga J, Villatte JL, Pistorello J. Acceptance and commitment therapy and contextual behavioral science: examining the progress of a distinctive model of behavioral and cognitive therapy. *Behav Ther*. 2013;44(2):180–198. doi: [10.1016/j.beth.2009.08.002](https://doi.org/10.1016/j.beth.2009.08.002)
 51. Глекель МС. Психиатрическая практика в иностранных армиях во время мировой войны 1914–1918 гг. *Вопросы психиатрической практики военного времени*. 1941:189–218.
 - Glekel' MS. Psihiatricheskaja praktika v inostrannyh armijah vo vremja mirovoj vojny 1914–1918 gg. *Voprosy psihiatricheskoj praktiki voennogo vremeni*. 1941:189–218. (In Russ.).
 52. Горовой-Шалтан ВА. Психоневрозы войны. *Вопросы психиатрической практики военного времени*. 1941:91–127.
 - Gorovoj-Shaltan VA. Psihonevrozy vojny. *Voprosy psihiatricheskoj praktiki voennogo vremeni*. 1941:91–127. (In Russ.).
 53. Sherman S. A system of combined individual and group therapy as used in the medical program for merchant seamen. *Am J Psychiatry*. 1943;100:127–130.
 54. Heath RG, Sherman SH. The use of drugs in the treatment of traumatic war neuroses. *Am J Psychiatry*. 1944;101:355–360.
 55. Sturdevant CO. Residuals of combat induced anxiety. *Am J Psychiatry*. 1946;103:55–59. doi: [10.1176/ajp.103.1.55](https://doi.org/10.1176/ajp.103.1.55)
 56. Resick PA, Schnicke MK. Cognitive processing therapy for sexual assault victims. *J Consult Psychol*. 1992;60:748–775. doi: [10.1037//0022-006x.60.5.748](https://doi.org/10.1037//0022-006x.60.5.748)
 57. Stein MB, Rothbaum BO. 175 Years of Progress in PTSD Therapeutics: Learning from the Past. *Am J Psychiatry*. 2018;175(6):508–516. doi: [10.1176/appi.ajp.2017.17080955](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17080955)
 58. Krystal JH, Pietrzak RH, Rosenheck RA, Cramer JA, Vessicchio J, Jones KM, Huang GD, Vertrees JE, Collins J, Krystal AD. Sleep disturbance in chronic military-related PTSD: clinical impact and response to adjunctive risperidone in the Veterans Affairs Cooperative Study #504. *J Clin Psychiatry*. 2016;77:483–491. doi: [10.4088/JCP.14m09585](https://doi.org/10.4088/JCP.14m09585)
 59. Eshuis LV, van Gelderen MJ, van Zuiden M, Nijdam MJ, Vermetten E, Olff M, Bakker A. Efficacy of immersive PTSD treatments: A systematic review of virtual and augmented reality exposure therapy and a meta-analysis of virtual reality exposure therapy. *J Psychiatr Res*. 2020;143:516–527. doi: [10.1016/j.jpsy-chires.2020.11.030](https://doi.org/10.1016/j.jpsy-chires.2020.11.030)
 60. Jones C, Smith-MacDonald L, Brown MRG, VanDehy J, Grunnet-Jepsen R, Ordek VP, Kruger S, Ayres Gerhart A, van Veelen N, Nijdam MJ, Burbach L, Cao B, Roy MJ, Sessoms P, Vermetten E, Brémault-Phillips S. The Redesign and Validation of Multimodal Motion-Assisted Memory Desensitization and Reconsolidation Hardware and Software: Mixed Methods, Modified Delphi-Based Validation Study. *JMIR Hum Factors*. 2022;9(3):e33682. doi: [10.2196/33682](https://doi.org/10.2196/33682)
 61. Morland LA, Wells SY, Glassman LH, Greene CJ, Hoffman JE, Rosen CS. Advances in PTSD Treatment Delivery: Review of Findings and Clinical Considerations for the Use of Telehealth Interventions for PTSD. *Curr Treat Options Psychiatry*. 2020;7(3):221–241. doi: [10.1007/s40501-020-00215-x](https://doi.org/10.1007/s40501-020-00215-x)

62. Kroes M, Liivoja R. Eradicating war memories: Neuroscientific reality and ethical concerns. *International Review of the Red Cross*. 2019;101(910):69–95. doi: [10.1017/S1816383118000437](https://doi.org/10.1017/S1816383118000437)
63. Astill Wright L, Sijbrandij M, Sinnerton R, Lewis C, Roberts NP, Bisson JI. Pharmacological prevention and early treatment of post-traumatic stress disorder and acute stress disorder: a systematic review and meta-analysis. *Transl Psychiatry*. 2019;9(1):334. doi: [10.1038/s41398-019-0673-5](https://doi.org/10.1038/s41398-019-0673-5)
64. Cuthbert BN. The RDoC framework: facilitating transition from ICD/DSM to dimensional approaches that integrate neuroscience and psychopathology. *World Psychiatry*. 2014;13(1):28–35. doi: [10.1002/wps.20087](https://doi.org/10.1002/wps.20087)
65. Wanke P. Russian/Soviet military psychiatry 1904–1945. London; New York, Taylor & Francis Group. 2004:145. doi: [10.4324/9780203001325](https://doi.org/10.4324/9780203001325)
66. Васильева АВ. Посттравматическое стрессовое расстройство в центре международных исследований: от «солдатского сердца» к МКБ-11. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2022;122(10):72–81. doi: [10.17116/jnevro202212210172](https://doi.org/10.17116/jnevro202212210172)
 Vasileva AV. Post-traumatic stress disorder in the focus of international research: from soldier heart to ICD-11. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry/Zhurnal Nevrologii I Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(10):72–81. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro202212210172](https://doi.org/10.17116/jnevro202212210172)

Сведения об авторах

Евгений Владимирович Крюков, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, начальник ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-8396-1936>
evgeniy.md@mail.ru

Владислав Казимирович Шамрей, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой, кафедра психиатрии, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-1165-6465>
prof.shamrey@yandex.ru

Андрей Александрович Марченко, доктор медицинских наук, профессор, кафедра психиатрии, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2906-5946>
andrew.marchenko1995@yandex.ru

Александр Васильевич Лобачев, доктор медицинских наук, доцент, кафедра психиатрии, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-9082-107>
doctor.lobachev@gmail.com

Иван Юрьевич Хабаров, кандидат медицинских наук, доцент, кафедра психиатрии, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4941-0855>
dr.khabaroff@mail.ru

Сергей Николаевич Колодин, преподаватель, кафедра психиатрии, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3156-8534>
s.n.kolodin@mail.ru

Information about the authors

Evgeny V. Kryukov, Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head, FSBMEI HE “S.M. Kirov Military Medical Academy” of the Ministry of Defense of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8396-1936>
evgeniy.md@mail.ru

Vladislav K. Shamrey, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Department of Psychiatry, FSBMEI HE “S.M. Kirov Military Medical Academy” of the Ministry of Defense of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia <https://orcid.org/0000-0002-1165-6465>
prof.shamrey@yandex.ru

Andrey A. Marchenko, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Department of Psychiatry, FSBMEI HE “S.M. Kirov Military Medical Academy” of the Ministry of Defense of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2906-5946>
andrew.marchenko1995@yandex.ru

Alexander V. Lobachev, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Psychiatry, FSBMEI HE “S.M. Kirov Military Medical Academy” of the Ministry of Defense of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-9082-107X>
doctor.lobachev@gmail.com

Ivan Yu. Khabarov, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Psychiatry, FSBMEI HE “S.M. Kirov Military Medical Academy” of the Ministry of Defense of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4941-0855>
dr.khabaroff@mail.ru

Sergei N. Kolodin, Lecturer, Department of Psychiatry, FSBMEI HE “S.M. Kirov Military Medical Academy” of the Ministry of Defense of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3156-8534>
s.n.kolodin@mail.ru

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

Дата поступления 27.02.2023 Received 27.02.2023	Дата рецензии 28.04.2023 Revised 28.04.2023	Дата принятия 20.07.2023 Accepted for publication 20.07.2023
--	--	---

© Усеинова А.Н. и др., 2023

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

УДК 615.03, 616-009

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-4-72-85>

Синдром дефицита внимания и гиперактивности: современные возможности диагностики и терапии

Асие Наримановна Усеинова, Елена Александровна Егорова, София Павловна Марьяненко

Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия

Автор для корреспонденции: Асие Наримановна Усеинова, mametova.as@mail.ru

Резюме

Обоснование: синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) является одной из актуальных проблем психоневрологии. СДВГ оказывает существенное влияние на качество жизни пациента любого возраста. Вопросы этиопатогенеза, вариативности клинических проявлений и диагностических критериев СДВГ остаются предметом научной дискуссии. **Цель обзора:** по данным научных публикаций изучить достижения последних лет в области диагностики и рационального выбора лекарственных средств, применяющихся с целью фармакотерапии пациентов различных возрастных категорий с СДВГ. **Материалы и методы:** обзор сформирован по результатам анализа научных статей, опубликованных в международных базах данных (PubMed, Cochrane Library, Cyberleninka). Проведение поиска осуществляли по ключевым словам: «синдром дефицита внимания и гиперреактивности», «психостимуляторы», «психотропные средства без психоаналептического эффекта». **Заключение:** изменчивость клинических проявлений в зависимости от возраста пациента требует дифференциального подхода как к диагностике СДВГ, так и к выбору рациональной фармакотерапии в сочетании с психосоциальными методами лечения. К важным факторам при выборе фармакотерапии данного синдрома следует отнести возраст пациента, тяжесть течения заболевания, эффективность проводимой ранее фармакологической коррекции. В настоящее время в качестве медикаментозной терапии СДВГ используются препараты как с психоаналептическим эффектом, так и без него. Наиболее перспективными препаратами для терапии СДВГ являются моноаминергические ингибиторы обратного захвата, а также препараты с мелатонинергической активностью. Значительный интерес представляет дальнейшее изучение препаратов, влияющих на ГАМК-систему, глутаматергическую и каннабиноидную передачу в головном мозге. Авторы изученных публикаций признают, что проблема подбора эффективной терапии СДВГ требует дальнейшей разработки новых средств и методов коррекции.

Ключевые слова: синдром дефицита внимания и гиперактивности, СДВГ, фармакотерапия

Для цитирования: Усеинова А.Н., Егорова Е.А., Марьяненко С.П. Синдром дефицита внимания и гиперактивности: современные возможности диагностики и терапии. *Психиатрия*. 2023;21(4):72–85. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-4-72-85>

REVIEW

UDC 615.03, 616-009

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-4-72-85>

Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Advanced Possibilities of Diagnostics and Therapy

Asie N. Useinova, Elena A. Egorova, Sofia P. Maryanenko

Institute "Medical Academy named S.I. Georgievsky" FGAOU VO "V.I. Vernadsky Crimean Federal University", Simferopol, Russia

Corresponding author: Asie N. Useinova, mametova.as@mail.ru

Summary

Background: attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is one of the urgent problems of psychoneurology. ADHD has a significant impact on the quality of life of a patient of any age. The variability of clinical manifestations depending on the age of the patient remain the subject of scientific discussion. **The aim of the review:** based on the scientific data of recent years, to study achievements in the field of diagnosis and rational choice of drugs used for the purpose of pharmacotherapy of patients of various age categories with ADHD. **Materials and methods:** the review is formed on the basis of scientific articles published in international databases (PubMed, Cochrane Library, Cyberleninka). The search was carried out using the following keywords: "attention deficit hyperreactivity syndrome", "ADHD", "psychostimulants", "psychotropic drugs without psychoanaleptic effect". **Conclusion:** the features of the development and evolution of ADHD over time, by the time the patient grows up, determine its clinical manifestations, they become more heterogeneous, which requires additional diagnostic efforts to clarify the diagnosis in order to select effective pharmacotherapy in combination with psychosocial methods of treatment. Currently, drugs with and

without psychoanaleptic effect are used as drug therapy for ADHD. The most promising drugs for the treatment of ADHD are monoaminergic reuptake inhibitors, as well as drugs with melatonergic activity. Of considerable interest is the further study of drugs that affect the GABA system, glutamatergic and cannabinoid transmission in the brain. In general, the authors of analysed publications unanimously recognize that the problem of selecting effective therapy of ADHD in childs and adult patients requires further study and the proposal of new means of correction.

Keywords: attention deficit hyperactivity disorder, ADHD, pharmacotherapy

For citation: Useinova A.N., Egorova E.A., Maryanenko S.P. Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Advanced Possibilities of Diagnostics and Therapy. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2023;21(4):72–85. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-4-72-85>

ВВЕДЕНИЕ

Синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) представляет собой распространенное состояние, которое часто сочетается с другими психическими расстройствами и становится существенным бременем для человека, его семьи и сообщества. СДВГ — классическая триада, характеризующаяся следующими основными симптомами: дефицит внимания, гиперактивность и импульсивность [1].

Распространенность СДВГ у детей дошкольного возраста аналогична таковой среди детей школьного возраста. Частота диагностируемых случаев среди всего населения варьируется от 2 до 5,7%, при этом соотношение среди взрослых мужчин и женщин составляет 5:1 [2]. Показано, что СДВГ в более позднем дошкольном возрасте диагностируется значительно чаще, чем в более раннем возрасте. Симптомы СДВГ, возникающие в детские годы, могут сохраняться у взрослых пациентов в 10–79% случаев [3].

Учитывая, что СДВГ оказывает существенное влияние на качество жизни пациента любого возраста, своевременные методы диагностики и терапии являются актуальной областью изучения для специалистов. Изменчивость клинических симптомов в зависимости от возраста пациента требует разработки дифференциальной диагностики СДВГ. Стратегия выбора терапии очевидно должна основываться на расширении знаний об этиопатогенезе и клинических проявлениях расстройства в разные периоды жизни. Возможность применения одновременно нескольких лекарственных средств, имеющих отличающиеся фармакодинамические и фармакокинетические характеристики, требует разносторонней ориентированности специалиста при выборе наиболее эффективной и безопасной фармакотерапии.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

На основе научных публикаций последних лет изучить достижения в области диагностики и рационального выбора лекарственных средств, применяющихся с целью фармакотерапии пациентов различных возрастных категорий с СДВГ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обзор сформирован по результатам анализа научных статей, опубликованных в международных базах

данных (PubMed, Cochrane Library, Cyberleninka). Проведение поиска осуществляли по следующим ключевым словам: «синдром дефицита внимания и гиперактивности», «психостимуляторы», «психотропные средства без психоаналептического эффекта». Помимо медикаментозных методов лечения, в обзоре большое внимание уделено современным возможностям диагностики и нефармакологической коррекции СДВГ.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ СИНДРОМА ДЕФИЦИТА ВНИМАНИЯ И ГИПЕРРЕАКТИВНОСТИ

Одним из существенных этиологических факторов СДВГ считается генетическая предрасположенность. Так, нарушение способности человека регулировать уровень активности, подавлять импульсивное поведение и выполнять задачи в соответствии с физиологическим развитием обнаруживают в 70–80% случаев при исследовании близнецов [4]. Генетические исследования выявили участие дофаминергических, серотонинергических и глутаматергических нейротрансмиттерных путей передачи сигналов в проявлении симптомов СДВГ [5]. Среди остальных этиологических причин выделяют гетерогенные и многофакторные, включая экологические, пренатальные и перинатальные, токсические, диетические и психосоциальные факторы [4].

Первые исследования СДВГ у взрослых близнецов подтвердили фактор наследуемости в 30–40% [6], что существенно ниже, чем величина наследуемости, выявленной среди детей и подростков. Другое исследование, напротив, по соотношению результатов ретроспективной самооценки и оценок родителей путем расчета индекса СДВГ оценило наследуемость в 80% [6]. В одной из работ показано, что наследуемость клинически диагностированного СДВГ у взрослых составляет 72% [7]. Эти выводы позволяют предположить, что наследуемость СДВГ относительно стабильна при переходе от детства ко взрослой жизни. Более ранние данные о низкой наследуемости симптомов СДВГ у взрослых объясняют ошибкой измерения оценочных эффектов. Более высокую наследуемость клинически диагностированного СДВГ у взрослых подтверждают исследования семей, в которых наблюдалась предрасположенность к данной патологии [8].

Исследования близнецовым методом показывают, что статистические и динамические генетические факторы риска могут оказывать влияние на СДВГ в различные возрастные периоды [4]. Статистический

компонент предполагает, что персистирующий СДВГ и его педиатрическая форма связаны генетически. Вместе с тем динамический аспект предполагает, что генетический материал, отвечающий за развитие первичных симптомов СДВГ, отличается от того, который обуславливает персистенцию расстройства или наступление ремиссии. Признание того, что заболевание передается по наследству и выявляется у ближайших родственников, по мнению исследователей, должно стать предпосылкой более тщательного мониторинга пациентов с целью своевременной коррекции возможных функциональных нарушений [7].

Пациенты с СДВГ подвержены риску широкого спектра отклонений и нарушений: неуспеваемость при обучении, неприятие коллектива, травмы в результате несчастных случаев, преступное поведение, профессиональные неудачи, развод, самоубийство и преждевременная смерть. Хотя многие детали патофизиологии СДВГ неизвестны, нейropsychологические и нейровизуализационные исследования указывают на возможное участие мозговых связей, регулирующих исполнительные функции, синхронизацию и обработку информации во временном интервале [4]. Нейронные сети, такие как лобно-стриарная, лобно-теменно-височная, лобно-мозжечковая и лобно-лимбическая, обнаруживают ассоциацию с СДВГ в нейровизуализационных исследованиях, однако клиническая значимость этих находок в диагностике заболевания остается дискуссионной [5].

ДИАГНОСТИКА СДВГ

Клинический диагноз СДВГ требует детальной оценки актуальных и предшествующих симптомов, функциональных нарушений, возраста дебюта и длительности персистирования клинических проявлений. Руководства по диагностике СДВГ на данный момент включают специфические для различных возрастных групп симптомы и поведенческие проявления, которые могут помочь в установлении диагноза СДВГ у конкретной категории пациентов. Сбор анамнеза и изучение наследственности делает возможным получение необходимой информации, позволяющей диагностировать СДВГ и дифференцировать этот синдром от сопутствующих психических заболеваний [8]. В пользу постановки диагноза СДВГ при дифференцированной диагностике с маскирующими заболеваниями свидетельствует факт наличия подобного расстройства у родственников пациента. Одним из главных критериев постановки диагноза СДВГ в зрелом возрасте в нашей стране — обнаружение его симптомов в детстве. Правомочность установления диагноза СДВГ у взрослого при обязательном условии дебюта в период детства должна быть подвергнута сомнению, а анамнестические сведения требуют дополнительного изучения, поскольку не имеется доказательств отсутствия возможности старта клинических проявлений, поддающихся диагностике, в период взрослой жизни. Выдвигаются предположения, что некоторым взрослым пациентам с СДВГ

ставятся другие диагнозы, прежде всего расстройство личности, и подход к терапии в этих случаях может значительно отличаться, чем в результате уточнения диагноза в пользу СДВГ [9].

Развитие симптомов СДВГ у взрослых пациентов, а одним из этих симптомов считается нарушение регуляции биологических ритмов, может оказывать значительное влияние на различные виды деятельности пациента в течение дня. Сонливость в течение длительного времени после пробуждения может быть причиной трудностей выполнения необходимых действий в ранние утренние часы. На рабочем месте у людей с СДВГ могут быть проблемы с концентрацией внимания, тайм-менеджментом, работой в режиме многозадачности и расстановкой приоритетов. По возвращении с работы взрослые с СДВГ также затрудняются выполнять несколько домашних дел одновременно (например, помогать детям с домашним заданием, заниматься финансами семьи), планировать предстоящий рабочий день. Кроме того, когнитивно-мнестический дефицит, развивающийся у пациентов с СДВГ в старшем возрасте, может оказывать негативное влияние на их взаимоотношения с другими людьми. Симптомы, связанные с СДВГ, являются распространенными причинами несчастных случаев, о чем свидетельствует значительно более высокий уровень дорожно-транспортных происшествий у взрослых с СДВГ [10, 11]. Отдельные исследования подтверждают, что СДВГ влияет на межличностные отношения с коллегами, супругами, детьми или другими членами семьи [12].

Отмечается, что особенности развития и эволюция СДВГ с течением времени приводят к тому, что это расстройство становится больше «когнитивным», чем «поведенческим». Однако субсиндромальные формы делают клиническую картину заболевания гетерогенной, что усложняет его диагностику [13].

Продольные исследования демонстрируют возможность как минимум четырех траекторий развития заболевания: с ранним началом, или дошкольный СДВГ (в 3–5 лет); с началом в среднем детстве (6–14 лет) и персистирующим течением, с началом в среднем детстве и продолжением в подростковом возрасте, а также с началом в подростковом или взрослом возрасте (16 лет и старше) [12, 14, 15]. Подходы к лечению и назначаемые препараты в этих траекториях существенно пересекаются, однако результаты проведенного лечения могут различаться, и понимание того, как протекает болезнь, способствует более рациональному планированию дальнейшего лечения (например, может ли ребенок с СДВГ больше не нуждаться в лекарствах, когда он достигает подросткового возраста).

В настоящее время предпринимаются попытки предсказать начало и особенности течения СДВГ на протяжении всей жизни. Например, А. Сауе и соавт. на основе четырех лонгитюдных когорт разработали калькулятор риска для характеристик детства, таких как коэффициент интеллекта (intelligence quotient, IQ) и жестокое обращение в детстве, что в совокупности

позволяет оценить риск развития СДВГ у людей к периоду взрослости. По мнению авторов, установление надежных предикторов клинического течения помогло бы врачу принять решение о лечении и использовать эту информацию для представления о необходимости продолжительности вмешательств [16].

Согласно международному консенсусному заявлению Всемирной федерации СДВГ [17], в клинической практике диагноз СДВГ основывается на выявлении в анамнезе симптомов расстройства, которые начинаются в детстве или раннем подростковом возрасте и со временем значительно отягощаются, поэтому их можно дифференцировать от других расстройств личности. Предлагается учитывать наличие иных коморбидных состояний: депрессивной дистимии, циклотимии, биполярного расстройства, тревожных расстройств, расстройств личности и др., которые значительно осложняют лечение, а следовательно, его течение и прогноз. Кроме того, в каждом конкретном случае требуется проведение дифференциального диагноза. СДВГ необходимо дифференцировать от других заболеваний со схожими симптомами: дисфункция щитовидной железы (гипертиреоз); эпилепсия (простые и сложные абсансы); сенсорный дефицит (потеря слуха); нарушения сна (сонное апноэ); отравление свинцом; лечение препаратами (агонисты бензодиазепиновых рецепторов, противосудорожные средства, антигистаминные препараты и т.д.); печеночная недостаточность; нарушения мозгового кровообращения (инсульт/инфаркт головного мозга); посттравматический синдром и др. [17]. Все эти патологии могут привести к неправильной постановке диагноза, вынуждая проводить специфические дополнительные тесты при выявлении каждого из симптомов, необходимые для постановки окончательного диагноза. Их хронология и эволюция также имеют основополагающее значение при проведении дифференциальной диагностики.

На сегодняшний день в России с целью диагностики СДВГ применяют шкалы ADHD RS-IV (Attention deficit hyperactivity disorder Rating Scale-IV) и критерии МКБ-11.

Для диагностики СДВГ у взрослых по ADHD RS-IV необходимо наличие 5 из 9 стандартных симптомов невнимательности и 5 из 9 симптомов гиперактивности плюс импульсивности, в отличие от детей, у которых для постановки диагноза необходимо наличие как минимум 6 критериев. Для диагностики гиперактивного расстройства внимания, согласно исследовательским критериям МКБ-11, необходимо наличие не менее 6 симптомов дефицита внимания из 9, 3 симптомов гиперактивности из 5 и хотя бы 1 симптом импульсивности из 4 [18].

Международное консенсусное заявление Всемирной федерации СДВГ дополнительно рекомендует использовать следующие инструменты.

1. Диагностический сбор данных «Рейтинговые шкалы Коннерса для СДВГ у взрослых» с двумя раз-

часть I: структурированное интервью, в котором собирается информация, относящаяся к истории болезни, течению, факторам риска СДВГ и сопутствующему психическому заболеванию.

Часть II: полуструктурированное интервью, которое оценивает наличие симптомов СДВГ в соответствии с критериями DSM-5.

2. Шкала самооценки СДВГ для взрослых: анкета для самостоятельного заполнения, предназначенная для диагностики СДВГ у взрослых. Вопросы, содержащиеся в этой шкале, совпадают с восемнадцатью критериями DSM-5.

3. Диагностическое интервью для СДВГ у взрослых (Diagnostic Interview for ADHD in Adults, DIVA) на основе критериев СДВГ в DSM-5 и шкала диагностики СДВГ у взрослых (Adult ADHD Self-Report Scale, ASRS 1.1): включают исключительно основные симптомы, необходимые, согласно DSM-5, для постановки диагноза СДВГ, но не симптомы и синдромы сопутствующих психических расстройств.

4. Психиатрическое исследовательское интервью о психоактивных веществах и психических расстройствах для DSM-IV: разработано для поиска и диагностики других психических расстройств в соответствии с критериями DSM-IV, сопутствующими расстройствами, связанными с употреблением психоактивных веществ [17].

ЛЕЧЕНИЕ СДВГ

Контроль состояния пациента с СДВГ в большей степени регулируется поведенческими и фармакологическими вмешательствами и зависит от возрастной категории. Так, в раннем детском возрасте отдается предпочтение поведенческим стратегиям, в среднем детстве — фармакологическим и поведенческим стратегиям, а в подростковом и взрослом периоде жизни — фармакологическим вмешательствам [10].

Фармакотерапия является основой лечения взрослых с СДВГ [12], хотя нефармакологические методы лечения также могут быть применены в комплексе лечения. Фармакологическое лечение СДВГ первой линии предполагает назначение пациентам психостимуляторов короткого и длительного действия. При разработке плана лечения взрослых с СДВГ важно понимать, что требования взрослой жизни как на работе, так и дома требуют контроля симптомов в течение всего дня, вследствие чего лекарственная форма длительного действия становится наиболее предпочтительной [8].

Для лечения симптомов СДВГ медицинские организации Канады [19] и Европы [20] рекомендуют использование психостимулирующих препаратов. Однако начинать лечение, по их мнению, необходимо с психологического образования и управления поведением, особенно для лиц с незначительными симптомами [14]. Лечение пациентов моложе 6 лет с диагнозом СДВГ следует начинать с обучения родителей управлению поведением детей, а медикаментозное лечение следует

использовать только в более тяжелых или невосприимчивых к лекарственной терапии случаях. В рекомендациях Национального института здравоохранения и совершенствования медицинской помощи (NICE) рекомендуется, чтобы медикаментозное лечение детей в возрасте до 5 лет рассматривалось только в том случае, если уже была предпринята попытка обучения родителей и получено мнение другого специалиста, имеющего опыт работы с СДВГ у маленьких детей [19].

Одним из подходов к психосоциальной терапии признается когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) — модель, которая сочетает в себе организацию и планирование более высокого уровня, обучение поведенческим навыкам и когнитивную реструктуризацию. КПТ широко используется как самостоятельная терапия и в сочетании с фармакотерапией при лечении СДВГ у взрослых [21]. Другим подходом психосоциальной терапии является диалектическая поведенческая терапия (ДПТ), применение которой целесообразно при лечении пограничного расстройства личности. Данная терапия включает в себя развитие определенных навыков, помогающих контролировать и регулировать негативные эмоции, развивать эффективные межличностные отношения, а также повышать устойчивость к стрессу и внимательность [22]. При модификации подхода в соответствии с потребностями и особенностями развития взрослых пациентов с СДВГ ДПТ показала свою эффективность в ослаблении симптомов заболевания [23].

Среди методов лечения СДВГ у взрослых выделяют также физические упражнения, которые повышают активность дофамина и норадреналина в мозге аналогично психостимулирующим препаратам [24]. Так, исследование, в котором принимали участие мужчины старше 18 лет, не принимающие на данный момент какие-либо стимулирующие препараты, показало, что 20 минут умеренно интенсивных упражнений временно повышают мотивацию к выполнению когнитивных задач, увеличивают ощущение энергии и уменьшают усталость и депрессию [25]. Однако поведенческие показатели внимания (выполнение непрерывного задания и задания на бдительность Бакана) и гиперактивность (движение ног при выполнении когнитивного задания) существенно не изменялись [23], и это позволяет предположить, что представленные упражнения лучше всего подходят для использования в качестве аугментационной терапии [26].

Другой тип немедикаментозной терапии — практика внимательного осознания — включает в себя медитативные упражнения, направленные на улучшение внимания, исполнительных функций и регуляции эмоций у взрослых с СДВГ [27]. В одном из исследований взрослые с СДВГ, прошедшие 8 еженедельных занятий по практике внимательного осознания, продемонстрировали улучшение в области гиперактивности/импульсивности и дефицита внимания. У них также отмечено улучшение настроения и качества жизни в сопоставлении с исходным уровнем до проведения терапии

и по сравнению с пациентами, которые не проходили терапию по практике осознанного сознания. Было выявлено, что у взрослых с СДВГ, которые не отвечали на проводимую фармакотерапию, комбинированная КПТ и ДПТ, включающая компонент осознанности, уменьшала остаточные симптомы СДВГ [28].

Дисфункция префронтальной коры (ПФК) часто связана с симптоматологией СДВГ, что обусловлено участием ПФК в регулировании внимания и других когнитивных способностей более высокого порядка [29]. Изменения содержания моноаминов в ПФК, включая дофаминовую и норадреналиновую системы, которые модулируют функцию префронтальной коры, могут частично объяснять симптомы СДВГ и значительную связь других сопутствующих психических заболеваний с СДВГ.

Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) для лечения СДВГ у взрослых одобрены несколько фармакологических групп. Эти препараты включают в себя психостимуляторы (на основе амфетамина или метилфенидата) и психотропные без психоаналептического эффекта с несколькими различными механизмами действия, разными системами доставки и фармакокинетическими профилями (атомоксетин). Оба класса препаратов имеют ограничения и побочные эффекты с показателями уровня несоблюдения режима лечения в диапазоне от 15 до 87% [30].

Группы препаратов, использующиеся для лечения СДВГ

Психостимуляторы, впервые использованные в 1930-х гг., продолжают оставаться препаратами первой линии для лечения симптомов СДВГ и включают метилфенидат и амфетамин. Механизмы действия обоих лекарственных препаратов схожи. Метилфенидат блокирует пресинаптические переносчики дофамина и норадреналина, тем самым усиливая передачу катехоламинов; амфетамин также способствует высвобождению из везикулярного пула пресинаптических нервных окончаний и тормозит обратный захват дофамина и норадреналина, ингибирует моноаминоксидазу [31].

Продолжительность действия является важным ограничением для этих групп препаратов. В зависимости от активного агента и индивидуальной вариабельности стимуляторы обеспечивают ослабление симптомов СДВГ не более, чем на 12–13 ч при приеме однократной дозы, учитывая составы с пролонгированным высвобождением. Побочные эффекты идентичны как для метилфенидата, так и для амфетамина, однако чаще возникают при употреблении амфетамина. К таким нежелательным реакциям относят снижение аппетита, нарушения сна, тошноту, ксеростомию, головную боль и раздражительность, наблюдаемые в любом возрасте, но несколько чаще у детей раннего возраста [31, 32]. Более того, некоторые данные свидетельствуют о том, что эти препараты могут отрицательно влиять на траектории роста и увеличивать вес/индекс массы тела пациентов после длительного лечения [14]. Учитывая

потенциальные эффекты психостимуляторов, опасения, что их употребление может увеличить вероятность последующего злоупотребления психоактивными веществами и формирование зависимости, вполне обоснованны [31]. Однако эта озабоченность не находит отражения в лонгитюдных исследованиях: полученные результаты свидетельствуют, что употребление стимуляторов либо вовсе не влияет на риск злоупотребления психоактивными веществами, либо снижает его [31]. Во многих развитых странах часто возникают ситуации, когда люди без СДВГ приобретают стимуляторы с целью повышения успеваемости или продуктивности на работе [31]. Еще одна проблема заключается в том, что стимуляторы с их симпатомиметическими свойствами увеличивают вероятность развития нежелательных сердечно-сосудистых событий. Хотя первоначальные исследования на небольших ретроспективных выборках пациентов показали наличие связи между употреблением стимуляторов и внезапной кардиальной смертью, крупномасштабные регистрационные исследования в целом были обнадеживающими, не обнаружив связи между серьезными сердечно-сосудистыми событиями и применением психостимуляторов [32]. Считается, что детям с определенными сопутствующими заболеваниями не следует назначать стимуляторы, поскольку они могут ухудшить симптомы, например, у детей с агрессивным поведением, бессонницей или тиками [15, 31].

Психотропные средства без психоаналептического эффекта (ПБПАЭ) также показали свою эффективность в краткосрочной перспективе [32]. Препараты, не оказывающие психостимулирующего эффекта, обладают более низкой частотой возникновения нежелательных лекарственных реакций и величиной эффекта. Таким образом, они могут быть предназначены для пациентов, у которых отсутствует эффект при назначении психостимуляторов или отмечаются выраженные нежелательные реакции при их применении. К ПБПАЭ относятся ингибитор переносчика норадреналина атомoksetин и агонисты α_2 -адренорецепторов гуанфацин и клонидин. В большинстве руководств по лечению СДВГ в других странах ПБПАЭ рассматриваются как лечение второй линии в том случае, когда результат лечения психостимуляторами оказывается недостаточным. Рекомендации Национального института здравоохранения и передового опыта (National Institute for Health and Care Excellence, NICE), например, предполагают, что детей с СДВГ переводят на атомoksetин или гуанфацин в том случае, если отмечается плохая переносимость метилфенидата или амфетамина; для взрослых же в этом случае рекомендуется переход на атомoksetин, так как доказательств эффективности агонистов α_2 -адренорецепторов при СДВГ у пациентов старше 18 лет меньше [30]. В отличие от стимуляторов атомoksetин может не вызывать обострения тиков у пациентов с синдромом Туретта и СДВГ [32].

Стоит отметить, что достаточно часто на настоящий момент при лечении СДВГ используется комбинация психотропных препаратов, особенно при наличии

сопутствующей патологии. Во многих исследованиях предполагается, что у пациентов, получающих несколько психотропных препаратов одновременно, возможны межлекарственные взаимодействия [32], что повышает риск нежелательных эффектов.

Из ингибиторов обратного захвата норадреналина (ИОЗН) препаратом первого выбора считается атомoksetин. Фармакодинамика препарата основывается на обратном захвате катехоламинов в пресинаптическом нервном окончании, в результате чего увеличивается количество дофамина и норадреналина в синаптической щели нервных окончаний. Основываясь на литературных данных, можно сказать, что препарат обладает высокой эффективностью при терапии СДВГ, не вызывает выраженных нежелательных реакций и привыкания даже при длительном применении. Однако в настоящее время атомoksetин не имеет регистрации на территории РФ, вследствие чего в клинической практике не применяется.

Другим препаратом выбора, относящимся к этой группе и зарегистрированным на территории РФ, является атомoksetина гидрохлорид [33]. Атомoksetина гидрохлорид оказывает положительно влияние на характеристики поведения взрослых. Его действие отмечается уже в начале лечения, но эффект нарастает в течение 3–4 недель непрерывного приема препарата. Результаты исследований, проведенных среди подростков и взрослых с диагнозом СДВГ, демонстрируют что 65–75% пациентов чаще всего положительно реагируют на применение психостимуляторов в процессе терапии в сравнении с 4–30% пациентов, получающими плацебо [33]. Наиболее частыми побочными эффектами являются нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: боли в животе, тошнота, запоры, сухость во рту.

Препараты, не зарегистрированные на территории РФ по показаниям СДВГ, но признанные перспективными для лечения СДВГ

Вилоксазин (SPN-812) — это новый ИОЗН, который был протестирован в рандомизированном двойном слепом исследовании с параллельными группами на детях [34]. Вилоксазин в дозе 100, 200, 300, 400 мг/сут сравнивали с плацебо в течение 8 недель. Переносимость вилоксазина была хуже (23–33% выбывших), чем плацебо (12,5%). Наиболее частыми нежелательными явлениями были сонливость, головная боль, снижение аппетита, а общая частота психических нежелательных побочных действий составляла примерно 20%: раздражительность была единственным перечисленным психическим нежелательным явлением и встречалась более чем у 5% субъектов. Вилоксазин превосходил плацебо начиная с 4-й недели, хотя в конечной точке только дозы 300 и 400 мг/сут сохраняли превосходство.

Ребоксетин является специфическим ИОЗН [35], который оказывает положительное влияние на внимание и исполнительные функции [35]. Ребоксетин был протестирован у взрослых и детей, в результате была установлена его частичная эффективность, а среди

побочных эффектов отмечались головная боль, плохой аппетит, нарушения сна, тревога и раздражительность [36].

Эдивоксетин также относится к группе специфических ИОЗН [36]. Препарат обладает сопоставимой с метилфенидатом эффективностью и переносимостью. Сравнение нежелательных явлений двух препаратов (эдивоксетина и метилфенидата) показало, что при приеме эдивоксетина наблюдались тошнота, рвота и сонливость, в то время как при приеме метилфенидата отмечались нарушения сна и снижение аппетита/потеря веса. Статистических сравнений между эдивоксетином и метилфенидатом в отношении эффективности опубликовано не было.

Изучение препарата ампрелоксетин от Theravance было прекращено после испытаний второй фазы [37], в настоящее время он разрабатывается для лечения нейрогенной ортостатической гипотензии.

Из энгибиторов обратного захвата серотонина-норадренина (ИОЗСН) дулоксетин (перепрофилированный эмерджентный препарат) был протестирован в рамках одноруппового исследования в течение 6 недель у пациентов до 18 лет [38]. Доза дулоксетина составляла 60 мг/сут. Уменьшение симптомов СДВГ было очевидным начиная с 4-й недели, при этом суммарное количество баллов по шкале Корнера уменьшалось на 6-й неделе. Важно отметить, что 24% пациентов выбыли из лечения (18% из-за развития нежелательных явлений), что не было отражено в статье. Среди зарегистрированных побочных эффектов преобладали снижение аппетита, сухость во рту и бессонница, головная боль, тошнота, сонливость, тревога и нервозность. В другом рандомизированном двойном слепом исследовании у взрослых пациентов проводили сравнение эффективности и безопасности дулоксетина в дозе 60 мг/сут с плацебо в течение 6 недель. 40% пациентов выбыли из группы дулоксетина в первую неделю приема из-за развития нежелательных явлений, включающих ксеростомию, повышенную тревожность, тошноту и головокружение, в то время как в группе плацебо выбывших не было [39]. Данный препарат зарегистрирован и применяется на территории России с 2013 г.

Ингибиторы обратного захвата норадренина-дофамина (ИОЗНД) вследствие повышения уровня дофамина и/или норадренина в префронтальной коре и ядрах базальных ганглиев могут уменьшить такие симптомы СДВГ, как дефицит внимания и гиперактивность. Ингибирование обратного захвата дофамина (метилфенидат, амфетамин) и, во вторую очередь, обратного захвата норадренина (атомоксетин) относится к наиболее эффективным механизмам, используемым в современной клинической практике.

К ингибиторам обратного захвата серотонина-норадренина-дофамина (ИОЗСНД) относят: дазотралин, центанафадин, венлафаксин, из которых только последний зарегистрирован в России.

1. Дазотралин является тройным ингибитором обратного захвата с преимущественным действием

на дофамин и норадренин и в пять раз более слабым сродством к переносчику серотонина. В доклинических испытаниях дазотралин значительно уменьшал импульсивные и немедленные ответные реакции, как и метилфенидат [40]. Проявление импульсивности считается фактором риска развития аддитивных расстройств. Вентральное полосатое тело участвует в опосредовании поведенческих реакций и физиологических состояний, связанных с вознаграждением, а нарушение регуляции дорсальной части также связано с наличием импульсивности поведения, способствуя возникновению зависимости и влияя на импульсивное принятие решения [40]. Фармакокинетические особенности препарата (медленное всасывание и длительный период полувыведения) обуславливают возможность его однократного применения в течение суток.

Дазотралин был испытан в плацебо-контролируемом рандомизированном двойном слепом исследовании у взрослых. Представленный препарат вводили пациентам в дозе 4–8 мг/сут в течение 4 лет. Использование снотворных Z-препаратов (залеплон, золпидем, зопиклон) позволяло управлять нежелательными явлениями. Переносимость дозы дазотралина 4 мг/сут была лучше (11% выбывших против 9% для плацебо), но применение препарата в дозе 8 мг/сут приводило к выбыванию пациентов из исследования (49% выбывших). Однако применение дазотралина в дозе 8 мг/сут способствовало значительному уменьшению симптомов СДВГ. Наиболее частыми нежелательными явлениями были бессонница, снижение аппетита, тошнота и сухость во рту [40].

Другое плацебо-контролируемое рандомизированное двойное слепое исследование было проведено среди пациентов детского возраста. Дазотралин применяли в дозе 2 или 4 мг/сут в течение 6 недель. Показатели выбывания пациентов из исследования были идентичными во всех группах лечения (от 20 до 24%), однако в группе 4 мг/сут более половины выбывших покинули исследование в связи с развитием побочных эффектов по сравнению с одной четвертой выбывших в группе пациентов, получавших по 2 мг/сут. Лечение дазотралином в дозе 4 мг/сут превосходило плацебо по симптомам СДВГ начиная с первой недели лечения. Наиболее частыми нежелательными явлениями были бессонница, снижение аппетита и веса, раздражительность и невыраженные психотические симптомы. Таким образом, применение дазотралина в дозе 4 мг/сут было достаточно эффективно у пациентов детского возраста, однако проблемы безопасности лечения все же имели место [41].

В аналогичном исследовании, в которое были включены пациенты детского возраста, дазотралин в дозах 4 и 6 мг/сут (назначался перед сном) сравнивался с группой плацебо рандомизированным двойным слепым методом с использованием шкал академической успеваемости в качестве первичных результатов [42].

В группе пациентов, принимавших 6 мг/сут, 15% выбыли в связи с развитием нежелательных явлений,

после чего клиническое исследование было прекращено. Среди пациентов, получавших дозу 4 мг/сут, из-за побочных эффектов выбыли 5%. Дазотралин в дозе 4 мг/сут приводил к значительному улучшению успеваемости, сохранявшемуся в течение дня. Общие нежелательные явления, встречающиеся значительно чаще при приеме дазотралина в дозе 4 мг/сут, включали бессонницу, головную боль и снижение аппетита. Пять процентов пациентов сообщали об обманах восприятия, которые прекращались самостоятельно в двух третях случаев без изменения лечения. В дозе 6 мг/сут он показал более высокую частоту бессонницы, галлюцинаций, аффективной лабильности и потери веса, что свидетельствует о плохой переносимости высоких доз.

2. Цетанафадин представляет собой тройной ингибитор обратного захвата с преимущественной эффективностью в отношении норадреналина и дофамина и мягким действием в отношении серотонина (5-НТ) в соотношении 1:6:14 соответственно. Его форма с замедленным высвобождением в настоящее время проходит третью фазу клинических исследований (компания Neurovance (Otsuka)) [43].

3. Венлафаксин является ингибитором обратного захвата моноаминов с дозозависимой специфичностью. В низкой дозе (75 мг) венлафаксин является ИОЗСНД, а в более высоких дозах (150–225 мг) он действует как ИОСЗН, оказывая слабое влияние на обратный захват дофамина. Двойное слепое рандомизированное исследование венлафаксина у детей (продолжительность 6 недель), в котором низкие дозы венлафаксина (25 мг 2–3 раза в день) сравнивались с метилфенидатом 20–30 мг/день, позволило выявить, что показатели выбывания пациентов были одинаковыми во всех группах, в то время как головные боли и бессонница чаще встречались при приеме метилфенидата. Отличий в эффективности изучаемых препаратов выявлено не было [44]. Рандомизированное двойное слепое исследование венлафаксина у взрослых пациентов (продолжительность 6 недель), в котором изучалось использование венлафаксина в дозе 75 мг 3 раза в день по сравнению с плацебо, позволило установить, что венлафаксин обладает большей эффективностью, чем плацебо. Переносимость венлафаксина была аналогичной плацебо, поскольку единственным побочным эффектом, приписываемым венлафаксину, была сексуальная дисфункция.

Другие препараты, на данный момент не прошедшие регистрацию в Российской Федерации по показанию СДВГ

1. Типепидин является противокашлевым средством центрального действия, ингибирующим связанные с G-белком токи, активируемые внутренне выпрямляющими калиевыми каналами (GIRK). Эта активность связана с повышением уровня моноаминов в головном мозге; таким образом, типепидин может подавлять экспериментально индуцированную гиперактивность у крыс [45]. Типепидин изучали у детей в рамках исследования одной группы продолжительностью 4 недели.

Препарат назначался в дозе 10 мг 3 раза в день, и 7 из 10 детей использовали типепидин в качестве дополнения к другим психиатрическим препаратам. Симптомы СДВГ уменьшились, случаев выбывания пациентов из исследования и развития нежелательных реакций зафиксировано не было [45]. В другом рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании у детей, проведенном S. Dehbozorghi и соавт., к ранее назначенной терапии метилфенидатом (0,3–1,5 мг/кг/сут) в течение 8 недель добавляли типепидин 5–10 мг 3 раза в сутки [46]. Переносимость была одинаковой и хорошей во всех группах, но о нежелательных явлениях также сообщалось: наиболее распространенными из них были анорексия, недомогание и головная боль. Добавление типепидина привело к значительному постепенному улучшению симптомов СДВГ, особенно гиперактивности-импульсивности.

2. Вортиоксетин является ИОЗСНД и селективным модулятором серотонина-норадреналина. Поскольку препарат продемонстрировал некоторое положительное влияние на когнитивные функции, вортиоксетин был протестирован в рандомизированном контролируемом исследовании с параллельными группами у взрослых с СДВГ [47]. Вортиоксетин в дозе 10 или 20 мг/день сравнивали с плацебо в течение 12 недель. Переносимость была одинаковой для всех групп с частотой выбывания около 10–15%, в то время как нежелательными явлениями при приеме вортиоксетина были тошнота и утомляемость. По основному исходу вортиоксетин не превосходил плацебо.

3. Брилароксазин — многофункциональный препарат с частичным агонизмом дофаминергических D2, D3, D4, частичным агонизмом серотонинергических 5-НТ1А, 5-НТ2А и антагонизмом 5-НТ2А, 5-НТ2В, 5-НТ6, 5-НТ7 рецепторов. Брилароксазин прошел испытания фазы 1 для лечения СДВГ, но в настоящее время Reviva Pharmaceuticals разрабатывает его для лечения легочной гипертензии и шизофрении.

Среди препаратов ГАМКергической системы N-пантоил-ГАМК (НПГ) представляет собой слитый аналог гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и пантотеновой кислоты, который обладает особыми нейрофармакологическими характеристиками. Препарат может действовать как агонист ГАМК, кроме того, он оказывает дофаминергическое действие и стимулирует выработку ацетилхолина. НПГ изучали у 6 детей с СДВГ без сопутствующей патологии [48]. В этом двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании по сравнению с плацебо дозу НПГ титровали в течение 4 месяцев до 30 мг/кг в день. Эффективность НПГ не отличалась от плацебо в любой момент времени, однако у пациентов наблюдалось значительное улучшение вторичных результатов по шкале оценки функциональных нарушений Вейсса. Представленная шкала была разработана с целью измерения влияния эмоциональных и поведенческих проблем на функциональные нарушения. Серьезных нежелательных явлений при проведении исследования ни в одной из групп не

отмечалось, а эффективность НПГ соответствовала таковой, как и у плацебо. НПГ тестировался также в максимальной дозе 1250 мг/сут в однокрупном исследовании продолжительностью 2 месяца. Добавление НПГ к основной фармакотерапии показало эффективность со второй недели по субшкалам CHIP (Child Health and Illness Profile; профиль здоровья и болезней детей), успеваемости в школе и избегания (неприятя) риска. Побочные эффекты не исследовались. Препарат применяется в России [48].

Препараты, угнетающие глутаматергическую передачу в ЦНС. Метаботропные рецепторы глутамата функционально различны: метаботропные рецепторы глутамата (mGluR1 и mGluR5) оказывают агонистическое действие на ионотропные рецепторы глутамата, селективно связывающий N-метил-D-аспартат (NMDA), в то время как другие mGluR являются антагонистами.

1. В качестве неконкурентного антагониста NMDA-рецепторов амантадин увеличивает высвобождение дофамина и ингибирует обратный захват дофамина. Он использовался как противовирусное средство и при деменции Паркинсона [49]. Амантадин изучался в двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании у детей. Амантадин в дозе 50 мг или метилфенидат в дозе 10 мг вводили 2 или 3 раза в день в зависимости от массы тела в течение 6 недель. Один пациент в группе выбыл из исследования, и побочные эффекты были сопоставимы, за исключением снижения аппетита и беспокойства, которые имели более высокую частоту встречаемости при приеме метилфенидата. Эффективность обоих методов лечения была одинаковой в каждый момент времени с аналогичной тенденцией к снижению [50].

2. Мемантин относится к неконкурентным антагонистам рецепторов NMDA, лицензированным для использования при деменции, протестирован и для других нарушений со стороны психического здоровья в качестве самостоятельной или дополнительной терапии. Мемантин был исследован в одной группе взрослых пациентов с СДВГ [32]. Дозы мемантина подбирались индивидуально до 10 мг 2 раза в день. Исследование длилось 12 недель. Среди определенного количества участников (18%) наблюдалась непереносимость мемантина, остальные, в свою очередь, достигли наибольшей дозы. Терапевтический эффект, выражающийся в снижении симптомов СДВГ и нейропсихологических параметров, был значительным: практически 56% исследуемых показали отсутствие основных симптомов заболевания в конечной точке. Наиболее частые побочные эффекты включали спутанность сознания, седативный эффект, головокружение, желудочно-кишечные и скелетно-мышечные нарушения.

Мемантин был испытан также у детей. В этом рандомизированном двойном слепом исследовании с параллельными группами сравнивали мемантин в дозе 10 мг 2 раза в день с метилфенидатом в дозе 10 мг 2 или 3 раза в день в зависимости от веса пациента. Исследование длилось 6 недель. 35% исследуемых,

принимающих мемантин, были из эксперимента, что значительно превышало количество выбывших, получающих метилфенидат (35% против 5%), что не было подчеркнуто авторами. Среди участников, завершивших исследование, не было различий между лечением мемантином и метилфенидатом в отношении нежелательных явлений или симптомов СДВГ в любой момент времени. Однако наблюдалась значительная разница в изменении показателей с течением времени, что указывало на большее снижение при приеме метилфенидата. В этом исследовании мемантин оказался менее эффективным, чем метилфенидат, и, по нашему мнению, также менее переносимым [32].

Другое исследование S. Mohammadzade и соавт. позволило оценить эффективность мемантина в двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании по сравнению с плацебо у взрослых [51]. Мемантин применяли в дозе 10 мг 2 раза в день в течение 6 недель. Значительное число пациентов выбыло из исследования мемантином по сравнению с плацебо (30% против ни одного), что опять же не было подчеркнуто авторами. Среди участников, завершивших исследование, не было различий в частоте нежелательных явлений, в то время как мемантин значительно превосходил плацебо в уменьшении симптомов СДВГ. Таким образом, мемантин показал эффективность в снижении симптомов СДВГ [51]. Все перечисленные в этом разделе препараты этой группы имеют регистрацию на территории Российской Федерации и могут быть назначены пациентам с СДВГ.

Препараты мелатонинергической системы. Механизмы, лежащие в основе действия мелатонинергических средств, в настоящее время полностью не выяснены, несмотря на то что данная группа препаратов достаточно широко применяется в нашей стране. Мелатонин является эндогенным метаболитом серотонина, вырабатываемым из аминокислоты триптофана. Мелатонин связывается с несколькими рецепторами, известными в настоящее время лишь частично, и участвует в регуляции циркадианных ритмов и выработке гормонов. Препарат обладает антигипертензивным, антидепрессивным, анксиолитическим и противовоспалительным свойствами. Кроме того, в эксперименте на мышах было показано, что мелатонин уменьшает проявления СДВГ [52]. Помимо непосредственного воздействия на проявления невнимательности и гиперактивности, мелатонинергические агонисты могут быть полезны для поддержания цикла «сон-бодрствование» у пациентов, принимающих стимуляторы, которые, как известно, нарушают цикл мелатонина, ухудшая качество и продолжительность сна [53].

1. Мелатонин был протестирован в рандомизированном двойном слепом исследовании с параллельными группами [53] в дозе 3–6 мг по сравнению с плацебо в дополнение к метилфенидату у детей. Мелатонин не имел значительного эффекта по сравнению с ухудшением сна из-за метилфенидата.

2. Агомелатин — многофункциональный препарат, сочетающий мелатонинергический агонизм

с серотонинергическим антагонизмом к 5-HT_{2C}, что, возможно, имеет преимущество перед мелатонином. В настоящее время он используется для лечения больших форм депрессии со значительными сдвигами в циркадном ритме.

Четырехнедельное открытое исследование А. Naguy, B. Alamiri агомелатина в дозе 25 мг/сут в сравнении с плацебо длилось 4 месяца. [54]. Авторы не сообщили о результатах по безопасности, заявив, что агомелатин по переносимости аналогичен плацебо. Несмотря на минимальный размер выборки, агомелатин превосходил плацебо по баллам (по шкале Корнера) основного показателя. Добавление агомелатина к метилфенидату оказалось безопасным и эффективным в улучшении основных симптомов СДВГ.

Агомелатин также тестировали в качестве монотерапии у детей в ходе 6-недельного рандомизированного двойного слепого исследования с параллельными группами [54]. Агомелатин применяли в дозе 15–25 мг/сут по сравнению с метилфенидатов в дозе 20–30 мг/сут. Два метода лечения продемонстрировали схожие результаты в отношении симптомов СДВГ, и исследование имело достаточную мощность, чтобы заявить о не меньшей эффективности. Авторы пришли к выводу, что лечение одинаково безопасно; тем не менее мы отметили, что агомелатин, как правило, безопаснее метилфенидата: показатели выбывания не отличались друг от друга, в то время как метилфенидат чаще вызывал у пациентов бессонницу (24% против 4%, $p = 0,09$) и головную боль (28% против 8%, $p = 0,13$).

Дальнейший поиск инструментов для проведения эффективной фармакотерапии СДВГ позволил оценить результаты изучения еще ряда препаратов, которые на данный момент нуждаются в дальнейших испытаниях.

Препараты дофаминергической системы. Дофаминовые рецепторы D₄ также тесно связаны с передачей глутаматергических сигналов за счет функциональной регуляции активности AMPA-рецепторов [55]. Более того, специфические модуляторы рецепторов D₄ могут изменять фенотип крыс с поражением гидроксидафамином, а крысы с нокаутом D₄, пораженные гидроксидафамином, не проявляют ожидаемой гиперактивности.

Молиндон был испытан в дозе 10–40 мг/сут у детей в рамках неконтролируемого исследования с параллельными группами продолжительностью 12 недель [52]. Побочные эффекты зависели от дозы по частоте и интенсивности и в основном представляли собой сонливость, увеличение массы тела, акатизию, седативный эффект и боль в животе. Симптомы СДВГ уменьшались примерно на 30% при приеме молиндона в дозе 10–30 мг/сут и примерно на 50% при дозе 40 мг/сут. Дальнейшие испытания молиндона не публиковались.

Препараты с каннабиноидной передачей. Участие каннабиноидной системы в СДВГ не имеет четкого объяснения, а клиническая эффективность фитоканнабиноидов для лечения СДВГ основана

на неопубликованных данных и результатах применения препаратов пациентами в виде самолечения. Данные о роли фитоканнабиноидов в усилении дофаминергической передачи [52], которая считается основным терапевтическим механизмом терапии СДВГ, все еще противоречивы [52], но заслуживают дальнейшего изучения.

Сативекс представляет собой спрей для слизистой оболочки полости рта, состоящий из равных частей дельта-9-тетрагидроканнабинола и каннабидиола, который был протестирован на взрослых [56]. Это двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование по сравнению с плацебо длилось 2 недели титрования и 4 недели фиксированной дозы. Переносимость была хорошей и одинаковой для всех групп лечения, побочные эффекты были минимальными, в основном это были головокружение и диарея. Препарат не проявлял значительного эффекта по сравнению с плацебо, хотя по отдельным параметрам эффективности у пациентов отмечалось улучшение. Авторы пришли к выводу, что хороший эффект, наблюдаемый у некоторых участников по некоторым показателям, но не у всех участников и не по всем показателям, соответствует модели самостоятельного введения, часто наблюдаемой у пациентов с СДВГ.

Немедикаментозные методы лечения, такие как психологическое консультирование, включая когнитивно-поведенческую терапию (целеполагание, самоконтроль, моделирование, ролевые игры), часто оказываются эффективными и способствуют социализации детей с СДВГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последние 35 лет СДВГ стал одним из наиболее часто диагностируемых, исследуемых и подлежащих лечению психоневрологических поведенческих состояний. Тем не менее результаты вмешательств остаются неудовлетворительными и дискуссионными, поскольку диагностика заболевания представляет определенные трудности во всех возрастных категориях. Требуется дифференциальная диагностика с целью уточнения диагноза, особенно у взрослых, так как к периоду взросления клинические проявления синдрома претерпевают существенные изменения, становятся более разнонаправленными с присутствием признаков роста когнитивного дефицита. К тому же существует мнение о возможности дебюта СДВГ в периоде взрослости либо усугубления клинических симптомов, которые в детстве не были столь выраженными и были расценены как вариант нормы. В случае неточности или несвоевременности постановки диагноза пациент, вероятно, не получает адекватную терапию, что снижает качество жизни как самого пациента, так и окружающих его людей. До сих пор не достигнут консенсус не только по вопросам этиопатогенеза в отношении вариабельности клинических проявлений и диагностических критериев СДВГ, но и по проблеме эффективной

терапии этого расстройства. Анализ данных научной литературы показал, что наиболее важными факторами при выборе фармакотерапии данного синдрома являются возраст пациента, тяжесть и особенности течения заболевания, кроме того, следует учитывать эффективность ранее проведенной фармакологической коррекции.

Успехи, достигнутые учеными за последние 10 лет в понимании этиопатогенеза СДВГ, разработка модели СДВГ содержат большой потенциал для стимулирования новых фармакотерапевтических решений. Требуется дальнейшее изучение проблемы дополнительных возможностей эффективной терапии СДВГ, поскольку есть необходимость предложения принципиально новых средств коррекции, обоснованных новыми знаниями в области этиологии, патогенеза и клинической variability заболевания.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Terán PA. Trastorno por déficit de atención/hiperactividad y uso de sustancias. Evidencias científicas [Attention-deficit/hyperactivity disorder and substance abuse. Scientific evidence]. *Medicina*. 2020;80(2):76–79. (In Spanish). URL: <https://www.medicinabuenosaires.com/revistas/vol80-20/s2/76.pdf>
2. Stanton KJ, Denietolis B, Goodwin BJ, Dvir Y. Childhood Trauma and Psychosis: An Updated Review. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2020;29(1):115–129. doi: [10.1016/j.chc.2019.08.004](https://doi.org/10.1016/j.chc.2019.08.004) PMID: 31708041.
3. Giuppoi G, Giordano G, Maniscalco I, Erbutto D, Berardelli I, Conca A, Lester D, Girardi D, Pompili M. Suicide risk in attention-defecit/hyperactivity disorder. *Psichiatria Danubina*. 2018;30(1):2–10. doi: [10.24869/psyd.2018.2](https://doi.org/10.24869/psyd.2018.2)
4. Faraone SV, Larsson H. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry*. 2019;24(4):562–575. doi: [10.1038/s41380-018-0070-0](https://doi.org/10.1038/s41380-018-0070-0) PMID: 29892054; PMCID: PMC6477889.
5. Eck SR, Xu SJ, Telenson A, Duggan MR, Cole R, Wicks B, Bergmann J, Lefebvre H, Shore M, Shepard KA, Akins MR, Parikh V, Heller EA, Bangasser DA. Stress Regulation of Sustained Attention and the Cholinergic Attention System. *Biol Psychiatry*. 2020;88(7):566–575. doi: [10.1016/j.biopsych.2020.04.013](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2020.04.013) Epub 2020 Apr 28. PMID: 32600739; PMCID: PMC7487022.
6. Schultz MR, Rabi K, Faraone SV, Kremen W, Lyons MJ. Efficacy of retrospective recall of attention-deficit hyperactivity disorder symptoms: A twin study. *Twin Res Hum Genet*. 2006;9(2):220–232. doi: [10.1375/183242706776382374](https://doi.org/10.1375/183242706776382374) PMID: 16611492.
7. Larsson H, Chang Z, D'Onofrio BM, Lichtenstein P. The heritability of clinically diagnosed attention deficit hyperactivity disorder across the lifespan. *Psychol Med*. 2014;44(10):2223–2229. doi: [10.1017/S0033291713002493](https://doi.org/10.1017/S0033291713002493) PMID: 24107258; PMCID: PMC4071160.
8. Chen Q, Brikell I, Lichtenstein P, Serlachius E, Kuja-Halkola R, Sandin S, Larsson H. Familial aggregation of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Child Psychol Psychiatry*. 2017;58(3):231–239. doi: [10.1111/jcpp.12616](https://doi.org/10.1111/jcpp.12616) PMID: 27545745.
9. Пушкарева ДВ, Иванова ТИ. Синдром дефицита внимания и гиперактивности у взрослых: причины, основные проявления и коморбидные проявления расстройства (литературный обзор). *Омский психиатрический журнал*. 2018;(4):18. Pushkareva DV, Ivanova TI. Attention deficit hyperactivity disorder in adult. Reasons, main symptoms and comorbid mental disorders (a review). *Omsk psychiatric journal*. 2018;(4):18. (In Russ.).
10. Caye A, Rocha TB, Anselmi L, Murray J, Menezes AM, Barros FC, Gonçalves H, Wehrmeister F, Jensen CM, Steinhausen HC, Swanson JM, Kieling C, Rohde LA. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Trajectories from Childhood to Young Adulthood: Evidence from a Birth Cohort Supporting a Late-Onset Syndrome. *Psychiatry*. 2017;73(7):705–712. doi: [11.1001/jama-psychiatry.2016.0383](https://doi.org/10.1001/jama-psychiatry.2016.0383) PMID: 27192050.
11. Rao U, Chen LA. Characteristics, correlates, and outcomes of childhood and adolescent depressive disorders. *Dialogues Clin Neurosci*. 2009;11(1):45–62. doi: [10.31887/DCNS.2009.11.1/urao](https://doi.org/10.31887/DCNS.2009.11.1/urao) PMID: 19432387; PMCID: PMC2766280.
12. Barkley RA. Major life activity and health outcomes associated with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Psychiatry*. 2002;63(12):10–15. PMID: 12562056.
13. Chang Z, Lichtenstein P, D'Onofrio BM, Sjölander A, Larsson H. Serious transport accidents in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and the effect of medication: a population-based study. *Psychiatry*. 2014;71(3):319–325. doi: [10.1001/jamapsychiatry.2013.4174](https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.4174) PMID: 24477798; PMCID: PMC3949159.
14. Sibley MH, Rohde LA, Swanson JM, Hechtman LT, Molina BSG, Mitchell JT, Arnold LE, Caye A, Kennedy TM, Roy A, Stehli A; Multimodal Treatment Study of Children with ADHD (MTA) Cooperative Group. Late-Onset ADHD Reconsidered with Comprehensive Repeated Assessments Between Ages 10 and 25. *Am J Psychiatry*. 2018;175(2):140–149. doi: [10.1176/appi.ajp.2017.17030298](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17030298) Epub 2017 Oct 20. PMID: 29050505; PMCID: PMC5814300.
15. Krasner AJ, Turner JB, Feldman JF, Silberman AE, Fisher PW, Workman CC, Posner JE, Greenhill LL, Lorenz JM, Shaffer D, Whitaker AH. ADHD Symptoms in a Non-Referred Low Birthweight/Preterm Cohort: Longitudinal Profiles, Outcomes, and Associated Features. *Atten Disord*. 2018;22(9):827–838. doi: [10.1177/1087054715617532](https://doi.org/10.1177/1087054715617532) PMID: 26700791; PMCID: PMC4919227.
16. Caye A, Agnew-Blais J, Arseneault L, Gonçalves H, Kieling C, Langley K, Menezes AMB, Moffitt TE, Passos IC, Rocha TB, Sibley MH, Swanson JM, Thapar A, Wehrmeister F, Rohde LA. A risk calculator to predict

- adult attention-deficit/hyperactivity disorder: generation and external validation in three birth cohorts and one clinical sample. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2019;29:e37. doi: [10.1017/S2045796019000283](https://doi.org/10.1017/S2045796019000283) Erratum in: *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2019;29:e41. PMID: 31088588; PMCID: PMC8061253.
17. Faraone SV, Banaschewski T, Coghill D, Zheng Y, Biederman J, Bellgrove MA, Newcorn JH, Gignac M, Al Saud NM, Manor I, Rohde LA, Yang L, Cortese S, Almagor D, Stein MA, Albatti TH, Aljoudi HF, Alqah-tani MMJ, Asherson P, Atwoli L, Bölte S, Buitelaar JK, Crunelle CL, Daley D, Dalsgaard S, Döpfner M, Espinet S, Fitzgerald M, Franke B, Gerlach M, Haavik J, Hartman CA, Hartung CM, Hinshaw SP, Hoekstra PJ, Hollis C, Kollins SH, Sandra Kooij JJ, Kuntsi J, Larsson H, Li T, Liu J, Merzon E, Mattingly G, Mattos P, McCarthy S, Mikami AY, Molina BSG, Nigg JT, Purper-Ouakil D, Omigbodun OO, Polanczyk GV, Pollak Y, Poulton AS, Rajkumar RP, Reding A, Reif A, Rubia K, Rucklidge J, Romanos M, Ramos-Quiroga JA, Schellekens A, Scheres A, Schoeman R, Schweitzer JB, Shah H, Solanto MV, Sonuga-Barke E, Soutullo C, Steinhausen HC, Swanson JM, Thapar A, Tripp G, van de Glind G, van den Brink W, Van der Oord S, Venter A, Vitiello B, Walitza S, Wang Y. The World Federation of ADHD International Consensus Statement: 208 Evidence-based conclusions about the disorder. *Neurosci Biobehav Rev.* 2021;128:789–818. doi: [10.1016/j.neubiorev.2021.01.022](https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.01.022) Epub 2021 Feb 4. PMID: 33549739; PMCID: PMC8328933.
 18. Сухотина НК, Егорова ТИ. Оценочные шкалы синдрома дефицита внимания с гиперреактивностью. *Социальная и клиническая психиатрия.* 2008;4:15–21.
Sukhotina NK, Egorova TI. Assessment scales for attention deficit/hyperactivity disorder. *Social and clinical psychiatry.* 2008;4:15–21. (In Russ.).
 19. Umesh J, Hechtman L, Declan Q, Turgay A, Yaremkko J, Mutch C, Sacks D, Weiss M, Maziade M. Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance (CADDRA). 2019. URL: <https://www.caddra.ca/guidelines/> (available 11.09.2022).
 20. Wolraich ML, Hagan JF Jr, Allan C, Chan E, Davison D, Earls M, Evans SW, Flinn SK, Froehlich T, Frost J, Holbrook JR, Lehmann CU, Lessin HR, Okechukwu K, Pierce KL, Winner JD, Zurhellen W. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents [published correction appears in *Pediatrics*]. 2020 Mar;145(3). *Pediatrics.* 2019;144(4):e20192528. doi: [10.1542/peds.2019-2528](https://doi.org/10.1542/peds.2019-2528)
 21. López-López A, Poch-Olivé ML, López-Pisón J, Cardo-Jalón E; Grupo de Trabajo TDAH de la Sociedad Española de Neuropediatría. Tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad en la práctica clínica habitual. Estudio retrospectivo Treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in clinica practice. A retrospective study. *Medicina (B Aires).* 2019;79(1):68–71. PMID: 30776283.
 22. Barnicot K, Crawford M. Dialectical behaviour therapy v. mentalisation-based therapy for borderline personality disorder. *Psychol Med.* 2019;49(12):2060–2068. doi: [10.1017/S0033291718002878](https://doi.org/10.1017/S0033291718002878) PMID: 30303061.
 23. Tsai CL, Pai MC, Ukropec J, Ukropcová B. Distinctive Effects of Aerobic and Resistance Exercise Modes on Neurocognitive and Biochemical Changes in Individuals with Mild Cognitive Impairment. *Curr Alzheimer Res.* 2019;16(4):316–332. doi:10.2174/156720501666190228125429 PMID: 30819077.
 24. Santonastaso O, Zaccari V, Crescentini C, Fabbro F, Capurso V, Vicari S, Menghini D. Clinical Application of Mindfulness-Oriented Meditation: A Preliminary Study in Children with ADHD. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(18):6916. doi: [10.3390/ijerph17186916](https://doi.org/10.3390/ijerph17186916) PMID: 32971803; PMCID: PMC7557753.
 25. Ahmed R, Aslani P. Attention-deficit/hyperactivity disorder: an update on medication adherence and persistence in children, adolescents and adults. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2013;13(6):791–815. doi: [10.1586/14737167.2013.841544](https://doi.org/10.1586/14737167.2013.841544) PMID: 24219052.
 26. Desai S, Santos EL, Toma AE, Henriquez AA, Anwar A. Adderall-Induced Persistent Psychotic Disorder Managed with Long-Acting Injectable Haloperidol Decanoate. *Cureus.* 2022;14(7):e27273. doi: [10.7759/cureus.27273](https://doi.org/10.7759/cureus.27273) PMID: 36039224; PMCID: PMC9403214.
 27. Faraone SV. The pharmacology of amphetamine and methylphenidate: Relevance to the neurobiology of attention-deficit/hyperactivity disorder and other psychiatric comorbidities. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018;87:255–270. doi: [10.1016/j.neubiorev.2018.02.001](https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.02.001). PMID: 29428394; PMCID: PMC8063758.
 28. Cortese S, Adamo N, Del Giovane C, Mohr-Jensen C, Hayes AJ, Carucci S, Atkinson LZ, Tessari L, Banaschewski T, Coghill D, Hollis C, Simonoff E, Zuddas A, Barbu C, Purgato M, Steinhausen HC, Shokraneh F, Xia J, Cipriani A. Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry.* 2018;5(9):727–738. doi: [10.1016/S2215-0366\(18\)30269-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30269-4) PMID: 30097390; PMCID: PMC6109107.
 29. Loskutova NY, Lutgen C, Smail C, Staton EW, Nichols SD, Pinckney RG. Stimulant Prescribing Error Assessment Rubric Development. *Patient Saf.* 2022;18(1):e282–e289. doi: [10.1097/PTS.0000000000000775](https://doi.org/10.1097/PTS.0000000000000775) PMID: 32925567.
 30. Osland ST, Steeves TD, Pringsheim T. Pharmacological treatment for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children with comorbid tic disorders. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;6(6):CD007990. doi: [10.1002/14651858.CD007990.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD007990.pub3) PMID: 29944175; PMCID: PMC6513283.

31. Mechler K, Banaschewski T, Hohmann S, Häge A. Evidence-based pharmacological treatment options for ADHD in children and adolescents. *Pharmacol Ther.* 2022;230:107940. doi: [10.1016/j.pharmthera.2021.107940](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.107940) PMID:34174276.
32. Wu B, Bruns EJ, Tai MH, Lee BR, Raghavan R, dos-Reis S. Psychotropic Polypharmacy Among Youths with Serious Emotional and Behavioral Disorders Receiving Coordinated Care Services. *Psychiatr Serv.* 2018;69(6):716–722. doi: [10.1176/appi.ps.201700357](https://doi.org/10.1176/appi.ps.201700357) PMID: 29540121.
33. Дубатова ИВ, Анцыборов АВ. Доказательная фармакотерапия синдрома дефицита внимания и гиперактивности. *Интерактивная наука.* 2021;3(58):31–41. doi: [10.21661/r-553345](https://doi.org/10.21661/r-553345)
Dubatova IV, Antsyborov AV. Evidence-based pharmacotherapy of ADHD. *Interactive science.* 2021;3(58):31–41. (In Russ.). doi: [10.21661/r-553345](https://doi.org/10.21661/r-553345)
34. Johnson JK, Liranso T, Saylor K, Tulloch G, Ade-wole T, Schwabe S, Nasser A, Findling RL, New-corn JH. A Phase II Double-Blind, Placebo-Controlled, Efficacy and Safety Study of SPN-812 (Extended-Release Viloxazine) in Children with ADHD. *Atten Disord.* 2020;24(2):348–358. doi: [10.1177/1087054719836159](https://doi.org/10.1177/1087054719836159). PMID: 30924702; PMCID: PMC6939319.
35. Drugs and Lactation Database (LactMed). National Library of Medicine (US); 2006. Rboxetine. 2022. PMID: 30000825 (available 11.09.2022).
36. McBurnett KR A study of PDC-1421 treatment in adult patients with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). 2016 [last updated 2020 Jan 18; no results posted; cited 2020]. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine. 2000. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02699086> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02699086
37. Arnold LE. Alternative treatments for adults with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Ann N Y Acad Sci.* 2001;931:310–341. doi: [10.1111/j.1749-6632.2001.tb05788.x](https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2001.tb05788.x) PMID: 11462750.
38. Rodrigues-Amorim D, Olivares JM, Spuch C, Rive-ra-Baltanás T. A Systematic Review of Efficacy, Safety, and Tolerability of Duloxetine. *Front Psychiatry.* 2020;11:554899. doi: [10.3389/fpsy.2020.554899](https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.554899) PMID: 33192668; PMCID: PMC7644852.
39. Dhaliwal JS, Spurling BC, Molla M. Duloxetine. Treasure Island (FL). 2022. PMID: 31747213.
40. Adler LA, Goldman R, Hopkins SC, Koblan KS, Kent J, Hsu J, Loebel A. Dasotraline in adults with attention deficit hyperactivity disorder: a placebo-controlled, fixed-dose trial. *Int Clin Psychopharmacol.* 2021;36(3):117–125. doi: [10.1097/YIC.0000000000000333](https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000333) PMID: 33724251.
41. Koblan KS, Hopkins SC, Sarma K, Jin F, Goldman R, Kollins SH, Loebel A. Dasotraline for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept trial in adults. *Neuropsychopharmacology.* 2019;40(12):2745–2752. doi: [10.1089/cap.2018.0083](https://doi.org/10.1089/cap.2018.0083)
42. Wigal SB, Hopkins SC, Koblan KS, Childress A, Kent JM, Tsai J, Hsu J, Loebel A, Goldman R. Efficacy and Safety of Dasotraline in Children with ADHD: A Laboratory Classroom Study. *Atten Disord.* 2020;24(2):192–204. doi: [10.1177/1087054719864644](https://doi.org/10.1177/1087054719864644) PMID: 31375051; PMCID: PMC8129465.
43. Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc. A trial evaluating the long-term safety and tolerability of centanafadine sustained-release tablets in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. 2018 June 28 [last updated 2020 Jan 31; no results posted; cited 2020 Apr 21]. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine. 2000.
44. Suwała J, Machowska M, Wiela-Hojeńska A. Venlafaxine pharmacogenetics: a comprehensive review. *Pharmacogenomics.* 2019;20(11):829–845. doi: [10.2217/pgs-2019-0031](https://doi.org/10.2217/pgs-2019-0031) PMID: 31368838.
45. Saito T, Yamashita Y, Tomoda A, Okada T, Umeuchi H, Iwamori S, Shinoda S, Mizuno-Yasuhiro A, Urano H, Nishino I, Saito K. Using the drug repositioning approach to develop a novel therapy, tipepidine hi-benzate sustained-release tablet (TS-141), for children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *BMC Psychiatry.* 2020;20(1):530. doi: [10.1186/s12888-020-02932-2](https://doi.org/10.1186/s12888-020-02932-2) PMID: 33167920; PMCID: PMC7653993.
46. Dehbozorgi S, Bagheri S, Moradi K, Shokraee K, Mohammadi MR, Akhondzadeh S. Efficacy and safety of tipepidine as adjunctive therapy in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2019;73(11):690–696. doi: [10.1111/pcn.12913](https://doi.org/10.1111/pcn.12913) PMID: 31294924.
47. Biederman J, Lindsten A, Sluth LB, Petersen ML, Ettrup A, Eriksen HF, Fava M. Vortioxetine for attention deficit hyperactivity disorder in adults: A randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept study. *Psychopharmacol.* 2019;33(4):511–521. doi: [10.1177/0269881119832538](https://doi.org/10.1177/0269881119832538) PMID: 30843450.
48. Заваденко НН, Суворинова НЮ, Малинина ЕВ, Кузенкова ЛМ. Фармакотерапия синдрома дефицита внимания с гиперактивностью у детей: результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования гопатеновой кислоты. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 2017;117(5):39–45. doi: [10.17116/jnevro20171175139-45](https://doi.org/10.17116/jnevro20171175139-45) PMID: 28638029.
Zavadenko NN, Suvorinova NY, Malinina EV, Kuzenkova LM. Pharmacotherapy of attention deficit hyperactivity disorder in children: the results of a multicenter double-blind placebo-controlled study of hopantenic acid. *Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2017;117(5):39–45. (In

- Russ.). doi: [10.17116/jnevro20171175139-45](https://doi.org/10.17116/jnevro20171175139-45) PMID: 28638029.
49. Nourbakhsh B, Revirajan N, Morris B, Cordano C, Creasman J, Manguino M, Krysko K, Rutatangwa A, Au-vray C, Aljarallah S, Jin C, Mowry E, McCulloch C, Wau-bant E. Safety and efficacy of amantadine, modafinil, and methylphenidate for fatigue in multiple sclerosis: a randomised, placebo-controlled, crossover, double-blind trial. *Lancet Neurol.* 2021;20(1):38–48. doi: [10.1016/S1474-4422\(20\)30354-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30354-9) PMID: 33242419; PMCID: PMC7772747.
 50. Morrow K, Choi S, Young K, Haidar M, Boduch C, Bourgeois JA. Amantadine for the treatment of childhood and adolescent psychiatric symptoms. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2021;34(5):566–570. doi: [10.1080/08998280.2021.1925827](https://doi.org/10.1080/08998280.2021.1925827) PMID: 34456474; PMCID: PMC8366930.
 51. Mohammadzadeh S, Ahangari TK, Yousefi F. The effect of memantine in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder. *Hum Psychopharmacol.* 2019;34(1):e2687. doi: [10.1002/hup.2687](https://doi.org/10.1002/hup.2687) PMID: 30663824.
 52. Azevedo RSS, de Sousa JR, Araujo MTF, Martins Filho AJ, de Alcantara BN, Araujo FMC, Queiroz MGL, Cruz ACR, Vasconcelos BHB, Chiang JO, Martins LC, Casseb LMN, da Silva EV, Carvalho VL, Vasconcelos BCB, Rodrigues SG, Oliveira CS, Quaresma JAS, Vasconcelos PFC. In situ immune response and mechanisms of cell damage in central nervous system of fatal cases microcephaly by Zika virus. *Sci Rep.* 2018;8(1):1. doi: [10.1038/s41598-017-17765-5](https://doi.org/10.1038/s41598-017-17765-5) PMID: 29311619; PMCID: PMC5758755.
 53. Rzepka-Migut B, Paprocka J. Efficacy and Safety of Melatonin Treatment in Children with Autism Spectrum Disorder and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder — A Review of the Literature. *Brain Sci.* 2020;10(4):219. doi: [10.3390/brainsci10040219](https://doi.org/10.3390/brainsci10040219) PMID: 32272607; PMCID: PMC7226342.
 54. Naguy A, Alamiri B. Agomelatine Use in Child and Adolescent Psychiatry. *Am J Ther.* 2020;27(5):e556–e558. doi: [10.1097/MJT.0000000000000830](https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000000830) PMID: 30074532.
 55. Martel JC, Gatti McArthur S. Dopamine Receptor Subtypes, Physiology and Pharmacology: New Ligands and Concepts in Schizophrenia. *Front Pharmacol.* 2020;11:1003. doi: [10.3389/fphar.2020.01003](https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01003) PMID: 32765257; PMCID: PMC7379027.
 56. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5). Washington DC.2022. DSM Library. URL: <https://dsm.psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9780890425787> (available 11.09.2022).

Сведения об авторах

Асие Наримановна Усеинова, кандидат медицинских наук, доцент, кафедра базисной и клинической фармакологии, институт «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-0725-5455>
mametova.as@mail.ru

Елена Александровна Егорова, кандидат фармацевтических наук, доцент, кафедра базисной и клинической фармакологии, институт «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4012-2523>
egorovapharm@mail.ru

София Павловна Марьяненко, студентка 5-го курса, институт «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-0765-5336>
sofiya-maryanenko@mail.ru

Information about the authors

Asie N. Useinova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Basic and Clinical Pharmacology, Institute “Medical Academy named S.I. Georgievsky” FGAEI HO “KFU named V.I. Vernadsky”, Simferopol, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-0725-5455>
mametova.as@mail.ru

Elena A. Egorova, Cand. of Sci. (Pharm.), Associate Professor, Department of Basic and Clinical Pharmacology, Institute “Medical Academy named S.I. Georgievsky” FGAEI HO “KFU named V.I. Vernadsky”, Simferopol, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4012-2523>
egorovapharm@mail.ru

Sofia P. Maryanenko, Fifth Year Student, General Medicine, Institute “Medical Academy named S.I. Georgievsky” FGAEI HO “KFU named V.I. Vernadsky”, Simferopol, Russia, <https://orcid.org/0003-0765-5336>
sofiya-maryanenko@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

Дата поступления 12.10.2022
Received 12.10.2022

Дата рецензии 02.05.2023
Revised 02.05.2023

Дата принятия 20.07.2023
Accepted for publication 20.07.2023

© Титаренко Е.В., 2023

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

УДК 615.015.2, 615.015.3, 615.01

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-4-86-93>

Лекарственная зависимость вследствие употребления барбитуратов: состояние вопроса

Елена Вадимовна Титаренко

ФГБУЗ «Медико-санитарная часть № 174 Федерального медико-биологического агентства России», Протвино, Россия

Автор для корреспонденции: Елена Вадимовна Титаренко, Titarenko_E74@mail.ru

Резюме

Обоснование: вопрос формирования лекарственной зависимости при употреблении барбитуратов, несмотря на значительное снижение случаев их назначения, остается актуальным и в настоящее время. Широта терапевтических эффектов обуславливает продолжение их терапевтического использования, несмотря на высокий риск развития психической и физической аддикции, тяжелого синдрома отмены. Лекарственная зависимость от приема препаратов барбитуровой кислоты развивается достаточно быстро, даже в случае приема терапевтических доз. Кроме того, остается актуальным нелекарственное применение барбитуратов с целью достижения наркотического действия. **Цель обзора:** анализ специфических особенностей формирования барбитуровой зависимости у различных категорий пациентов для определения групп наибольшего риска и возможностей минимизации последствий употребления барбитуратов. **Материалы и методы исследования:** на основе анализа баз данных (PubMed/MEDLINE, РИНЦ и др.) проанализированы современные публикации об основном механизме действия барбитуратов, специфике развития психической и физической зависимости, факторах, усугубляющих возникновение зависимости, а также особенностях развития зависимости в случае сочетанного употребления барбитуратов и других психоактивных веществ. **Результаты:** в изученных публикациях представлены свидетельства относительно быстрого развития лекарственной зависимости при приеме барбитуратов, проявления дозозависимости; рассмотрены основные эффекты формирования психической и физической зависимости, специфика толерантности. Отмечена особая актуальность риска формирования барбитуровой зависимости у пожилых пациентов вследствие возможности неконтролируемого употребления барбитуратов в качестве снотворных средств, что наряду с более быстрым формированием зависимости в пожилом возрасте усугубляет анализируемую проблему. **Выводы:** в качестве основных путей решения вопроса формирования лекарственной зависимости и ее предупреждения предложены основные направления исследований, предполагающие фармакологический поиск более эффективных и безопасных лекарственных аналогов барбитуровой кислоты, а также изучение новых возможностей режима применения препаратов барбитуровой кислоты (частота, дозировка, лекарственная форма и др.) для снижения риска развития лекарственной зависимости.

Ключевые слова: барбитураты, зависимость, психоактивные вещества

Для цитирования: Титаренко Е.В. Лекарственная зависимость вследствие употребления барбитуратов: состояние вопроса. *Психиатрия*. 2023;21(4):86–93. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-4-86-93>

REVIEW

UDC 615.015.2, 615.015.3, 615.015.6

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-4-86-93>

Drug Dependence Due to the Use of Barbiturates: The State of the Art

Elena V. Titarenko

FSBHI "Medical and Sanitary Department # 174 of the Federal Medical and Biological Agency of Russia", Protvino, Russia

Corresponding author: Elena V. Titarenko, Titarenko_E74@mail.ru

Summary

Background: currently, the relevance of the formation of drug dependence on barbiturates, despite a significant decrease in the cases of their prescription, remains prevalent. The breadth of the therapeutic effects of barbiturates determines their use in various branches of medicine, despite the risk of developing dependence and withdrawal syndrome, even in the case of taking therapeutic doses. In addition, the non-drug use of barbiturates in order to achieve a narcotic effect remains relevant. **The aim of review:** to analyze the data of scientific publications on specific features of the formation of barbituric dependence in various categories of patients, to determine the groups at greatest risk and the possibilities of minimizing the consequences of barbiturate use. **Materials and methods:** based on the analysis of databases (PubMed/MEDLINE, RSCI, etc.), the current concepts of mechanism of action of barbiturates and the ways of development of mental and physical dependence were analyzed. The

factors provoking the emergence of drug dependence are determined. **Results:** the development of drug dependence when taking barbiturates develops rapidly and is dose-dependent. The features of the formation of barbituric dependence and the development of tolerance are characterized. The risk of developing dependence in the therapeutic use of barbiturates is especially high in the elderly. **Conclusions:** to prevent and possibly reduce the risk of drug dependence, the main areas of research are proposed, namely, the development of more effective and safe drugs analogs of barbituric acid, as well as the correction of the features of the use of barbituric acid drugs (frequency, dosage, dosage form, etc.).

Keywords: barbiturates, dependence, psychoactive substances

For citation: Titarenko E.V. Drug Dependence Due to the Use of Barbiturates: The State of the Art. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2023;21(4):86–93. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-4-86-93>

ВВЕДЕНИЕ

Барбитураты относятся к группе лекарственных средств, являющихся производными барбитуровой кислоты. Их терапевтический эффект варьируется в зависимости от дозы препарата — от состояния легкой седации до наркотического опьянения, вплоть до развития комы [1]. При этом наличие в молекуле алкильной или арильной группы у пятого атома углерода определяет седативный и гипнотический эффекты, а присутствие в том же положении фенильной группы способствует проявлению противосудорожной активности. Разветвленная цепь в положении второго и пятого атомов углерода, в свою очередь, вызывает наличие мощного гипнотического эффекта препаратов барбитуровой кислоты, а присутствие метильной группы у атома азота снижает продолжительность действия [2–4]. Легко проникая через гематоэнцефалический барьер, препараты группы барбитуратов воздействуют на центральную нервную систему (ЦНС), оказывая широкий спектр эффектов на структуры головного мозга в виде седативного, противосудорожного, снотворного действия, индукции анестезии вследствие анальгетического эффекта и др. [5–10].

Препараты барбитуровой кислоты обладают высоким потенциалом развития зависимости, что в настоящее время значительно ограничивает широту их применения. Отмечается, что регулярное применение препаратов барбитуровой кислоты даже в терапевтических дозах может привести к развитию синдрома зависимости. Зависимость, развивающаяся при употреблении барбитуратов, является наркотической и по силе аддиктивного влечения ненамного отстает от героиновой зависимости, а резкая отмена барбитуратов вызывает эффекты, аналогичные эффектам отмены алкоголя (бессонница, тремор, тошнота, судороги, головокружение, развитие делирия и др.) [11–19]. В то же время специфика терапевтического действия препаратов барбитуровой кислоты продолжает оставаться актуальной в терапии ряда расстройств нервной системы, в частности, при неврологических заболеваниях, в терапии судорожных синдромов при эпилепсии и других видах мозговой патологии, при наличии стойкой бессонницы и др.

Цель работы: проанализировать современные данные о специфических особенностях и риске развития барбитуровой зависимости, возникающей вследствие целевого и нецелевого использования барбитуратов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Систематизированный поиск публикаций проводился в базах данных PubMed/MEDLINE, eLibrary по ключевым словам «барбитураты», «барбитуровая зависимость», «употребление барбитуратов», «формирование барбитуровой зависимости». Предпочтение отдавалось проспективным исследованиям, соответствующим необходимым методологическим стандартам, таким как достаточный объем выборки, валидность результатов, корректное описание воспроизводимых процедур, наличие контрольной группы и т.д. При анализе данных публикаций обращало на себя внимание большое количество исследований, касающихся определения причин и механизма формирования лекарственной зависимости при употреблении барбитуратов, несмотря на указание значительного снижения числа их назначений в последние годы. Обнаружено наличие многочисленных исследований по определению специфики механизма фармакологического действия барбитуратов и возможностей минимизации риска формирования барбитуровой зависимости.

Барбитураты представляют собой группу лекарственных средств, оказывающих угнетающее действие на ЦНС. Обладая выраженным седативным, снотворным, анксиолитическим, эйфоризирующим и антиконвульсивным эффектом, барбитураты при этом вызывают зависимость, что определяет необходимость оценки целесообразности их назначения в каждом конкретном случае и актуализирует исследования в области нивелирования побочного действия препаратов барбитуровой кислоты в виде лекарственной зависимости. В связи с этим изложен механизм развития лекарственной зависимости от психоактивного вещества. В обзорной статье представлен анализ современных исследований развития барбитуровой зависимости, что дает возможность предложить основные направления по дальнейшему исследованию данной группы лекарственных препаратов и перспективы их использования.

МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ЗАВИСИМОСТИ ПРИ УПОТРЕБЛЕНИИ БАРБИТУРАТОВ

Механизм действия препаратов барбитуровой кислоты обусловлен возможностью их связывания с рецептором γ -аминомасляной кислоты (ГАМК), играющим ключевую роль в развитии толерантности к барбитуратам и формированию зависимости от них [20–22].

Взаимодействуя с альфа- и бета-субъединицами рецептора ГАМК-А, барбитураты вызывают постсинаптическое усиление ГАМК, увеличивают поток ионов хлора посредством удлинения сроков открытия их каналов и обеспечивают таким образом их устойчивое поступление в нервные клетки, что вызывает постсинаптическую гиперполяризацию посредством увеличения порога потенциала действия. Как следствие, в ЦНС блокируются поступающие возбуждающие сигналы. При этом необходимо подчеркнуть дозозависимость наблюдаемого эффекта.

Анестетический эффект барбитуратов обусловлен снижением процессов возбуждения вследствие уменьшения проводимости ионов кальция: барбитураты инициируют приток ионов кальция, которые, в свою очередь, гиперполяризуют нейрон и блокируют тем самым проведение нервных импульсов [23–33]. В результате прием препаратов барбитуровой кислоты в невысоких дозах вызывает ощущение легкой эйфории, эмоциональную лабильность либо сонливость, ослабление чувства беспокойства. Употребление более высоких доз может также имитировать действие ГАМК и приводит к нарушениям со стороны памяти, координации, способствует возникновению раздражительности. В ряде случаев при длительном применении высоких доз барбитуратов отмечается наличие паранойальных идей и суицидальных мыслей [34–38].

Принято считать, что формирование зависимости от препаратов барбитуровой кислоты возникает в случае их ежедневного приема в дозе 0,5 г на протяжении от 3 до 4 месяцев, а в дозе 0,8 г — уже через месяц-полтора. Развивается синдром измененной реактивности, происходит формирование психической, а впоследствии и физической зависимости. На первом этапе действия барбитуратов у пациентов субъективно наблюдается кратковременное возбуждение, затем более продолжительная фаза седации. Постепенно, по мере возникновения и развития зависимости первая фаза удлиняется, больные отмечают ощущение эйфории, прилив бодрости, обострение влечений. Одновременно повышается толерантность к препарату. При увеличении толерантности в 3–5 раз формируется психическая зависимость, мотивация приема препаратов барбитуровой кислоты сменяется и заключается в стремлении получить эйфоризирующий эффект. Вне действия препарата больной испытывает чувство беспокойства, нервозности. Затем, через 3–4 месяца продолжения приема препарата (в случае низких дозировок несколько позже, в случае высоких дозировок или при наличии толерантности к алкоголю более быстро) развивается физическая зависимость, прием препаратов барбитуровой кислоты становится обязательным. Первая фаза нивелируется, эмоции утрачивают подвижность, снижается возбудимость, в то же время отмечается увеличение раздражительности. С целью добиться прежнего эйфоризирующего эффекта человек увеличивает дозу препарата, стремится усилить его действие посредством принятия теплой ванны,

либо совместным приемом других психоактивных веществ [39–43].

Постепенное развитие толерантности к барбитуратам обусловлено их побочным действием, которое заключается в усилении синтеза в печени собственных метаболических ферментов наряду с индукцией последних. Кроме того, в результате адаптации головного мозга к присутствию препарата чувствительность нервных клеток со временем снижается, что вынуждает человека увеличивать дозу для достижения желаемого эффекта. Возникает так называемая петля «обратной связи», когда увеличение дозы препарата вызывает, в свою очередь, усиление процессов метаболической индукции и нейроадаптации. Развившиеся адаптивные изменения сохраняются на протяжении некоторого времени даже после прекращения приема препарата, а при резком отказе от употребления больной испытывает нежелательные эффекты «рикошета» [44–47].

Учитывая, что барбитураты представляют собой разнородную группу препаратов, отличающихся разной выраженностью эффектов, различными периодами полувыведения, а выбор конкретного вещества определяет риск развития зависимости, необходимо изучение специфических особенностей формирования данной зависимости у различных категорий потребителей психоактивного вещества.

Барбитал, входящий в состав препаратов, относится к списку психотропных веществ, оборот которых в Российской Федерации ограничен. В отношении отдельных из них допускается исключение некоторых мер контроля в соответствии с законодательством Российской Федерации и международными договорами Российской Федерации (список III).

Амобарбитал (барбамил) включен в список наркотических средств и психотропных веществ, оборот которых в Российской Федерации ограничен и в отношении которых устанавливаются меры контроля в соответствии с законодательством Российской Федерации и международными договорами Российской Федерации (список II).

СПЕЦИФИКА РАЗВИТИЯ БАРБИТУРОВОЙ ЗАВИСИМОСТИ У РАЗЛИЧНЫХ КАТЕГОРИЙ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ

Относительно формирования зависимости от препаратов барбитуровой кислоты необходимо разделять две основные группы пациентов. К первой группе относятся больные, у которых прием барбитуратов обусловлен назначением лечащего врача по медицинским показаниям, ко второй — пациенты с развившейся барбитуровой зависимостью вследствие самолечения либо приема с целью достижения наркотического эффекта. В первом случае речь идет о риске развития зависимости уже через месяц употребления препаратов барбитуровой кислоты, особенно при наличии алкогольной или наркотической зависимости в анамнезе. Во втором случае развитие барбитуровой зависимости

может усугубляться сочетанным действием с другими лекарственными препаратами, алкоголем, наркотиками [47].

Необходимо отметить также вероятность формирования зависимости от сочетанного употребления барбитуратов с другими группами психоактивных веществ (алкоголь, каннабиоиды), что особенно актуально в наркологической практике при анализе формирования зависимости и ее симптомов на разных стадиях аддикции. Такое совместное употребление отягощает течение наркотической зависимости, изменяя клиническую картину действия препаратов, в особенности развития основных симптомов, и вызывая более тяжелые медицинские и социальные последствия. При неконтролируемом сочетанном приеме препаратов в данном случае оценка степени влияния потребления отдельных групп препаратов на развитие конечного результата, в том числе на процессы формирования зависимости, затруднительна и сводится к выявлению общих тенденций формирования зависимости. Так, в исследовании М.Л. Рохлиной отмечается, что при сочетанном приеме барбитуратов и препаратов группы психостимуляторов (амфетамины, кокаин) наблюдаются выраженные соматоневрологические осложнения и личностные изменения [48, 49].

В качестве предикторов формирования барбитуровой зависимости в случае необходимости их длительного применения (например, в терапии эпилепсии) рассматриваются также такие факторы, как наличие диффузных поражений ЦНС и пожилой возраст пациентов [50–56]. Пожилой возраст является также фактором, определяющим более быстрое формирование зависимости в случае совместного применения барбитуратов с алкоголем вследствие общего снижения компенсаторных возможностей организма с увеличением возраста пациента [57–59]. М.Г. Полуэктов и соавт., исследуя особенности развития барбитуровой зависимости, отмечают, что в случае длительного приема комплексных препаратов, содержащих в своем составе производные барбитуровой кислоты в качестве снотворных средств (например, валокордин), происходит развитие обратного эффекта — инсомнии. Инсомния, в свою очередь, негативно сказывается на общем самочувствии человека, его работоспособности, вызывая головную боль, головокружение, ухудшение внимания, памяти, снижение работоспособности, вплоть до развития интеллектуально-мнестических нарушений [60]. Кроме того, отмечено негативное влияние барбитуратов на функционирование желудочно-кишечного тракта в виде нарушения микробиотоза и перистальтики кишечника в случае длительного употребления барбитуратов [61].

В настоящее время рассматриваются возможности замены барбитуратов другими группами лекарственных средств, а также изучаются возможности преодоления сформированной барбитуровой зависимости посредством замены барбитуратов короткого действия препаратами, обладающими большей продолжительностью фармакологического эффекта с последующей

постепенной их отменой [62]. Активно исследуются возможности купирования побочного действия барбитуратов [63]. В экспериментальных исследованиях по изучению зависимости от препаратов барбитуровой кислоты, направленных на выявление взаимосвязи между частотой их приема и скоростью развития зависимости, выявлено, что уменьшение частоты дозирования вызывает увеличение склонности к развитию толерантности [64].

В медицинской практике барбитураты используются как снотворные и седативные препараты (фенобарбитал), при лечении эпилепсии в качестве антиконвульсантов (фенобарбитал), как внутривенные анестезирующие средства (тиопентал), в качестве антагонистов для подавления побочного действия стимуляторов. У барбитуратов наблюдаются значительные различия в фармакокинетике и путях биотрансформации, которые связаны с липофильностью и скоростью метаболизма конкретного вещества. Липофильные барбитураты, например наркотически активные тиобарбитураты или N-моноалкилбарбитураты типа гексобарбитала, обладают очень короткой продолжительностью действия. По длительности снотворного действия барбитураты делятся на препараты длительного действия (веронал, фенобарбитал), средней продолжительности действия (амобарбитал, циклобарбитал) и короткого действия (тиопентал, гексобарбитал) [65].

Барбитураты — мощные индукторы ферментативных реакций. Вследствие этого применение каких-либо лекарственных препаратов одновременно с барбитуратами крайне нежелательно, так как происходит их усиленное поступление в кровь, а значит, может наступить более выраженный и неконтролируемый эффект, схожий с наркотическим отравлением.

Е.Н. Бочанова в научном обзоре по фармакогенетике противосудорожных препаратов в числе прочих рассматривает барбитураты и приводит данные о том, что их метаболизм в основном осуществляется цитохромами P450 подсемейств CYP1-3, причем наиболее важными признаны ферменты CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A3, CYP3A4. Фермент CYP2C19 метаболизирует несколько классов лекарственных средств, среди них — противосудорожные препараты, некоторые антидепрессанты и ингибиторы протонной помпы. В настоящее время известно более 30 основных полиморфных аллелей гена CYP2C19. Образование фермента с пониженной активностью обусловливается в основном «медленными» аллелями CYP2C19*2 и CYP2C19*3. Образование фермента с повышенной активностью определяется «быстрым» аллелем CYP2C19*17. Частота встречаемости генотипов CYP2C19, соответствующих медленным метаболитам (носительство аллельных вариантов CYP2C19*2 и CYP2C19*3), в европейской популяции составляет 13%. Медленные метаболиты, имеющие два модифицированных аллеля гена CYP2C19 (CYP2C19*2/*2, *2/*3 или *3/*3), встречаются с частотой 2–5% среди представителей европеоидной расы и афроамериканцев и 13–23% среди азиатов. Аллель

СYP2C19*3 чаще встречается у азиатов. Носительство «медленных» аллельных вариантов СYP2C19*2, СYP2C19*3 ассоциируется с замедлением биотрансформации вальпроата, карбамазепина, топирамата, фенитоина, окскарбазепина, диазепам, фенобарбитала, примидона в печени, более высокими их концентрациями в плазме крови, более высоким риском развития нежелательных лекарственных реакций [66].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Употребление препаратов барбитуровой кислоты является для многих людей серьезной проблемой в плане развития зависимости. Несмотря на то что назначение препаратов барбитуровой кислоты неуклонно снижается, вопросы формирования зависимости продолжают оставаться актуальными в современной науке и практике. Особенно актуален вопрос барбитуровой зависимости у пожилых пациентов вследствие возможности неконтролируемого употребления барбитуратов в качестве снотворных средств, что наряду с более быстрым формированием зависимости в пожилом возрасте усугубляет проблему. В настоящее время исследования, посвященные формированию барбитуровой зависимости, нацелены на поиск препаратов — аналогов производных барбитуровой кислоты с минимизацией побочных эффектов последних, а также на изучение фармакогенетики и особенностей применения препаратов барбитуровой кислоты (частота, дозировка, лекарственная форма и т.п.) для снижения риска развития зависимости.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

- Бреус ЕВ. Сравнительные особенности барбитуровой и алкогольной энцефалопатии. В сб.: Молодежь в науке: Новые аргументы: Международный молодежный сборник научных статей. Липецк: Научное партнерство «Аргумент», 2018;61–63. Breus EV. Sravnitel'nye osobennosti barbiturovoj i alkogol'noj jencefalopatii. V sb.: Molodezh' v nauke: Novye argumenty: Mezhdunarodnyj molodezhnyj sbornik nauchnyh statej. Lipeck: Nauchnoe partnerstvo "Argument", 2018;61–63. (In Russ.).
- Miller RD, Eriksson LI, Fleisher LA, Wiener-Kronish JP, Cohen NH, Young WL. Miller's Anesthesia. Elsevier Health Sciences, 2009:3084.
- Рациональная фармако-анестезиология: руководство для практикующих врачей. Под ред. АА Бунятяна, ВМ Мизикова. М.: Литтерра, 2006;800 с. Racional'naja farmako-anesteziologija: rukovodstvo dlja praktikujushhih vrachej. Pod red. AA Bunjatjana, VM Mizikova. M.: Litterra, 2006;800 s. (In Russ.).
- Орос ГЮ, Селеменев ВФ, Елисеева ТВ, Крисилова ЕВ, Мокшина НЯ. Применение производных барбитуровой кислоты в качестве лекарственных средств (обзор). *Сорбционные и хроматографические процессы*. 2007;7(2):315–323. Oros GJu, Selemenев VF, Eliseeva TV, Krisilova EV, Mokshina NJa. Primenenie proizvodnyh barbiturovoj kisloty v kachestve lekarstvennyh sredstv (obzor). *Sorbcionnye i hromatograficheskie processy*. 2007;7(2):315–323. (In Russ.).
- Skibiski J, Abdijadid S. Barbiturates. StatPearls Publishing; 2022. Bookshelf ID: NBK539731 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539731>.
- Majdan M, Mauritz W, Wilbacher I, Brazinova A, Rusnak M, Leitgeb J. Barbiturates use and its effects in patients with severe traumatic brain injury in five European countries. *J Neurotrauma*. 2013;30(1):23–29. doi: [10.1089/neu.2012.2554](https://doi.org/10.1089/neu.2012.2554)
- Suddock JT, Cain MD. Barbiturate toxicity. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Bookshelf ID: NBK499875.
- Чурюканов ВВ, Лемина ЕЮ. Снотворные средства: прошлое, настоящее, будущее. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2018;81(6):41–44. doi: [10.30906/0869-2092-2018-81-6-40-44](https://doi.org/10.30906/0869-2092-2018-81-6-40-44) Churjukanov VV, Lemina EJu. Snotvornye sredstva: proshloe, nastojashhee, budushhee. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja farmakologija*. 2018;81(6):41–44. (In Russ.). doi: [10.30906/0869-2092-2018-81-6-40-44](https://doi.org/10.30906/0869-2092-2018-81-6-40-44)
- Бакумов ПА. Фамакоэпидемиология снотворных средств. *Новые лекарства и новости фармакотерапии*. 2001;(12):11–15. Bakumov PA. Famakojepidemiologija snotvornyh sredstv. *Novye lekarstva i novosti farmakoterapii*. 2001;(12):11–15. (In Russ.).
- Рабин АГ, Гланц ВЛ, Решетняк ВК. К анализу действия барбитуратов на кору больших полушарий. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1969;68(11):91–94. Rabin AG, Glanc VL, Reshetnjak VK. K analizu dejstvija barbituratom na koru bol'shih polusharij. *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny*. 1969;68(11):91–94. (In Russ.).
- Зальмунин КЮ, Менделевич ВД. Химические и нехимические аддикции в аспекте сравнительной аддиктологии. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2014;114(5–2):3–8. doi: [10.17116/jnevro2018118123-9](https://doi.org/10.17116/jnevro2018118123-9) Zalmunin KYu, Mendelevich VD. Chemical and nonchemical addictions in the aspect of comparative addictology. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2014;114(5–2):3–8. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro2018118123-9](https://doi.org/10.17116/jnevro2018118123-9)
- Менделевич ВД. Проблема аддиктофобии в современной психиатрии (бензодиазепины и другие психофармакологические средства). *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. Спецвыпуски. 2019;119(1–2):75–81. doi: [10.17116/jnevro20191191275](https://doi.org/10.17116/jnevro20191191275) Mendelevich VD. Addictophobia in modern psychiatry (benzodiazepines and other psychopharmacological drugs). *S.S. Korsakov Journal of Neurology*

- and Psychiatry/Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii imeni S.S. Korsakova. 2019;119(1–2):75–81. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro20191191275](https://doi.org/10.17116/jnevro20191191275)
13. Roberts DM, Buckley NA. Enhanced elimination in acute barbiturate poisoning — a systematic review. *Clin Toxicol (Phila)*. 2011;49(1):2–12. doi: [10.3109/15563650.2010.550582](https://doi.org/10.3109/15563650.2010.550582)
 14. López-Muñoz F, Ucha-Udabe R, Alamo-González C. Un siglo de barbitúricos en neurología [A century of barbiturates in neurology]. *Rev Neurol*. 2004;39(8):767–775. (In Spanish). PMID: 15514906.
 15. Barbiturate intoxication and overdose. MedlinePlus. National Library of Medicine. <https://medlineplus.gov/ency/article/000951.htm>.
 16. Barbiturates drug profile. European monitoring center for drugs and drug addiction (EMCDDA). https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/barbiturates_en#.
 17. Sarrechia C, Sordillo P, Rocchi G. Barbiturate withdrawal syndrome: a case associated with the abuse of a headache medication. *Ann Ital Med Int*. 1998;13(4):237–239. PMID: 10349206.
 18. King LA, McDermott S. Drugs of Abuse. In: Mof-fat AC, Osselton MD, Widdop B (eds). *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons*. 3rd ed. London, 2004;1:37–52.
 19. Борисевич СН, Вергун ОМ, Шмигельский АА. Лабо- раторная диагностика острых отравлений барби- туратами. *Здравоохранение (Минск)*. 2011;(4):52–55. Borisevich SN, Vergun OM, Shmigel'skij AA. Labo- ratornaja diagnostika ostryh otravlenij barbiturat- ami. *Zdravoohranenie (Minsk)*. 2011;(4):52–55. (In Russ.).
 20. Ito T, Suzuki T, Wellman SE, Ho IK. Pharmacology of barbiturate tolerance/dependence: GABAA receptors and molecular aspects. *Life Sci*. 1996;59(3):169–195. doi: [10.1016/0024-3205\(96\)00199-3](https://doi.org/10.1016/0024-3205(96)00199-3)
 21. Alkattan A, Alsalamene E, Ahmed A. Central nervous system depressant drugs: updated review. *Semantic- scholar*. 2021. doi: [10.20944/preprints202101.0503.v1](https://doi.org/10.20944/preprints202101.0503.v1)
 22. Брюн ЕА, Агибалова ТВ, Бедина ИА, Бузик ОЖ, Винникова МА, Кошкина ЕА, Михайлов МА, Наде- ждин АВ, Поплевченков КН, Тетенова ЕЮ. Психи- ческие и поведенческие расстройства, вызванные употреблением психоактивных веществ. Синдром зависимости от психоактивных веществ. Клиниче- ские рекомендации. *Наркология*. 2019;18(2):3–59. doi: [10.25557/1682-8313.2019.01.03.3-59](https://doi.org/10.25557/1682-8313.2019.01.03.3-59) Brjun EA, Agibalova TV, Bedina IA, Buzik OZh, Vin- nikova MA, Koshkina EA, Mihajlov MA, Nadezhdin AV, Poplevchenkov KN, Tetenova EJu. Psihicheskie i povedencheskie rasstrojstva, vyzvannye upotreble- niem psihoaktivnyh veshhestv. Sindrom zavisimosti ot psihoaktivnyh veshhestv. Klinicheskie rekomen- daczii. *Narkologija*. 2019;18(2):3–59. (In Russ.). doi: [10.25557/1682-8313.2019.01.03.3-59](https://doi.org/10.25557/1682-8313.2019.01.03.3-59)
 23. Löscher W, Rogawski M. How theories evolved con- cerning the mechanism of action of barbiturates. *Epilepsia*. 2012;53(8):12–25. doi: [10.1111/epi.12025](https://doi.org/10.1111/epi.12025)
 24. Mathers DA, WAN X, Puil E. Barbiturate activation and modulation of GABA(A) receptors in neocor- tex. *Neuropharmacology*. 2007;52(4):1160–1168. doi: [10.1016/j.neuropharm.2006.12.004](https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2006.12.004)
 25. Smith MC, Riskin BJ. The clinical use of barbiturates in neurological disorders. *Drugs*. 1991;42(3):365–378. doi: [10.2165/00003495-199142030-00003](https://doi.org/10.2165/00003495-199142030-00003)
 26. Lewis C, Adams N. Phenobarbital. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Bookshelf ID: NBK532277.
 27. Wong EHF, Leeb-Lundberg LMF, Teichberg VI, Ol- sen RW. γ -Aminobutyric acid activation of ^{36}Cl -flux in rat hippocampal slices and its potentiation by barbiturates. *Brain Research*. 1984;303(2):267–275. doi: [10.1016/0006-8993\(84\)91213-7](https://doi.org/10.1016/0006-8993(84)91213-7)
 28. Liu H, Yao S. Thiopental sodium reduces glutamate extracellular levels in rat intact prefrontal cortex. *Exp Brain Res*. 2005;167:666–669.
 29. Ge ZJ, Zhang LC, Zeng YM, Da TJ, Wang JK, Cui GX, Tan YF, Zhao YP, Liu GJ. Involvement of NMDA re- ceptors in thiopental-induced loss of righting re- flex, antinociception and anticonvulsion effects in mice *Pharmacology*. 2007;80(2–3):127–133. doi: [10.1159/000103252](https://doi.org/10.1159/000103252) Epub 2007 May 29. PMID: 17534122.
 30. Tomlin SL, Jenkins A, Lieb WR, Franks NP. Preparation of barbiturate optical isomers and their effects on GABA(A) receptors. *Anesthesiology*. 1999;90(6):1714–1722. doi: [10.1097/00000542-199906000-00029](https://doi.org/10.1097/00000542-199906000-00029) PMID: 10360871.
 31. Есин ГВ, Ливанов ПА, Солдатова ВЮ, Ливанов АС, Пиковский ВЮ. Токсические эффекты барбитура- тов. *Медицинский алфавит*. 2015;1(3):25–30. Esin GV, Livanov PA, Soldatova VJu, Livanov AS, Pikovskij VJu. Toksicheskie jeffekty barbituratov. *Medicinskij alfavit*. 2015;1(3):25–30. (In Russ.).
 32. Мирхошимов МБУ, Закирходжаев АМ, Холова НР, Мусамухамедов ССУ, Мелибаева ММ. Современные аспекты лечения эпилепсии. *Наука, техника и об- разование*. 2020;4(68):98–100. Mirhoshimov MBU, Zakirhodzhaev AM, Holova NR, Musamuhamedov SSU, Melibaeva MM. Sovremennye aspekty lechenija jepilepsii. *Nauka, tehnika i obrazo- vanie*. 2020;4(68):98–100. (In Russ.).
 33. Альтшулер ГН, Афанасьева ГИ. Избирательность обмена анионов барбитуратов на хлорид на высо- коосновном анионите. *Химико-фармацевтический журнал*. 1975;9(2):45–47. Al'tshuler GN, Afanas'eva GI. Izbiratel'nost' obme- na anionov barbituratov na hlorid na vysokoos- novnom anionite. *Himiko-farmaceuticheskij zhurnal*. 1975;9(2):45–47. (In Russ.).
 34. Barbiturates. Drug Enforcement Administra- tion. 2020. https://www.dea.gov/sites/default/files/2020-06/Barbiturates-2020_0.pdf.

35. Levy S. What are barbiturates? Their types, withdrawal and are they addictive. Addiction Resource. 2022. <https://addictionresource.com/drugs/barbiturates/#page-sources>.
36. Benjamin A, Chidi N. Drug abuse, addiction and dependence. Pharmacology and therapeutics. 2013. doi: [10.5772/58574](https://doi.org/10.5772/58574)
37. Eadie MJ. Therapeutic drug monitoring antiepileptic drugs. *Brit J Clin Pharmacol*. 1998;6(3):185–193.
38. Александровский ВН, Карева МВ, Рожков ПГ. Острые отравления производными барбитуровой кислоты. Барбитуровая кома. *Токсикологический вестник*. 2022;30(6):359–369. doi: [10.47470/0869-7922-2022-30-6-359-369](https://doi.org/10.47470/0869-7922-2022-30-6-359-369)
Aleksandrovskij VN, Kareva MV, Rozhkov PG. Ostrye otravleniya proizvodnymi barbiturovoj kisloty. Barbiturovaja coma. *Toksikologicheskij vestnik*. 2022;30(6):359–369. (In Russ.). doi: [10.47470/0869-7922-2022-30-6-359-369](https://doi.org/10.47470/0869-7922-2022-30-6-359-369)
39. Жариков НМ, Тюльпин ЮГ. Психиатрия. М.: Медицина, 2002:544 с.
Zharikov NM, Tjul'pin JuG. Psihiatrija. M.: Medicina, 2002:544 p. (In Russ.).
40. Захаров ОП, Куташов ВА, Ульянова ОВ. Прогнозирование распространенности и качества жизни пациентов с психическими расстройствами на основе математического моделирования. *Центральный научный вестник*. 2016;1(17):10–12.
Zaharov OP, Kutashov VA, Ul'janova OV. Prognozirovanie rasprostranennosti i kachestva zhizni pacientov s psihicheskimi rasstrojstvami na osnove matematicheskogo modelirovaniya. *Central'nyj nauchnyj vestnik*. 2016;1(17):10–12. (In Russ.).
41. Зотова СИ, Куташов ВА, Ульянова ОВ. Физический компонент влечения к психоактивным веществам. *Центральный научный вестник*. 2016;1(16):19–24.
Zotova SI, Kutashov VA, Ul'janova OV. Fizicheskij komponent vlechenija k psihoaktivnym veshhestvam. *Central'nyj nauchnyj vestnik*. 2016;1(16):19–24. (In Russ.).
42. Куташов ВА, Сахаров ИЕ. Наркология. Клиника. Диагностика. Лечение. Москва; Воронеж. 2016:982 с.
Kutashov VA, Saharov IE. Narkologija. Klinika. Diagnostika. Lechenie. Moskva; Voronezh. 2016:982 p. (In Russ.).
43. Барабаш ВН, Куташов ВА. К вопросу лечения зависимости от транквилизаторов и седативных средств. *Центральный научный вестник*. 2017;2(3(20)):3–6.
Barabash VN, Kutashov VA. K voprosu lechenija zavisimosti ot trankvilizatorov i sedativnyh sredstv. *Central'nyj nauchnyj vestnik*. 2017;2(3(20)):3–6. (In Russ.).
44. Konuray A. Development of tolerance and dependence in barbiturate use: a system modeling approach. LAP LAMBERT Academic Publishing 2010;108. <https://www.perlego.com/book/3359660/development-of-tolerance-and-dependence-in-barbiturate-use-pdf>.
45. Lane SJ, Morgan WW. Development of tolerance to chronic barbitol treatment in the cerebellar cyclic guanosine monophosphate system and its response to subsequent barbitol abstinence. *J Pharmacol Exp Ther*. 1985;234(3):569–574. PMID: 2993585.
46. Tseng YT, Miyaoka T, Ho IK. Region-specific changes of GABAA receptors by tolerance to and dependence upon pentobarbital. *Eur J Pharmacol*. 1993;236(1):23–30. doi: [10.1016/0014-2999\(93\)90222-4](https://doi.org/10.1016/0014-2999(93)90222-4)
47. Воробьев ИИ, Лаврентьев АА, Суходолова ГН. Оценка степени тяжести и прогноз острых отравлений барбитуратами. *Общая реаниматология*. 2005;1(2):37–39.
Vorob'ev II, Lavrent'ev AA, Suhodolova GN. Ocenka stepeni tjazhesti i prognoz ostryh otravlenij barbituratami. *Obshhaja reanimatologija*. 2005;1(2):37–39. (In Russ.).
48. Рохлина МЛ. Сочетанное употребление наркотиков и других психоактивных веществ. Полизависимость. *Вопросы наркологии*. 2014;(2):127–140.
Rohlina ML. Sochetannoe upotreblenie narkotikov i drugih psihoaktivnyh veshhestv. Polizavisimost'. *Voprosy narkologii*. 2014;(2):127–140. (In Russ.).
49. Weaver MF. Prescription sedative misuse and abuse. *Yale J Biol Med*. 2015;88(3):247–256. PMID: PMC4553644.
50. Гребенюк ОВ, Казенных ТВ, Алифиров ВМ, Семке ВЯ, Паймурзина НЮ, Лапина ЕЮ. Клинические предикторы формирования лекарственной зависимости от барбитуратов у взрослых пациентов с парциальной эпилепсией. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2005;3(37):46–50.
Grebenuk OV, Kazennyh TV, Alifirova VM, Semke VJa, Pajmurzina NJu, Lapina EJu. Klinicheskie prediktory formirovaniya lekarstvennoj zavisimosti ot barbiturатов u vzroslyh pacientov s parcial'noj jepilepsiej. *Sibirskij vestnik psihiatrii i narkologii*. 2005;3(37):46–50. (In Russ.).
51. Дутов АА, Гольтваница ГА, Биктимеров РР, Федотова АА, Темникова ИВ, Левашина ЕЮ. Монотерапия эпилепсии фенобарбиталом и дифенином: сравнительный анализ. *Неврологический вестник*. 2004;36(1–2):40–42.
Dutov AA, Gol'tvanica GA, Biktimerov RR, Fedotova AA, Temnikova IV, Levashina EJu. Monoterapija jepilepsii fenobarbitalom i difeninom: sravnitel'nyj analiz. *Nevrologicheskij vestnik*. 2004;36(1–2):40–42. (In Russ.).
52. Brodie MJ, Mintzer S, Pack AM, Gidal BE, Vecht CJ, Schmidt D. Enzyme induction with antiepileptic drugs: cause for concern? *Epilepsia*. 2013;54(1):11–27. doi: [10.1111/j.1528-1167.2012.03671.x](https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03671.x)
53. Гусев ЕИ, Бурд ГС. Лечение эпилепсии: Рациональное дозирование антиконвульсантов. М.: Изд-во «Речь», 2000:200 с.
Gusev EI, Burd GS. Lechenie jepilepsii: Racional'noe dozirovanie antikonvulsantov. M.: Izd-vo "Rech'", 2000:200 p. (In Russ.).

54. Brodie MJ. Management strategies for refractory localization related seizures. *Epilepsia*. 2001;42(3):27–30.
55. Brodie MJ, Dichter MA. Antiepileptic drugs. *New England J Medicine*. 1995;334(3):168–175.
56. Eadie MJ. Therapeutic drug monitoring antiepileptic drugs. *Brit J Clin. Pharmacol*. 1998;6(3):185–193.
57. Пятницкая ИН. Общая и частная наркология: Руководство для врачей. М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2008:640 с.
Pyatnitskaya IN. General and particular narcology: A manual for physicians. Moscow: Meditsina Publishers, 2008:640 p. (In Russ.).
58. Oude Voshaar RC. Benzodiazepineverslaving; een stille verslaving onder ouderen [Benzodiazepine addiction: a silent addiction among older people]. *Tijdschr Gerontol Geriatr*. 2012;43(3):137–147. (In Dutch). PMID: 22826915.
59. Gould RL, Coulson MC, Howard RJ. Efficacy of cognitive behavioral therapy for anxiety disorders in older people: a meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(2):218–229.
60. Полуэктов МГ, Пчелина ПВ. Инсомния на фоне зависимости от приема снотворных препаратов. *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2017;(1):75–80. doi: [10.17116/jnevro201611611224-29](https://doi.org/10.17116/jnevro201611611224-29)
Poluektov MG, Pchelina PV. Insomnia due to hypnotic abuse. *V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2017;(1):75–80. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro201611611224-29](https://doi.org/10.17116/jnevro201611611224-29)
61. Тропская НС, Кислякова ЕА, Вилкова ИГ, Гурман ЮВ, Кислицына ОС, Жеребцов АВ, Бородин ЕН, Черненькая ТВ, Попова ТС. Нарушения функционального состояния ЦНС, перистальтики кишечника и микробиоценоза при отравлении барбитуратами в эксперименте. *Биомедицина*. 2022;18(3):45–49. doi: [10.33647/2074-5982-18-3-45-49](https://doi.org/10.33647/2074-5982-18-3-45-49)
Tropskaja NS, Kisljakova EA, Vilkova IG, Gurman JuV, Kislicyna OS, Zherebcov AV, Borodina EN, Chernen'kaja TV, Popova TS. Narusheniya funktsional'nogo sostojaniya CNS, peristal'tiki kishechnika i mikro-biocenoza pri otravlenii barbituratami v jeksperimente. *Biomedicina*. 2022;18(3):45–49. (In Russ.). doi: [10.33647/2074-5982-18-3-45-49](https://doi.org/10.33647/2074-5982-18-3-45-49)
62. Da Silva AN, Lake AE. Clinical aspects of medication overuse headaches. *Headache*. 2014;54(1):211–217. doi: [10.1111/head.12223](https://doi.org/10.1111/head.12223)
63. Rae ID. Responses by Australian pharmacologists to respiratory depression caused by opiates and barbiturates. *Historical Records of Australian Science*. 2022;33(1):1–11. doi: [10.1071/HR21005](https://doi.org/10.1071/HR21005)
64. Сиволап ЮП. Тихая аддикция: злоупотребление снотворными средствами. *Эффективная фармако-терапия*. 2014;(22):30–35.
Sivolap YuP. 'Silent' addiction: hypnotic drug abuse. *Jefferktivnaja farmakoterapija*. 2014;(22):30–35. (In Russ.).
65. Илларионова ЕА, Сыроватский ИП. Токсиканты из группы барбитуратов: учеб. пособие. Иркутск: ИГМУ, 2013:8–9.
Illarionova EA, Syrovatskij IP. Toksikanty iz grup-py barbituratov: ucheb. posobie. Irkutsk: IGMU, 2013:8–9. (In Russ.).
66. Бочанова ЕН. Фармакогенетика противосе-птических препаратов (обзор литературы). *Качественная клиническая практика*. 2017;(1):51–55.
Bochanova EN. Pharmacogenetics of antiepileptic drugs (literature review). *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika*. 2017;(1):51–55. (In Russ.).

Сведения об авторе

Елена Вадимовна Титаренко, врач-психиатр, нарколог, ФГБУЗ «Медико-санитарная часть № 174 ФМБА России», Протвино, Россия, <https://orcid.org/0009-0000-0716-5340>
Titarenko_E74@mail.ru

Information about the author

Elena Vadimovna Titarenko, Psychiatrist, Narcologist, FSBHI "Medical and Sanitary Department #174 of the FMBA of Russia", Protvino, Russia, <https://orcid.org/0009-0000-0716-5340>
Titarenko_E74@mail.ru

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
The author declares no conflict of interest.

Дата поступления 07.02.2023
Received 07.02.2023

Дата рецензии 29.04.2023
Revised 29.04.2023

Дата принятия 20.07.2023
Accepted for publication 20.07.2023

© Аттаева Л.Ж., Макаров И.В., 2023

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

УДК 616.89-008.483.1

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-4-94-102>

Патопластика и патоморфоз стереотипий: современные представления

Лейла Жамаловна Аттаева¹, Игорь Владимирович Макаров^{2,3}¹ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 имени Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия²Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия³Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, РоссияАвтор для корреспонденции: Лейла Жамаловна Аттаева, staff1@staffmsk6.ru

Резюме

Обоснование: стереотипные движения и действия особенно часты в детском возрасте. Трактовка их как патологического симптома неоднозначна, а относительно понимания патопластики и патоморфоза стереотипий есть расхождения. **Цель:** анализ опубликованных исследований, касающихся патопластики и патоморфоза стереотипий. **Материалы и методы:** по ключевым словам «патопластика», «патоморфоз», «стереотипии», «COVID-19 and psychosis risk», «stereotypic movements», «патопластический фактор», «повторяющиеся действия», «привычные движения», «патоморфоз психических заболеваний» проведен поиск статей на английском и русском языках в базах данных MEDLINE/PubMed, Scopus, Web of Science, eLibrary за период с 2005 по 2023 г. **Результаты:** анализ опубликованных работ показал значимость дифференциации патопластики и патоморфоза стереотипий, в том числе и с точки зрения уже установленных факторов влияния на заболевание, таких как лекарственный патоморфоз, последствия пандемии COVID-19 у пациентов с психическими расстройствами. Авторами проведен обобщенный обзор зарубежных и отечественных исследований по теме работы, выделены теоретические основы для понимания стереотипии не только как предиктора, но и дифференцированного симптома психического расстройства, которое может изменяться под воздействием патопластических факторов. **Заключение:** признание актуальных различий между патопластикой и патоморфозом стереотипий позволяет выделить силу патопластического влияния на психическое заболевание. Это воздействие, видоизменяя симптоматику и проявление стереотипий, может менять и назначение лечебной практики.

Ключевые слова: стереотипии, патопластика, патоморфоз, патопластический фактор, лекарственный патоморфоз, COVID-19

Для цитирования: Аттаева Л.Ж., Макаров И.В. Патопластика и патоморфоз стереотипий: современные представления. *Психиатрия*. 2023;21(4):94–102. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-4-94-102>

REVIEW

UDC 616.89-008.483.1

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-4-94-102>

Pathoplasty and Pathomorphosis of Stereotypes: Moderns Concepts

Leila Zh. Attaeva¹, Igor V. Makarov^{2,3}¹GBUZ "Psychiatric hospital no. 1 named after N.A. Alekseev of Moscow Health Department", Moscow, Russia²V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia³North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, RussiaCorresponding author: Leila Zh. Attaeva, staff1@staffmsk6.ru

Summary

Background: stereotypical movements and actions are especially frequent in childhood. The interpretation of this phenomena is ambiguous as well as the concept of pathomorphosis and pathoplastic. **Objective:** to analyze published studies concerning pathoplasty and pathomorphosis of stereotypes. **Materials and methods:** according to the keywords "pathoplasty", "pathomorphosis", "stereotypes", "COVID-19 and psychosis risk", "stereotypic movements", "pathoplastic factor", "repetitive actions", "habitual movements", "pathomorphosis of mental diseases", a search for articles in English and Russian was conducted in the MEDLINE/PubMed, Scopus, Web of Science, eLibrary databases for the period from 2005 to 2023. **Results:** the analysis of published works has shown the importance of differentiation of pathoplasty and pathomorphosis of stereotypes, including from the point of view of already established factors of influence on the disease, such as drug pathomorphosis, the effects of the COVID-19 pandemic on patients with mental disorders. A generalized review of foreign and domestic research on the topic of the work highlighted the theoretical foundations for understanding stereotypy not only as a predictor, but also as a differentiated symptom of a mental disorder that can change under the influence of pathoplastic factors. **Conclusion:** recognition of differences between pathoplasty and pathomorphosis of stereotypes allowed us to highlight the power of pathoplastic influence on mental illness. This impact can also change the purpose of medical practice, modifying the symptoms and manifestation of stereotypes.

Keywords: stereotypes, pathoplasty, pathomorphosis, pathoplastic factor, drug pathomorphosis, COVID-19

For citation: Attaeva L.Zh., Makarov I.V. Pathoplasty and Pathomorphosis of Stereotypes: Moderns Concepts. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2023;21(4):94–102. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-4-94-102>

ВВЕДЕНИЕ

Одним из симптомов, встречающихся у детей раннего возраста, являются различные стереотипии. Стереотипные действия и движения представляют большое разнообразие повторяющегося поведения, начиная от простых движений (раскачивание взад-вперед, прыжки на месте, бег по кругу, загибание пальцев по типу атетоза и др.) до более сложных действий с использованием предметов (открытие-закрывание дверей, мельтешение кусочками бумаги или веревочки перед глазами, выстраивание предметов в ряд и др.).

В последние годы большинство исследований стереотипного поведения ведется преимущественно у детей с аутизмом и представляет собой в основном статистические и демографические обобщения. Однако стереотипии не являются специфическим симптомом и могут довольно часто возникать у пациентов с различной психической патологией, в том числе и без симптоматики аутизма. Известно, что стереотипии могут наблюдаться при органических психических расстройствах, шизофрении, аффективных и эмоциональных нарушениях, умственной отсталости, хромосомных и генетических заболеваниях, дистониях, непроизвольных движениях (моторных автоматизмах), моторных тиках, орофациальных дискинезиях (в том числе патологических мимических нервно-мышечных рефлекс), фокальных эпилептических пароксизмах, а также при различных вариантах сенсорной и социальной депривации.

Проблема патопластического видоизменения клинических проявлений стереотипий достаточно актуальна ввиду отсутствия целенаправленных исследований этого феномена. Дальнейшее изучение патопластики и патоморфоза стереотипий может стать основой для разработки рациональных терапевтических мер в рамках не только когнитивно-поведенческой терапии, но и фармакологического воздействия.

Цель обзорной статьи — провести анализ опубликованных исследований, касающихся патоморфоза и патопластического воздействия на стереотипии.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ СТЕРЕОТИПИЙ

В клинической практике встречаются диагностированные стереотипии, определяемые различными специалистами как эквивалент кататонического возбуждения, «телесное» выражение аффективных состояний либо как уже сложившийся симптом заболевания (в частности, шизофрении или детского аутизма). В современных зарубежных [1, 2] и отечественных [3, 4] работах стереотипии представлены как ранний симптом или предиктор психического расстройства, на который следует обратить особое внимание при диагностике.

В других исследованиях [4, 5] стереотипии определены как клинический симптом с уже уточненным диагнозом болезни.

В обзоре научной литературы, посвященной данной проблеме [3], отмечается, что стереотипии без определения патологии выявляются в раннем детстве у 5% психически здоровых детей и характеризуются различными простыми стереотипными движениями, которые по мере возрастного развития переходят в самостоятельные движения или поведенческий паттерн ребенка. Так, стереотипные действия могут носить непатологический характер и быть естественными для всех детей определенного возраста, проявляясь гиперкомпенсаторными или условно-патологическими действиями. Эти действия нетипичны для большинства детей, но не выходят за психофизиологические рамки приспособительных реакций, обусловленных индивидуальными особенностями [6–9]. Непатологические стереотипные действия в течение короткого времени наиболее часто встречаются у мальчиков [10].

Несомненен тот факт, что стереотипии определяются в большей мере как неспецифическое проявление психических заболеваний различной этиологии, без патогномичной связи этих проявлений с конкретным расстройством (например, исключительно с аутистической симптоматикой). Обозначение стереотипии как отклонения поведения при различных психических заболеваниях представлено еще в XIX в. американским врачом французского происхождения Э. Сегеном в рамках патологии умственного развития детей и олигофренопедагогики [11]. В дальнейшем симптоматика стереотипий описывалась как повторение (навязчивое) одних и тех же речевых или двигательных действий.

С XX в. стереотипии и их паттерны изучались практически при всех психических заболеваниях. При этом можно отметить, что стереотипии достаточно многообразны во внешних выражениях, так что их можно стандартизировать и классифицировать по некоторым формализованным критериям. В частности, в методике Stereotyped and Self-Injurious Movement Interview — SSIMI предусмотрено изучение 32 форм стереотипий [12], а пересмотренная шкала повторяющегося поведения (Repetitive Behavior Scale Revised, RBS-R) [1] позволяет подразделять стереотипии по многофакторным аспектам (поведение, актуальная потребность, фокусировка или избирательность стереотипного внимания, направление агрессии и проч.). С. Голдман, П. Грин (2013) классифицируют стереотипии на основании соотношения части тела и типа стереотипного движения [13].

В рамках клинического рандомизированного исследования двигательных стереотипий при расстройствах аутистического спектра Cl. Melo и соавт. в 2023 г.

предложили модель клинической классификации стереотипий [14].

Анализ представленных в научной литературе классификаций стереотипий позволил выделить следующие варианты стереотипий: двигательные, оральные, сенсорно-двигательные, действия с частями объектов или нефункциональными компонентами игрового материала, эмоционально-аффективные стереотипии, речевые стереотипии, явно выраженные нефункциональные ритуалы и привычки, ограниченные интересы, стереотипные самоповреждения.

Таким образом, под стереотипиями следует понимать неспецифические, устойчиво повторяющиеся нефункциональные действия, слова или фразы [3], форма проявления которых зависит от влияния как биологических (генетических, экзогенно-органических) и других патогенных факторов, так и от связи с неблагоприятными длительными микросоциально-психологическими средовыми влияниями, а также от разнообразных сочетаний тех и других [15].

Эти факторы могут видоизменять как динамику стереотипных проявлений, так и их определенные свойства и рассматриваться в рамках патопластических изменений и патоморфоза.

ПОНЯТИЕ ПАТОМОРФОЗА

В 1929 г. немецкий психолог Вилли Гельпах (Willy Hellpach) ввел новый термин «патоморфоз» [16]. В Большой медицинской энциклопедии (1982 г.) приведено следующее определение: патоморфоз (греч. *pathos* — страдание, болезнь и *morphosis* — образ, вид) — стойкое изменение количественных и качественных сдвигов в нозологии, а также клинко-анатомических форм болезней под влиянием различных воздействий [17]. Понятие и термин «патоморфоз» были уточнены немецким патологом W. Doeer [18], а в отечественной литературе Я.Л. Рапопортом [19, 20], который утверждал, что под влиянием разных факторов болезнь может «менять свое лицо».

Патоморфоз определяет изменчивость общей панорамы болезней человека, приводя к стойким, типовым сдвигам клинко-морфологических проявлений отдельных нозологических форм различных болезней. Будучи приобретенным признаком болезни, патоморфоз не закрепляется генетически в наследственном коде, и после прекращения лечения симптоматика может вернуться. Главным признаком патоморфоза считается «изменчивость болезни», разделенной на отдельные классы [10]. Изучение патоморфоза психических заболеваний вносит значимые коррективы в критерии диагностики и нозографии. В основном в понятие патоморфоза вкладывают значение возникшего под воздействием внутренних и внешних факторов стойкого изменения патогенетической сущности процесса заболевания, которое находит свое отражение в изменении клинической картины, течения заболеваний, вплоть до исчезновения некоторых нозологий.

В 1930 г. Е.К. Краснушкин, выдвигая концепцию «психопатических синдромов жизненных форм психопатий», указывал на некоторые изменения клиники психопатий, ссылаясь на свои работы о вредных воздействиях атмосферы войны на формирование психики [21, 22]. После повсеместного введения в практику инсулинотерапии М.Я. Серейский в 1938 г. отмечал патоморфоз течения шизофренического процесса. В работах 1948 г. В.Н. Мясищев указывал на изменение клинических характеристик психопатий [23]. При этом он подчеркивал роль приобретенной предрасположенности в их развитии.

С.Г. Жислин и Г.Я. Авруцкий рассматривали существенные изменения синдроменеза при психофармакологическом лечении психических заболеваний в качестве лекарственного патоморфоза [24, 25]. В 1979 г. А.Н. Корнетов и В.П. Самохвалов предложили разделить патоморфоз психических заболеваний на эндогенный и экзогенный, основываясь на его происхождении [26].

Таким образом, патоморфоз — это приобретенные, стойкие, существенные изменения типичных клинических проявлений отдельных болезней, возникающие естественным или искусственно индуцированным путем.

ПАТОПЛАСТИКА И ПАТОПЛАСТИЧЕСКИЙ ФАКТОР

Если патоморфоз заболеваний связан с реализацией патогенеза болезни под влиянием средовых факторов (или внешних условий), то видоизменение клинической картины в силу включения добавочных факторов непосредственно в процесс патогенеза связано с патопластикой. В практическом плане чаще всего встречаются именно патопластически измененные психические расстройства.

При изучении множественности факторов, так или иначе определяющих форму и течение психозов, большое значение и интерес представляет структурный метод Birnbaum'a [27]. Не отвергая нозологического принципа, метод Birnbaum'a дополняет его. Если нозологическое изучение выделяет преимущественно патогенетический фактор, то Birnbaum поставил в ряд с ним фактор патопластический, обуславливающий индивидуальную окраску психоза. Конституция, перенесенные заболевания, психогенное воздействие, соматические изменения рассматриваются Birnbaum'ом как структурные компоненты этиологически предопределенного психоза. Патопластика — процесс видоизменения проявлений психической болезни под влиянием конституциональных, возрастных, психогенных, социальных и других факторов [11].

Влияние различных факторов, видоизменяющих течение и характеристики стереотипий, необходимо учитывать для выбора диагностических исследований и назначения лечения. Проблема патопластического

воздействия на клинику стереотипий, рассматриваемая как их видоизменение под влиянием различных факторов, представляется достаточно актуальной ввиду практически полного отсутствия исследований. Тем не менее нельзя не выделить работу S. Robinson и соавт. по изучению патоморфоза стереотипий в условиях повсеместного внедрения цифровых технологий в практику общественной жизни [2]. Так, по результатам исследования S. Robinson и соавт. было выявлено, что во время выполнения стереотипных движений дети воображали персонажей из компьютерных игр (60%), мультфильмов/фильмов (40%) и фантастических сцен (30%). Такие стереотипии описаны как «интенсивные образные движения». Все дети сообщали о сознательном участии в актах создания образов или воображения.

Несмотря на очевидную связь патопластики и патоморфоза стереотипий, она представлена в современных исследованиях нечетко, подробнее рассматриваются другие аспекты психических нарушений. Как отмечено выше, стереотипии на современном этапе представлены в большинстве исследований как клинический неспецифический симптом заболевания, а не нозологически обусловленное патологическое расстройство. Тем не менее рядом исследователей подчеркивается необходимость обобщения различных точек зрения на причину возникновения, патогенез и классификационные основы стереотипий как отдельного заболевания [28]. В некоторых аналитических клинических обзорах встречается различная терминология, относящаяся к пониманию стереотипий (самоповреждающие движения, самостимуляция, стигматические движения и др.) [29, 30].

ОСОБЕННОСТИ ПАТОПЛАСТИКИ И ПАТОМОРФОЗА СТЕРЕОТИПИЙ

Согласно классификации МКБ-10, стереотипии понимаются как «произвольные, повторяющиеся, стереотипные, нефункциональные (часто ритмические) движения и считаются патологическими лишь в том случае, если они препятствуют повседневной адаптации и жизнедеятельности или приводят к физическим самоповреждениям» [31].

В МКБ-11 стереотипии рассматриваются в рамках «стереотипных двигательных расстройств без членовредительства» (шифр 6A07.0), «стереотипных двигательных расстройств с членовредительством» (шифр 6A07.1), «стереотипных двигательных расстройств, неуточненных» (шифр 6A07.3). В DSM-V расстройство стереотипных движений классифицируется как двигательное расстройство в категории расстройства нервного развития¹ (шифр 307.3). При диагностике стереотипного двигательного расстройства DSM-V требует уточнения: с самоповреждающим поведением или без

него; связь с другим известным заболеванием или фактором окружающей среды; степень тяжести (легкая, средняя или тяжелая).

Стереотипии на современном этапе представлены в большинстве исследований как клинический неспецифический симптом заболевания.

Если видоизменение клинической картины в силу включения добавочных факторов непосредственно в процесс патогенеза определяется патопластикой, то патоморфоз стереотипий связан с реализацией патогенеза под влиянием средовых факторов (масштабные феномены, действующие стабильно на протяжении десятилетий) в рамках эволюционно-популяционной парадигмы. Обсуждая патоморфоз стереотипий, следует иметь в виду как биологические факторы, изменяющие соматическую основу заболевания, так и особые, присущие специфической психической, социальной деятельности человека, конституциональные, психогенные, возрастные, гендерные и другие факторы, в некоторых случаях случайные и неожиданные.

Психологи и клиницисты определяют характер стереотипий в аспекте гиперкомпенсаторной функции. Предлагается рассматривать поведенческий аспект данной симптоматики и факторы поведенческого характера, влияющие на патоморфоз стереотипий, в том числе и на базе изучения многолетних феноменов социально-психологических характеристик при дифференциации индивидуальных различий [32]. При исследовании же патопластики стереотипий предпочтительно рассматривают психогенные, возрастные, гендерные и другие, иногда случайные и ситуативные, факторы.

Заметим, что, несмотря на схожесть отдельных факторов влияния на стереотипии, все же существует некоторая их специфика, усложняющая или делающая невозможным изучение их влияния на патоморфоз. Например, уровень образования пациентов со стереотипиями в силу уникального индивидуального фона не может быть масштабно применим к изучению патоморфоза заболевания. В этом же ракурсе можно рассмотреть так называемый лекарственный патоморфоз [33], который несколько утрированно подходит к проблеме исследования стереотипий. Данный лекарственный фактор не может быть единым для всех пациентов, нет однородности выборки пациентов с одинаковым психофармакологическим фоном, содержащим в лекарственном комплексе различные воздействия на стереотипии, что предполагает в данном случае проведение исследования патопластики стереотипий, а не патоморфоза. В зарубежных исследованиях [2] при использовании одних и тех же лекарственных препаратов описываются как клинические изменения, так и социальные характеристики пациентов со стереотипией, что при адекватном изучении патопластического влияния может менять и назначения лечебной практики, видоизменяя симптоматику и проявление стереотипий.

¹ Американская психиатрическая ассоциация. Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам. (5-е изд.) Арлингтон, Вирджиния: American Psychiatric Publishing, 2013:77–80.

COVID-19 И СТЕРЕОТИПИИ

Совершенно новым фактором влияния на человека и общество явилась пандемия COVID-19, когда в условиях избытка негативной информации — «инфодемии» (сообщений о высокой контагиозности заболевания, неопределенного инкубационного периода, наличия бессимптомных форм инфекции, беспрецедентных крупномасштабных карантинных мер с самоизоляцией) значительно повысился уровень эмоциональной напряженности населения, усиленной факторами страха, тревожности и депрессии [34]. Так, симптомы выраженной тревоги в Китае отмечались у 30% населения, депрессии — у 17%, ПТСР — у 35% [35].

Эта симптоматика чаще наблюдалась у женщин и учащейся молодежи. В связи с эпидемией COVID-19 в США было установлено, что около 50% населения испытывали повышенный уровень тревоги, 40% опасались заболевания в тяжелой форме и смертельного исхода. Симптомы чаще встречались у женщин и коррелировали с возрастом [36].

Скрининговое исследование более чем 18 тыс. человек в Италии в марте–апреле 2020 г. после 3–4 недель карантина показало наличие симптомов ПТСР у 37%, выраженного стресса — у 22,8% больных, расстройства адаптации — у 21,8%, клинически значимой тревоги — у 20,8%, депрессии — у 17,3%, бессонницы — у 7,3% респондентов [37].

COVID-19 является системным заболеванием, поэтому патогенез развития психопатологической симптоматики может быть связан с несколькими механизмами. Среди непосредственных эффектов инфекции установлено, что коронавирус оказывает прямое воздействие на ЦНС и способен повреждать нейроны, астроциты, перициты и глиальные клетки [38, 39], гиппокамп [40], олифакторный эпителий и рецепторы обонятельных нейронов [41]. Гибель сенсорных нейронов приводит к нарушениям в работе лимфатической системы [42]. Массивный выброс провоспалительных интерлейкинов вызывает активацию микроглии, стимуляцию глутаматергической системы и повышенную эксайтотоксичность, которая приводит к повреждению нейронов. Когнитивная дисфункция, включая нарушения исполнительной функции и памяти, а также астения и дисрегуляторный синдром с лобной симптоматикой при тяжелом течении заболевания могут быть вызваны респираторной и/или циркуляторной гипоксемией. При проведении позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) у пациентов с постковидной психопатологической симптоматикой нередко выявляются различные дисфункции, включая снижение метаболизма в правой височной доле и лимбических структурах, а также в гипоталамусе и мозжечке [43]. При этом ряд авторов рассматривают энцефалопатический фактор (дисфункция лобных долей, хвостатого ядра, базальных ганглиев, лобно-теменных и лобно-височных областей коры головного мозга) в качестве ведущего патогенетического механизма стереотипий [44–46].

Показано, что коронавирус нередко обнаруживается в лейкоцитах и других клетках после выздоровления, что может поддерживать «тлеющее» нейровоспаление и частично объяснять затяжное течение [47]. К потенциальным опосредованным осложнениям коронавирусной инфекции также нужно отнести нарушение развития ЦНС в перинатальном периоде. Известно, что при контакте беременных с другими острыми вирусными респираторными инфекциями, включая коронавирусные, риск заболевания психическими расстройствами (особенно биполярным расстройством и шизофренией) у ребенка возрастает в 4 раза [48, 49].

Таким образом, COVID-19 может привести к рецидиву психического заболевания или изменить клинические проявления имеющегося расстройства. Накапливается все больше фактов, свидетельствующих о том, что психоневрологические нарушения не исчезают с разрешением острой симптоматики заболевания, а могут продолжаться в период реконвалесценции и даже приобретать хроническое течение с неясным отдаленным прогнозом, что позволяет говорить о возможном патоморфозе стереотипий в связи с последствиями COVID-19.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ взглядов современных исследователей на проблему патоморфоза и патоластики стереотипий приводит к заключению о необходимости дифференцированного подхода к квалификации этих нарушений. Концепция патоморфоза рассматривает определенные клинические проявления, характеризующиеся тенденцией к стабильности и длительности симптомов. Представления о патоластике в данном случае оперируют в большей мере неспецифическими и случайными факторами влияния на общую картину заболевания и симптоматику стереотипий. Этот подход оказался также применим к анализу массовых проявлений, в частности масштабности влияния пандемии коронавирусной инфекции на лиц с психическими нарушениями. Именно это делает как практически, так и теоретически значимым изучение патоластики стереотипий в современных психиатрических исследованиях, что способствует разработке стратегических и тактических техник терапевтического влияния при проявлении стереотипии в условиях, совершенно новых для человека с психическим нарушением.

На сегодня стереотипии рассматриваются в комплексе общего психического нарушения, чаще всего как предикторы психического расстройства или ранний дебют заболевания. Проблема патоластики и патоморфоза стереотипий остается достаточно актуальной ввиду малочисленности целенаправленных исследований. Разработки проблемы патоластики и патоморфоза других психических расстройств указывают на то, что патоластика психического нарушения имеет самостоятельное значение в развитии, динамике и курабельности проявлений заболевания,

даже при наличии установленного психиатрического диагноза и его кода. Корректная и своевременная дифференциация патопластики и патоморфоза стереотипий в контексте психиатрического расстройства может стать основой для разработки рациональных терапевтических мер не только в рамках когнитивно-поведенческой терапии, но и фармакологического лечения на начальном этапе проявления стереотипий.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Miller JM, Singer HS, Bridges DD, Waranch HR. Behavioral therapy for treatment of stereotypic movements in nonautistic children. *J Child Neurol.* 2006;21(2):119–125. doi: [10.1177/08830738060210020701](https://doi.org/10.1177/08830738060210020701) PMID: 16566875.
2. Robinson S, Woods M, Cardona F, Baglioni V, Hedderly T. Intense imagery movements: a common and distinct paediatric subgroup of motor stereotypies. *Dev Med Child Neurol.* 2014;56(12):1212–1218. doi: [10.1111/dmcn.12518](https://doi.org/10.1111/dmcn.12518) Epub 2014 Jun 20. PMID: 24947872.
3. Аттаева ЛЖ, Макаров ИВ. Стереотипии у детей. *Социальная и клиническая психиатрия.* 2021;31(2):79–85. <https://psychiatr.ru/magazine/scp/132/2092>. Attaeva LZ, Makarov IV. Stereotipii u detei. *Social and Clinical Psychiatry.* 2021;31(2):79–85. (In Russ.). Available at: <https://psychiatr.ru/magazine/scp/132/2092>
4. Котляров ВЛ, Симашкова НВ, Козловская ГВ, Калинина МА, Иванов МВ. Двигательные стереотипии в структуре психотических и непсихотических расстройств аутистического спектра. *Психическое здоровье.* 2016;14(2):69–78, <https://www.elibrary.ru/vqvbjb> Kotlyarov VL, Simashkova NV, Kozlovskaya GV, Kalinina MA, Ivanov MV. Dvigatel'nye stereotipii v strukture psikhicheskikh i nepsikhicheskikh rasstroystv autisticheskogo spektra. *Psikhicheskoe zdorov'e.* 2016;14(2):69–78. (In Russ.). Available at: <https://www.elibrary.ru/vqvbjb>
5. Волгина ТЛ, Щедрина ОВ. Ошибки диагностики и лечения в детской психиатрии. *Вопросы психического здоровья детей и подростков.* 2017;17(2):47–48. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=30537940> Volgina TL, Shchedrina OV. Oshibki diagnostiki i lecheniya v detskoj psikhiiatrii. *Voprosy psikhicheskogo zdorov'ya detei i podrostkov.* 2017;17(2):47–48. (In Russ.). <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=30537940>
6. Зейгарник БВ. Патопсихология. М., 1986:252 с. Zejgarnik BV. Patopsihologija. M., 1986:252 s. (In Russ.).
7. Попов ЮВ. Этапы компенсации психопатоподобных нарушений у подростков. В кн.: Новое в теории и практике реабилитации психически больных. Л., 1985:119–123. Popov JuV. Jetapy kompensacii psihopatopodobnyh narushenij u podrostkov. V kn.: *Novoe v teorii i praktike reabilitacii psichicheski bol'nyh.* L., 1985:119–123. (In Russ.).
8. Личко АЕ. Подростковая психиатрия: Руководство для врачей. Л.: Медицина, 1979:336 с. Lichko AE. Podrostkovaja psichiatrija: Rukovodstvo dlja vrachej. L.: Medicina, 1979:336 p. (In Russ.).
9. Кириченко ЕИ, Шевченко ЮС, Бобылева ГИ. Психологическая структура реактивных депрессий у детей раннего возраста. *Журнал невропатологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 1986;10:1555–1560. Kirichenko EI, Shevchenko IuS, Bobyleva GI. Psikhopatologicheskaja struktura reaktivnykh depressii u detei rannego vozrasta [Psychopathologic structure of reactive depression in young children]. *Zhurnal Nevropatologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova.* 1986;86(10):1555–1560. (In Russ.). PMID: 3811715.
10. De Lissovoy V. Head banging in early childhood. A study of incidence. *J Pediatr.* 1961;58:803–805. doi: [10.1016/s0022-3476\(61\)80135-2](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(61)80135-2) PMID: 13720644.
11. Серен Э. Воспитание, гигиена и нравственное лечение умственно-ненормальных детей. СПб.: М.Л. Лихтенштадт, 1903:319 с. Segen EH. Vospitanie, gigiena i npravstvennoe lechenie umstvenno-nenormal'nykh detei. SPb.: M.L. Likhtenshtadt. 1903:319 s. (In Russ.).
12. Gal E, Dyck MJ, Passmore A. The relationship between stereotyped movements and self-injurious behavior in children with developmental or sensory disabilities. *Res Dev Disabil.* 2009;30(2):342–352. doi: [10.1016/j.ridd.2008.06.003](https://doi.org/10.1016/j.ridd.2008.06.003) Epub 2008 Aug 8. PMID: 18693081.
13. Goldman S, Greene PE. Stereotypies in autism: a video demonstration of their clinical variability. *Front Integr Neurosci.* 2013;6:121. doi: [10.3389/fnint.2012.00121](https://doi.org/10.3389/fnint.2012.00121) PMID: 23316144; PMCID: PMC3539667.
14. Melo CL, Ribeiro TP, Prior C, Gesta C, Martins V, Oliveira G, Temudo T. Motor stereotypies in autism spectrum disorder: Clinical randomized study and classification proposal. *Autism.* 2023;27(2):456–471.
15. Ковалев ВВ. Социальное и биологическое при психических расстройствах. В кн.: Биологические и социальные аспекты клиники и патогенеза психических заболеваний: сб. науч. трудов. Московский НИИ психиатрии; [Отв. ред. В.В. Ковалев]. 1986:7–22. Kovalev VV. Social'noe i biologicheskoe pri psichicheskikh rasstrojstvah. V kn.: *Biologicheskie i social'nye aspekty kliniki i patogeneza psichicheskikh zabolevanij.* Sb. nauch. tr. Mosk. NII psichiatrii; [Otv. red. V.V. Kovalev]. 1986:7–22. (In Russ.).
16. Hellpach W. Uber Transstitution und Destitution. *Neue medizinische Welt.* 1950:1386–1388.

17. Патоморфоз. Большая медицинская энциклопедия. Гл. ред. Б.В. Петровский. 3-е изд. М., 1982;18:421–422.
Patomorfoz. Bol'shaya Meditsinskaya ehntsiklopediya. Gl. red. B.V. Petrovskii. 3-e izd. M. 1982;18:421–422. (In Russ.).
18. Doeer W. Uber Pathomorphose. *Arztliche Wochenschrift*. 1956;11(6):121.
19. Лушников ЕФ, Абросимов АЮ. Учение Я.Л. Рапопорта о патоморфозе: прошлое и настоящее. *Архив патологии*. 2013;75(4):62–67.
Lushnikov EF, Abrosimov AIu. YaL. Rapoport's pathomorphism study: the past and the present. *Arkhirv Patologii*. 2013;75(4):62–67. (In Russ.).
20. Рапопорт ЯЛ. Проблема патоморфоза. *Архив патологии*. 1962;24 (2):3–11.
Rapoport YaL. Problema patomorfoza. *Arhiv patologii*. 1962;24(2):3–11. (In Russ.).
21. Краснушкин ЕК. Избранные труды. М.: Медгиз. 1960:608 с.
Krasnushkin EK. Izbrannye trudy. M.: Medgiz. 1960:608 p. (In Russ.).
22. Краснушкин ЕК. Проблема динамики и изменчивости психопатий. Избранные труды. М.: Медгиз, 1960:406–418.
Krasnushkin EK. Problema dinamiki i izmenchivosti psikhopatii. Izbrannye trudy. M.: Medgiz. 1960:406–418. (In Russ.).
23. Мясищев ВН. Личность и неврозы. Л.: изд-во Ленинградского университета. 1960:166 с.
Myasishchev VN. Lichnost' i nevrozy. L.: izd-vo Leningradskogo universiteta. 1960:166 p. (In Russ.).
24. Жислин СГ. Об изменении в течении и симптоматике психозов при лечении современными психотропными средствами. В сб.: Вопросы психофармакологии. М., 1962:73–85.
Zhislin SG. Ob izmenenii v techenii i simptomatike psikhovozov pri lechenii sovremennymi psikhotropnymi sredstvami. V sb.: Voprosy psikhofarmakologii. M., 1962:73–85. (In Russ.).
25. Авруцкий ГЯ, Гурович ИЯ, Зайцев СГ, Ежков АА, Магалиф ЛЮ, Прокудин ВН. Некоторые характеристики лекарственного патоморфоза на двух этапах развития психофармакотерапии. *Журнал невропатологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 1974;74(9):1376–1383.
Avrutskiy GYa, Gurovich IYa, Zaitsev SG, Ezhkov AA, Magalif LYu, Prokudin VN. Nekotorye kharakteristiki lekarstvennogo patomorfoza na dvukh etapakh razvitiya psikhofarmakoterapii. *Zhurnal Nevropatologii i Psihiatrii imeni S.S. Korsakova*. 1974;9:1376–1383. (In Russ.).
26. Корнетов АН, Самохвалов ВП, Корнетов НА. Ритмологические и экологические исследования психических заболеваний. Киев: Здоровье, 1988:204 с.
Kornetov AN, Samokhvalov VP, Kornetov NA. Ritmologicheskie i ehkologicheskie issledovaniya psikhicheskikh zabolevanii. Kiev: Zdorov'e. 1988:204 p. (In Russ.).
27. Birnbaum C. Überpsychopathische Persönlichkeiten. Bergmann, Wiesbaden, 1909.
28. Yao H, Chen JH, Xu YF. Patients with mental health disorders in the COVID-19 epidemic. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(4):e21. doi: [10.1016/S2215-0366\(20\)30090-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30090-0) PMID: 32199510; PMCID: PMC7269717.
29. Berkson G. Repetitive stereotyped behaviors. *Am J Ment Defic*. 1983;88(3):239–246. PMID: 6650574.
30. Craig HK, Michael EM. Practical Resources for the Mental Health Professional. In: Functional Analysis in Clinical Treatment (Second Edition). 2020:227–243.
31. МКБ-10. Международная классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств. Клинические описания и указания по диагностике. Под ред. Ю.Л. Нуллера, С.Ю. Циркина. СПб.: Оверлайд, 1994:303.
МКБ-10. Mezhdunarodnaya klassifikatsiya boleznei (10-i peresmotr). Klassifikatsiya psikhicheskikh i povedencheskikh rasstroistv. Klinicheskie opisaniya i ukazaniya po diagnostike. Pod redaktsiei YuL Nullera, SYu Tsirkina. SPb.: Overlaid, 1994:303. (In Russ.).
32. Лебединский ВВ, Никольская ОС, Баенская ЕР, Либлинг ММ. Эмоциональные нарушения в детском возрасте и их коррекция. М.: Издательство Московского университета, 1990:197.
Lebedinskiy VV, Nikol'skaya OS, Baenskaya ER, Libling MM. Ehmotsional'nye narusheniya v detskom vozraste i ikh korrektsiya. M.: Izdatel'stvo Moskovskogo universiteta, 1990:197. (In Russ.).
33. Шевченко ЮС. Детская и подростковая психиатрия. Клинические лекции для профессионалов. М.: МИА, 2011:928 с.
Shevchenko JuS. Detskaja i podrostkovaja psihiatrija. Klinicheskie lekcii dlja professionalov. M.: MIA, 2011:928 p. (In Russ.).
34. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.07.2021 № 698н «Об утверждении Порядка направления граждан на прохождение углубленной диспансеризации, включая категории граждан, проходящих углубленную диспансеризацию в первоочередном порядке» (зарегистрирован 07.07.2021 № 64157).
Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii ot 01.07.2021 № 698n "Ob utverzhdenii Poryadka napravleniya grazhdan na prokhozhenie uglublennoi dispanserizatsii, vkluchaya kategorii grazhdan, prokhodyashchikh uglublennuyu dispanserizatsiyu v pervoocherednom poryadke" (zaregistrirovan 07.07.2021 № 64157). (In Russ.).
35. Dong L, Bouey J. Public Mental Health Crisis during COVID-19 Pandemic, China. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(7):1616–1618. doi: [10.3201/eid2607.200407](https://doi.org/10.3201/eid2607.200407) Epub 2020 Jun 21. PMID: 32202993; PMCID: PMC7323564.

36. Schwati BJ. New Poll: COVID19 Impacting mental well-being: American feeling anxious, especially for loved ones. APA News releases. URL: <https://www.psychiatry.org/newsroom/news-releases/new-poll-covid19-impacting-mental-well-being-americans-feeling-anxious-especially-for-loved-ones-older-adults-are-less-anxious>
37. Rossi R, Socci V, Talevi D, Mensi S, Niolu C, Pacitti F, Di Marco A, Rossi A, Siracusano A, Di Lorenzo G. COVID-19 Pandemic and Lockdown Measures Impact on Mental Health Among the General Population in Italy. *Front Psychiatry*. 2020;11:790. doi: [10.3389/fpsy.2020.00790](https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00790) PMID: 32848952; PMCID: PMC7426501.
38. Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, Collange O, Boulay C, Fafi-Kremer S, Ohana M, Anheim M, Meziani F. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med*. 2020;382(23):2268–2270. doi: [10.1056/NEJMc2008597](https://doi.org/10.1056/NEJMc2008597) Epub 2020 Apr 15. PMID: 32294339; PMCID: PMC7179967.
39. Lippi G, Henry BM, Sanchis-Gomar F. Putative impact of the COVID-19 pandemic on anxiety, depression, insomnia and stress. *Eur J Psychiatry*. 2021(35):200–201. doi: [10.1016/j.ejpsy.2020.11.006](https://doi.org/10.1016/j.ejpsy.2020.11.006)
40. Raman B, Cassar MP, Tunnicliffe EM, Filippini N, Grifanti L, Alfaro-Almagro F, Okell T, Sheerin F, Xie C, Mahmood M, Mózes FE, Lewandowski AJ, Ohuma EO, Holdsworth D, Lamlum H, Woodman MJ, Krasopoulos C, Mills R, McConnell FAK, Wang C, Arthofer C, Lange FJ, Andersson J, Jenkinson M, Antoniadou C, Channon KM, Shanmuganathan M, Ferreira VM, Piechnik SK, Klenerman P, Brightling C, Talbot NP, Petousi N, Rahman NM, Ho LP, Saunders K, Geddes JR, Harrison PJ, Pattinson K, Rowland MJ, Angus BJ, Gleeson F, Pavlides M, Koychev I, Miller KL, Mackay C, Jezard P, Smith SM, Neubauer S. Medium-term effects of SARS-CoV-2 infection on multiple vital organs, exercise capacity, cognition, quality of life and mental health, post-hospital discharge. *EClinicalMedicine*. 2021;31:100683. doi: [10.1016/j.eclinm.2020.100683](https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100683) PMID: 33490928; PMCID: PMC7808914.
41. Butowt R, von Bartheld CS. Anosmia in COVID-19: Underlying Mechanisms and Assessment of an Olfactory Route to Brain Infection. *Neuroscientist*. 2021;27(6):582–603. doi: [10.1177/1073858420956905](https://doi.org/10.1177/1073858420956905) Epub 2020 Sep 11. PMID: 32914699; PMCID: PMC7488171.
42. Wostyn P. COVID-19 and chronic fatigue syndrome: is the worst yet to come? *Med Hypotheses*. 2021(146):110469. doi: [10.1016/j.mehy.2020.110469](https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110469)
43. Guedj E, Champion JY, Dudouet P, Kaphan E, Bregeon F, Tissot-Dupont H, Guis S, Barthelemy F, Habert P, Ceccaldi M, Million M, Raoult D, Camilleri S, Eldin C. 18F-FDG brain PET hypometabolism in patients with long COVID. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48(9):2823–2833. doi: [10.1007/s00259-021-05215-4](https://doi.org/10.1007/s00259-021-05215-4) Epub 2021 Jan 26. PMID: 33501506; PMCID: PMC7837643.
44. Гольбин АЦ. Патологический сон у детей. М.: Медицина, 1979.
Gol'bin AC. Patologicheskij son u detej. M.: Medicina, 1979. (In Russ.).
45. Тржесоглава З. Легкая дисфункция мозга в детском возрасте. М.: Медицина, 1986:159.
Trzhesoglava Z. Legkaja disfunkcija mozga v detskom vozraste. M.: Medicina, 1986:159. (In Russ.).
46. Zak JP, Miller JA Jr, Sheehan DV, Fanous BS. The potential role of serotonin reuptake inhibitors in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*. 1988;49:3–9. PMID: 3045108.
47. Desforages M, Le Coupanec A, Dubeau P, Bourgouin A, Lajoie L, Dubé M, Talbot PJ. Human Coronavirus and Other Respiratory Viruses: Underestimated Opportunistic Pathogens of the Central Nervous System? *Viruses*. 2019;12(1):14. doi: [10.3390/v12010014](https://doi.org/10.3390/v12010014) PMID: 31861926; PMCID: PMC7020001.
48. Watson CJ, Thomas RH, Solomon T, Michael BD, Nicholson TR, Pollak TA. COVID-19 and psychosis risk: Real or delusional concern? *Neurosci Lett*. 2021;741:135491. doi: [10.1016/j.neulet.2020.135491](https://doi.org/10.1016/j.neulet.2020.135491) Epub 2020 Nov 18. PMID: 33220366.
49. Severance EG, Dickerson FB, Viscidi RP, Bossis I, Stallings CR, Origoni AE, Sullens A, Yolken RH. Coronavirus immunoreactivity in individuals with a recent onset of psychotic symptoms. *Schiz Bull*. 2011;3(1):101–107. doi: [10.1093/schbul/sbp052](https://doi.org/10.1093/schbul/sbp052)
50. Кочетова ЮА, Климакова МВ. Исследования психического состояния людей в условиях пандемии COVID-19 [Электронный ресурс]. *Современная зарубежная психология*. 2021;10(1):48–56. doi: [10.17759/jmfp.2021100105](https://doi.org/10.17759/jmfp.2021100105)
Kochetova JuA, Klimakova MV. Issledovanija psikhicheskogo sostojanija ljudej v uslovijah pandemii COVID-19 [Jelektronnyj resurs]. *Sovremennaja zarubezhnaja psihologija*. 2021;10(1):48–56. doi: [10.17759/jmfp.2021100105](https://doi.org/10.17759/jmfp.2021100105)
51. Максимов ВИ. Патоморфоз психических заболеваний. *Современная терапия в психиатрии и неврологии*. 2016;4:14–18.
Maksimov VI. Patomorfoz psikhicheskikh zabolevanii. *Sovremennaja terapija v psikhiiatrii i nevrologii*. 2016;4:14–18. (In Russ.).
52. Мосолов СН. Длительные психические нарушения после перенесенной острой коронавирусной инфекции SARSCoV-2. *Современная терапия психических расстройств*. 2021;(3):2–23. doi: [10.21265/PSYPH.2021.31.25.001](https://doi.org/10.21265/PSYPH.2021.31.25.001)
Mosolov SN. Dlitel'nye psihicheskie narushenija posle perenesennoj ostroj koronavirusnoj infekcii SARSCoV-2. *Sovremennaja terapija psihicheskikh rasstrojstv*. 2021;(3):2–23. (In Russ.). doi: [10.21265/PSYPH.2021.31.25.001](https://doi.org/10.21265/PSYPH.2021.31.25.001)

53. Симсон ТП. Невропатии, психопатии и реактивные состояния младенческого возраста. М.; Л.: Госуд. мед. изд. 1929:256.
Simson TP. Nevropatii, psikhopatii i reaktivnye sostoyaniya mladencheskogo vozrasta. M.; L.: Gosud. med. izd. 1929:256. (In Russ.).
54. Сухарева ГЕ. Клинические лекции по психиатрии детского возраста. М.: Медгиз. 1959;2:406.
Sukhareva GE. Klinicheskie lektzii po psikhiiatrii detskogo vozrasta. M.: Medgiz. 1959;2:406. (In Russ.).
55. Ушаков ГК. Пограничные нервно-психические расстройства. М.: Медицина, 1978:400.
Ushakov GK. Pogranichnye nervno-psikhicheskie rasstroistva. M.: Meditsina, 1978: 400. (In Russ.).
56. Хохлов ЛК. О патоморфозе психических заболеваний. Журнал невропатологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. 1977;77(1):67–72.
Hohlov LK. O patomorfoze psikhicheskikh zabolevanij [Pathomorphosis of mental illness]. Zhurnal Nevropatologii i Psihiatrii imeni S.S. Korsakova. 1977;77(1):67–72. (In Russ.). PMID: 842229.
57. Nissen G. Kinderen met tics [Children with tics]. Tijdschr Ziekenverpl. 1975;28(3):116–119. (In Dutch). PMID: 1038268.

Сведения об авторах

Лейла Жамаловна Аттаева, кандидат медицинских наук, врач-психиатр, ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения Москвы», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-1821-2760>

staff1@staffmsk6.ru

Игорь Владимирович Макаров, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения детской психиатрии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России; кафедра психиатрии и наркологии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-0176-3846>

ppsy@list.ru

Information about the authors

Leila Zh. Attaeva, Cand. of Sci. (Med.), Psychiatrist, GBUZ "Psychiatric Clinical Hospital No. 1 named after N.A. Alekseev" of the Moscow Department of Health, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1821-2760>

staff1@staffmsk6.ru

Igor V. Makarov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Department of Child Psychiatry, V.M. Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology of the Ministry of Health of Russia; Department of Psychiatry and Narcology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-0176-3846>

ppsy@list.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

Дата поступления 14.03.2023
Received 14.03.2023

Дата рецензии 21.06.2023
Revised 21.06.2023

Дата принятия 20.07.2023
Accepted for publication 20.07.2023

Эволюция подходов к пониманию функционального диагноза в психиатрии: от теоретической концептуализации до практического использования

Дмитрий Станиславович Ошевский, Татьяна Александровна Солохина
ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Татьяна Александровна Солохина, tsolokhina@live.ru

Резюме

Обоснование: сложный процесс перехода на новую Международную классификацию болезней 11-го пересмотра и интенсивные исследования в области клинической, биологической и социальной психиатрии предполагают интеграцию полученных знаний о пациенте на основе холистического подхода. Важную роль при этом играет функциональная диагностика психических расстройств и возможность формулирования функционального диагноза как системы комплексной оценки и удобного конструкта целостного мониторинга состояния пациента. **Цель:** представить обзор отечественных и зарубежных современных исследований, касающихся эволюции концептуальных взглядов на функциональный диагноз в психиатрии и возможности его практического применения. **Материал и метод:** в базах MedLine/PubMed, Scopus, Web of Science, eLibrary, Google Scholar проведен поиск исследований по ключевым словам «психические заболевания», «функциональный диагноз», «функциональная диагностика», «биопсихосоциальная модель» за 20 лет. В результате обработки полученных данных было отобрано 97 исследований, соответствующих поисковым критериям. **Результаты:** проведенный в обзоре анализ свидетельствует о том, что, несмотря на заявленный системный подход к решению проблем людей с психическими расстройствами, на практике он реализуется далеко не всегда. Возможность синтезировать различные сведения о пациенте и получить целостную картину, которая включала бы в себя комплексную оценку биологических, психологических и социальных составляющих, предоставляет функциональный диагноз. В исторической перспективе рассмотрена эволюция взглядов на функциональную диагностику в психиатрии. С учетом новых знаний в области психиатрии, клинической психологии и нейронаук представлены современные методологические подходы к обоснованию функционального диагноза. Показана роль интегративного динамического биопсихосоциального подхода в лечении и психосоциальной реабилитации людей с психическими расстройствами. Обоснована целесообразность использования понятия «функциональный диагноз» при планировании, реализации и оценке эффективности бригадных методов работы в психиатрической практике. **Заключение:** конструкт «функциональный диагноз» является надежной рамочной моделью, позволяющей целостно и системно подходить к проблемам пациента, ставить и решать новые научно-практические задачи.

Ключевые слова: функциональный диагноз, функциональная диагностика, биопсихосоциальная модель, холистический подход

Для цитирования: Ошевский Д.С., Солохина Т.А. Эволюция подходов к пониманию функционального диагноза в психиатрии: от теоретической концептуализации до практического использования. *Психиатрия*. 2023;21(4):103–119. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-4-103-119>

REVIEW

UDC 616.89-02-07

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-4-103-119>

Evolution of Approaches to Understanding Functional Diagnosis in Psychiatry: From Theoretical Conceptualization to Practical Using

Dmitry S. Oshevsky, Tatiana A. Solokhina
FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

Corresponding author: Tatiana A. Solokhina, tsolokhina@live.ru

Summary

Background: the complex process of transition to the new International Classification of Diseases 11th revision and intensive research in the field of clinical, biological and social psychiatry involves the integration of acquired knowledge about the patient on the basis of a holistic approach. The functional diagnosis of mental disorders is becoming more important as well as the possibility of formulating a functional diagnosis as a system of holistic assessment of the patient's condition. **Objective:** to present the overview of domestic and foreign modern research on the evolution of conceptual views on functional diagnosis in

psychiatry and the possibility of its practical applying. **Material and method:** a search of scientific publications in the databases of MedLine/PubMed, Scopus, Web of Science, eLibrary, Google Scholar was made over the past 20 years using the keywords “mental disorders”, “functional diagnostics”, “biopsychosocial model”. As a result 97 authors in accordance with criteria were selected. **Results:** Analysis of literature testifies that systematic approach to solving the problems of people with mental disorders, in despite of declare is not used in practice. A functional diagnosis is a tool that provides an opportunity to synthesize various information about a patient. The evolution of views on functional diagnostics in psychiatry based on the analysis of various diagnostic concepts is considered in a historical perspective. Taking into account new knowledge in the field of psychiatry, clinical psychology and neuroscience, modern methodological approaches to the substantiation of a functional diagnosis are presented. The role of an integrative dynamic biopsychosocial approach in the treatment and psychosocial rehabilitation of people with mental disorders is shown. The expediency of using a functional diagnosis in planning, implementing and evaluating the effectiveness of team methods of work in psychiatric practice is substantiated. **Conclusion:** the term “functional diagnosis” is a reliable framework model that allows a holistic and systematic approach to the patient’s problems, setting and solving new scientific and practical problems.

Keywords: functional diagnosis, biopsychosocial model, holistic approach

For citation: Oshevsky D.S., Solokhina T.A. Evolution of Approaches to Understanding Functional Diagnosis in Psychiatry: From Theoretical Conceptualization to Practical Use. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2023;21(4):103–119. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-4-103-119>

ВВЕДЕНИЕ

На современном этапе развития медицины проходит сложный период перехода на новую Международную классификацию болезней 11-го пересмотра (МКБ-11). Меняются правила систематики, которые напрямую касаются психиатрии. Вместо используемых в рамках МКБ-8 и МКБ-9 нозологической парадигмы и заявленного многоосевого принципа кодификации психических расстройств (МКБ-10), например в рубриках, касающихся психических расстройств у детей и подростков, предлагается ряд новых подходов: дименсиональный (измерительный), онтологический (развитие), функциональный и т.п. Идеи «многомерности» и «всесторонности», которые во многом предопределили переход на мультифакториальную, многоосевую диагностику, заложенные в международных классификаторах DSM-IV и МКБ-10, не нашли полного применения на практике. Очень часто этот подход редуцировался до использования только клинических параметров оценки при явном недоучете психосоциальных факторов.

Безусловно, как и всякий конвенциональный классификатор, МКБ-11 также не лишена недостатков. Однако она открывает новые научно-практические перспективы в понимании, квалификации психических расстройств, терапии и психосоциальной реабилитации. В частности, с помощью анализа клинических случаев и виртуального взаимодействия специалистов различной профессиональной принадлежности появляется возможность изучения самого процесса формулирования диагноза. Предполагается рассмотрение отклонений в континууме «здоровье–болезнь», а также учет возрастных особенностей. Больше внимание уделяется различным стрессогенным, в том числе социогенным, интрапсихическим и функциональным факторам. В связи с этим возникает необходимость целостной оценки жизнедеятельности пациента. Важную роль при этом играет функциональная диагностика психических расстройств и возможность формулирования функционального диагноза (ФД), под которым мы понимаем основанную на биопсихосоциальном подходе

систему целостной оценки жизнедеятельности пациента с психическим расстройством, его нарушенных и сохраненных сфер, а также адаптационно-компенсаторных возможностей в условиях болезни. Это удобный динамический открытый конструкт, позволяющий включать в анализ различные параметры в зависимости от решаемых научно-практических задач. Следует подчеркнуть, что ФД не должен противопоставляться традиционной клинической диагностике. Он позволяет синтезировать более широкий круг сведений об интерпсихических процессах и отношениях, семейных связях и социальных аспектах жизнедеятельности пациента. Все это должно приблизить психиатрию не только к более полному пониманию этиологии и патогенеза психических расстройств, но и к персонифицированному взгляду на пациента, при котором результатом диагностической деятельности, по мнению Г.А. Захарьина, должна стать модель «двойного» диагноза — *diagnosis morbi et diagnosis aegroti* («диагноз болезни и диагноз больного») [1]. Подобный подход открывает широкие возможности для построения новых, в том числе бригадных, моделей помощи пациентам с психическими расстройствами, где совместно с фармакологическим лечением будет полнее использован потенциал психосоциальных вмешательств.

Цель обзора — представить результаты отечественных и зарубежных современных исследований, касающихся эволюции концептуальных взглядов на функциональный диагноз в психиатрии и возможности его практического применения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

История развития проблемы ФД

В общей медицинской практике основы функциональной диагностики были заложены С.П. Боткиным в трехтомном издании «Курс клиники внутренних болезней» (1867; 1868; 1875) и 35 клинических лекциях (1885–1891). Именно С.П. Боткин первым предложил термин «функциональный диагноз». Он призывал рассматривать организм как единое целое в постоянной

связи с окружающей его средой и, исходя из этого, придавал большое значение особенностям жизни пациента, приспособительным и компенсаторным функциям [2]. В дальнейшем эти, по сути, холистические взгляды получили развитие в трудах А.А. Остроумова, Г.А. Захарьина, М.П. Кончаловского и многих других выдающихся клиницистов XIX в. и последующих поколений.

В психиатрии Э. Кречмер одним из первых поставил проблему учета различных сторон жизни больного [3]. В рамках многомерного структурно-аналитического диагноза он предлагал при исследовании течения психозов и оценке исходов, наряду с биологическими факторами, учитывать конституциональные, соматогенные, психологические, социальные и иные составляющие. Однако при таком подходе, по меткому выражению К. Шнайдера, было «легче спрашивать, чем отвечать, так как слишком много неизвестного в расчетах» [4].

В отечественной психиатрии указание на необходимость целостной оценки жизни пациента можно найти в трудах классиков психиатрии В.М. Бехтерева, С.С. Корсакова, В.П. Сербского, в тонких исторических описаниях П.И. Ковалевского, однако наибольший импульс всестороннему обследованию пациента придали работы в области социальной психиатрии.

В 20–40-х гг. XX в. П.Б. Ганнушкин (1924) поднимает вопрос о необходимости «готовить материал для будущего здания социальной психиатрии». Л.М. Розенштейн отмечал в 1934 г., что П.Б. Ганнушкин не только наметил конкретные организационные задачи социальной психиатрии, но четко сформулировал основную методическую задачу социальных психиатров — сочетание методов индивидуально-клинического анализа с методами социологического исследования и обобщения [5]. В.А. Гиляровский также видел потребность в функциональной оценке психического состояния не только в ограниченности нозологического подхода, но и в необходимости решения множества социальных задач [6]. Этому способствовало проведение многосторонних научно-практических исследований инвалидизации лиц с психическими расстройствами, что требовало анализа более широкого спектра сведений, нежели клинических, прежде всего психологических и социальных [7–9]. Уже в этот период особое внимание обращалось на отношение самого больного к своему недугу, что нашло отражение при формулировании в 1935 г. А.Р. Лурия конструкта «внутренняя картина болезни», в рамках которого переживания пациента рассматривались на двух уровнях — сенситивном (комплекс ощущений, возникающих в связи с болезнью) и интеллектуальном (представления больного, отражающие его реакцию на болезнь) [10]. При организации помощи детям Г.Е. Сухаревой и ее сотрудниками разрабатывался эволюционно-биологический подход в понимании психических расстройств [11]. Л.С. Выготским (1934–1935) были заложены основы методологии о структуре психического дефекта и его компенсации с опорой на ресурсные стороны психики

ребенка, что, по сути, стало принципом психологической функциональной диагностики [12]. Им было предложено интегративное понятие «диагноз психического развития ребенка», включавшее результаты качественного системного онтогенетического анализа уровня развития разных систем (как психологических, так и физиологических), которые следовало рассматривать в их динамическом взаимодействии с окружающим миром.

В середине 60–70-х гг. прошлого века Д.Е. Мелеховым были сформулированы основные принципы целостного многостороннего анализа структуры, течения и прогноза психопатологического процесса при решении вопросов относительно трудоспособности, профессиональной занятости, получения образования и многих других социальных аспектов у лиц с психическими расстройствами [13]. С его точки зрения, кроме клинической картины, преморбидных особенностей и курабельности больных должны изучаться индивидуальные свойства пациента, возможные трудовые и нормативно-правовые условия, в которых он может достичь максимальной адаптации. Для этого необходим «синтез социальных и клинических данных». Нельзя не согласиться с тем, что, по утверждению Д.Е. Мелехова, «функциональный диагноз и прогноз трудоспособности осуществимы лишь при комплексном исследовании психического и соматического состояния больного и при обязательном изучении не только пораженных, но и оставшихся незатронутыми болезнью или хотя бы частично сохранившихся функций и сторон личности: необходима оценка индивидуальных особенностей личности больного, отношения к болезни, степени сохранности профессиональных навыков, основных социальных и эмоциональных установок больного и, прежде всего, активности, целенаправленности личности. Игнорируя одну из этих сторон — то, что разрушено, или то, что осталось, — психиатр неизбежно ошибается в функциональной диагностике и определении прогноза». ФД, по мнению Д.Е. Мелехова, должен формироваться дифференцированно на разных этапах реабилитации и быть направлен на восстановление социального функционирования и трудоспособности пациента: больничной медицинской реабилитации; восстановительной терапии во внебольничных условиях, профобучении; трудоустройстве и бытовом устройстве [14].

Концепция комплексного подхода, позволяющего учесть все стороны функционирования пациента, разрабатывалась и в работах В.М. Воловика [15, 16]. Она во многом опередила принятую в настоящее время биопсихосоциальную модель психических расстройств, предложенную G. Engel. В.М. Воловик считал необходимым проводить многомерный системно-уровневый анализ характера дисфункций в различных сферах жизнедеятельности, приводящих к нарушению адаптивного и приспособительного поведения пациента. Системообразующим фактором следовало рассматривать функциональную недостаточность в различных

сферах деятельности и социального взаимодействия больного, при этом общая структура диагностической оценки должна состоять из трех блоков. Первый, клинический аспект, оценивает глубину, течение, прогноз и возможности компенсации психического расстройства, его влияние на адаптацию больного. Второй, психологический блок, характеризует личность пациента, значимые для его социальной и профессиональной адаптации отношения. Для получения полной психологической картины предложено оценивать целый ряд клинико-психологических аспектов: искажение мотивационной основы и направленности личности, внутренней картины собственной личности и болезни; недостаточность социального опыта; сужение поля возможностей; дефицит энергетического потенциала и нарушения гомеостатических свойств личности. В третьем, социальном блоке, с учетом преморбидного опыта необходимо проанализировать реальную актуальную жизнедеятельность пациента и характер включенности больного в бытовую, профессиональную деятельность. Все три блока фактически составляют понятие ФД и имеют иерархическую структуру организации, состоящую из взаимодействующих элементов, которые выступают в единстве и взаимообуславливают друг друга [17]. Кроме того, были сформулированы три принципа функциональной диагностики: деятельности — описание особенностей приспособления к болезни; биографичности — обязательный анализ всей истории жизни пациента; системности — целостная оценка психодинамических, психологических и социальных факторов [18].

Современные исследования по проблеме ФД

Теоретическое обоснование холистического подхода, связанного с ФД, обусловлено рядом концепций. Прежде всего следует подчеркнуть системный подход, который разрабатывался в трудах П.К. Анохина, Л. Бертоланфи и других исследователей. В этой парадигме человек рассматривается как открытая система, постоянно взаимодействующая с внешней средой. Ее задачей является адаптация к постоянно изменяющимся условиям. Среди основных свойств системы выделяют ее целостность и структурность; существенные устойчивые связи между элементами и взаимодействие системы со средой; структурно-динамическую иерархичность; множественность описания любой системы и подсистемы. В живых системах необходимым системообразующим фактором является процесс оптимального приспособления к внешнему миру и поддержание гомеостаза. «Системой можно назвать только такой комплекс избирательно вовлеченных компонентов, у которых взаимодействие и взаимоотношения принимают характер взаимосодействия компонентов для получения фокусированного полезного результата» [19]. Поэтому в отличие от структурного анализа системообразующий фактор у человека при системном подходе охватывает биологический, психологический и социальный уровни, а ведущую роль в возникновении психических расстройств и восстановлении

пациента играют адаптационно-компенсаторные механизмы. Именно они определяют не только сложную многофакторную структуру психической патологии, но и характер функционирования пациента. Способность справляться с внутренними (психическое расстройство, психологическое неблагополучие) и внешними стрессами (микро- и макросоциальными) является одной из основных причин в возникновении и развитии психических расстройств в рамках модели «уязвимость–диатез–стресс».

Первоначально понятие «стресс», предложенное Н. Selye, рассматривалось как неспецифическая биологическая реакция организма на любые средовые воздействия (стрессоры), которая мобилизует внутренние возможности для достижения адаптации [20]. Однако при продолжительном, сильном и частом действии стрессора происходит истощение ресурсов, наступает дистресс — различные нарушения в функционировании организма. В последующем, благодаря работам R.S. Lazarus, под стрессом стали понимать не только внешние воздействия, но и внутренние причины (внутриличностные конфликты, неэффективные психологические процессы переработки информации, неадекватные стратегии поведения и т.п.) [21]. Однако для возникновения психических расстройств недостаточно действия только стресс-факторов. Предполагается, что для запуска патологического процесса они должны воздействовать на наиболее уязвимые звенья, преодолевая так называемый барьер уязвимости. В этой связи отмечается, что у человека присутствуют различные биологические и психосоциальные факторы предрасположенности к заболеванию — «диатез». Однако и он сам по себе фатально не ведет к психическому расстройству. Для его возникновения необходимо воздействие дополнительных стресс-факторов. В случае длительного (хронического) или кратковременного (острого) воздействия стресс-факторов наступает состояние психической дезадаптации. Это состояние *pathos* (Снежневский А.В.) [22], или «предболезни» (Семичов С.Б.) [23] характеризуется повышением напряжения и тревоги. Человек как биопсихосоциальная система с помощью компенсаторных механизмов стремится восстановить нарушенное равновесие на разных уровнях функционирования. В то же время патологические компенсаторные механизмы (например, избыточные) могут в широком диапазоне видоизменять и модифицировать клиническую картину, приводить к лавинообразному нарастанию изменений, а при недостаточности адаптивных компенсаторных механизмов формировать психическое расстройство. В последующем, благодаря работам J. Zubin и L. Ciompi, в «диатез-стресс» модели были включены дополнительные объяснительные параметры — «буферы», или «барьеры» — протективные факторы, ослабляющие воздействие неблагоприятных стрессовых воздействий и способствующие компенсации [24, 25]. В настоящее время в рамках «диатез-стресс-буферных» моделей психических расстройств выделяют биологические,

психологические и социальные факторы и их сочетания, которые: 1) повышают уязвимость (диатезы); 2) воздействуют на уязвимость (стрессоры); 3) ослабляют воздействие стрессоров (буферы) и могут выступать в качестве ресурсов для восстановления пациента [26].

В последние два десятилетия концептуальные основы ФД активно разрабатывались сотрудниками ФГБУ НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева (СПб НИПНИ) [27–31]. Была предложена дефиниция ФД — «система целостной клинической оценки психического состояния больного, описываемая в рамках триединого подхода (клинико-биологический блок, психологический блок, психосоциальный блок), каждая из составляющих которого формулируется в присущих ему компактных диагностических категориях, характер которых определяется в конечном счете особенностями адаптационно-компенсаторных возможностей пациента» [32].

Общеметодологическим основанием предлагаемой концепции, как уже было отмечено выше, являются положения общей теории систем Л. Берталанди и биологических функциональных систем П.К. Анохина, а также холистический биопсихосоциальный подход и этиопатогенетические модели возникновения психических расстройств, включающие адаптационно-компенсаторные механизмы и «уязвимость–диатез–стресс–расстройство» [29]. Эта концепция ФД является наиболее методологически разработанной и в настоящее время широко используется в научных исследованиях и практической деятельности, несмотря на дискуссионность ряда положений, как указывают сами авторы. В частности, использование концептов адаптационно-компенсаторных и приспособительных механизмов при обосновании ФД не позволяет в полной мере учитывать активность самого субъекта [33, 34], ограничивает его роль в процессе лечения и реабилитации. Вместе с тем нельзя не согласиться с разработчиками концепции ФД, что в рамках биопсихосоциального подхода должны быть сформированы клинико-биологический, психологический и социальный блоки диагноза, а ФД призван их синтезировать [27, 29].

Характеристики клинико-биологического блока направлены на выявление специфики психического расстройства у конкретного пациента и определяют стратегию в отношении клинического прогноза и направления психофармакологического воздействия [27, 29]. В частности, основные характеристики шизофрении должны быть представлены по семи осям. Первая ось предполагает оценку преморбидного биологического адаптационного потенциала («психопатологического диатеза»). При диагностике по второй оси (психопатологические расстройства), исходя из адаптационно-компенсаторных взглядов на механизмы психопатологии, предлагается дифференцированная квалификация позитивных, аффективных, негативных расстройств и когнитивных нарушений. Для объективизации третьей оси (тип течения) предлагаются

традиционные варианты: первый эпизод без определения типа течения; транзиторный (единственный относительно короткий психотический эпизод); циркулярный (периодический, интермиттирующий); рекуррентный (ремиттирующий); приступообразно-прогредиентный (шубообразный) и непрерывный. Особое значение придается исследованию прогредиентности психического расстройства (четвертая ось), поскольку она во многом определяет реабилитационный потенциал пациента. Пятая ось предполагает оценку остроты состояния на момент обследования (острое состояние, подострое состояние, обострение амбулаторного уровня, хроническое проявление психопатологической симптоматики, резидуальные явления перенесенного психотического заболевания, отсутствие психопатологических нарушений). В рамках диагностики по шестой оси определяется стадия заболевания (или характер его исхода) на момент диагностического обследования. Седьмая ось обобщает результаты исследования адаптационно-компенсаторных особенностей прошлого и текущего состояния пациента. В ней формулируется индивидуальный клинический диагноз. Однако для оценки адаптационного потенциала и построения прогноза требуются расширенные информация в рамках второго (психологического) и третьего (социального) блоков.

Структура психологического блока обследования, помимо традиционной функциональной диагностики различных сфер психической деятельности (мнестические процессы, внимание, мыслительная деятельность, эмоционально-волевые процессы и т.п.), проводимой с помощью экспериментально-психологического исследования [35, 36], предполагает исследование по двум блокам — личностные характеристики (структура личности, ценностные ориентации, внутриличностные конфликты) и адаптационно-компенсаторные образования (психологические защиты, механизмы совладания с проблемными ситуациями — копинг-стратегии и внутренняя картина болезни). Результаты анализируются в контексте ресурсов или проблем субъекта, приводящих к психическому расстройству. Для исследования перечисленных параметров предложен широкий набор методик, который позволяет получать и системно обобщать информативные качественно-количественные данные [27, 29]. Интегративным показателем этого блока является квалификация общего уровня психологической адаптации/дезадаптации пациента.

В рамках третьего блока формулируется так называемый *социальный диагноз*. Известно, что психическое расстройство и связанные с ним адаптационные функциональные и психологические нарушения оказывают негативное влияние на жизнедеятельность человека, в связи с чем были выделены наиболее значимые аспекты оценки социального функционирования пациентов с психическими расстройствами. Они сгруппированы в два больших блока: «социальная компетентность», т.е. «способность эффективно взаимодействовать индивида с окружающими людьми

в системе межличностных отношений», включающая в себя статус пациента и его межличностные конфликты, и «внешние социальные ресурсы», охватывающие семейный контекст и характер внесемейного окружения. При изучении различных аспектов социального статуса пациента, значимых для восстановления социальной адаптации и профессиональной деятельности, предлагается подробно проанализировать его актуальные и потенциальные способности и возможности в материально-бытовых делах, образовательный уровень, характер и длительность трудовой деятельности в доболлезненный период, а также оценить динамику в связи с психическим расстройством и т.п. Наряду с клиническим впечатлением отмечается необходимость верификации получаемых сведений с помощью документации и психометрических шкал. Анализ межличностных конфликтов позволяет определить не только наиболее патогенные сферы взаимодействия, но и выделить «мишени» для последующей психосоциальной реабилитации. Особая роль в социальном диагнозе придается концептуализации внешних

ресурсных аспектов в семье и во внесемейном окружении.

Оценка клинико-биологического, психологического и социального диагноза при холистическом подходе. Рассмотренные диагнозы позволяют описать структурные компоненты жизнедеятельности пациента, измененные в результате психического расстройства. Это является необходимым, но недостаточным условием целостной диагностики. Поэтому ФД призван не только синтезировать полученные сведения, но и расширить их за счет анализа информации о реальном функционировании пациента, его потенциальных адаптационно-компенсаторных возможностях. Для решения этих вопросов в рамках ФД предлагается анализ клинико-биологических, психологических и социальных функционально-динамических показателей адаптации (рис. 1) [29].

Не используя в своих работах дефиницию «функциональный диагноз», другие исследователи, по сути, часто оценивают аналогичные многочисленные параметры, в него входящие. Вместе с тем предложенный

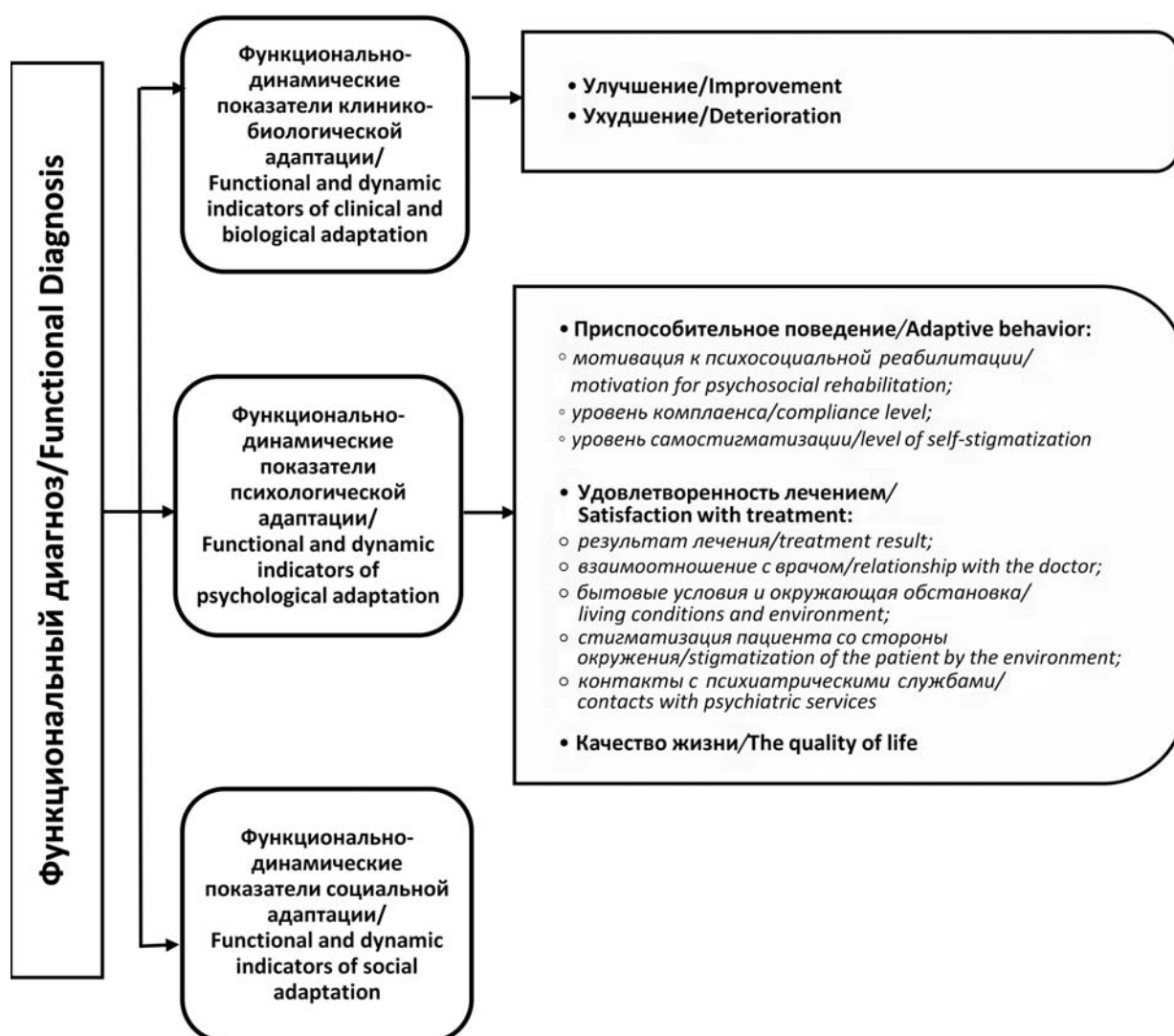


Рис. 1. Модель функционального диагноза

Fig. 1 Functional Diagnosis Model

концепт ФД представляется удобным инструментом в плане полноты и системности сбора информации, поэтому при дальнейшем описании мы используем это понятие, для того чтобы подчеркнуть возможность взаимодействия специалистов в области психиатрии.

Клинико-биологической составляющей ФД является изменение динамики состояния пациента в процессе фармакологического лечения. Функциональной шкалой является континуум «ухудшение–улучшение». Полюс ухудшения включает в себя реакции декомпенсации как ответ на психогенно или самотогенно спровоцированные стрессоры, пререкцидив и рецидив, которые условно разделяются по остроте, глубине и продолжительности психопатологической симптоматики. Улучшение может быть оценено в следующих категориях: ремиссия (полная и частичная, стабильная и нестабильная, спонтанная и терапевтическая, кратковременная и длительная), интермиссия и выздоровление (восстановление, *recovery*). Временными критериями дифференциации интермиссии и выздоровления является отсутствие симптоматики соответственно в течение 6 мес. и 5 лет.

Важную роль при многокритериальной квалификации состояния пациента в рамках системного биопсихосоциального подхода играют клинические и личностно-социальные критерии выздоровления при психических расстройствах [37–41]. Помимо анализа изменения клинической картины для объективизации могут быть использованы различные адаптированные и валидизированные психометрические шкалы и стандартизованные самоотчеты пациентов. Они позволяют проводить количественную (ранговую) оценку динамики как общего изменения состояния, так и отдельных симптомов и синдромов [42–44]. Вместе с тем следует подчеркнуть, что при использовании шкал и опросников врач получает условно количественные показатели, выраженные не в числах, а в рангах. Кроме того, для сопоставления полученных данных с другими сведениями (параклиническими, социальными, психологическими и т.п.) и получения интегративных значений необходим учет весомости тех или иных частных параметров. Разработанный «Метод анализа иерархий» дает возможность корректно синтезировать весь объем информации [45, 46]. Перспективным представляется включение в ФД данных нейровизуализации [47, 48] и показателей биомаркеров [49].

Квалификация функционально-психологической адаптации пациента включает три составляющих: его приспособительное поведение, удовлетворенность лечением и качество жизни, поэтому при формировании ФД важна и их оценка [27, 29].

Под приспособительным поведением понимается достаточно устойчивая модель функционирования пациента в социуме. В ней находят отражение важные психологические особенности отношения пациента к себе и процессу восстановления: мотивация к лечению и психосоциальной реабилитации, уровень комплаенса и явления самостигматизации.

Внутреннее достаточно стабильное отношение пациента к получению помощи и стремление к выздоровлению может выступать как широким полем возможностей, так и существенным препятствием и оказывать влияние на лечебно-терапевтический процесс. Учет мотивации к получению помощи особенно важен в случае, когда мотивационные нарушения являются составной частью психического расстройства, например в случае эндогенной или выраженной аффективной патологии. Для оценки мотивационных факторов могут быть использованы различные методы, предполагающие взаимодействие специалиста и пациента: моделирование деятельности, мотивационная беседа, трудовая терапия и т.п. [50]. Отмечается, что данные стандартизованных опросников, построенных по методу самоотчета, оказываются недостаточно информативными, поскольку могут сознательно и неосознанно искажаться пациентами. Однако они бывают полезны как дополнительная информация. Для диагностики отношения пациента к получаемой помощи могут быть использованы проективные методы, которые позволяют исследовать как осознаваемые, так и не вполне осознаваемые аспекты, например «Цветовой тест отношений» [51, 52].

Еще одной важной составляющей ФД при комплексном подходе в практическом применении является оценка соблюдения пациентом рекомендаций врача и комплаенса. Можно выделить несколько способов оценки комплаенса: на основе клинической беседы врача с пациентом; самоотчет пациента о принятии лекарств и выполнении рекомендаций, например шкала Morisky–Green (1986) или шкала медикаментозного комплаенса; учет лекарственных средств и проведенных манипуляций; биохимический анализ, а также шкалы, заполняемые самим врачом [53, 54]. Отечественными исследователями используется опросник Drug Attitude Inventory — DAI-30 и его сокращенная версия — Drug Attitude Inventory-10 (DAI-10) [55]. Целесообразным представляется сочетание этих методов. Для целостной оценки с учетом клинико-эпидемиологических, социально-демографических, психологических характеристик пациентов может быть использована технология оценки приверженности лечению [56].

При формулировании ФД необходимо проводить оценку самостигматизации пациента — «всей совокупности его реакций на заболевание и статус психически больного» [57, 58]. Ее негативными последствиями становятся не только внутренний дискомфорт, прежде всего стойкое снижение настроения и самооценки, но и личностные сдвиги с формированием новой идентичности «психически больного». Сталкиваясь с серьезными социальными ограничениями (получение образования, трудоустройство на квалифицированную работу, возможность поддержания полноценного общения и многое другое), пациенты с психическими расстройствами дистанцируются от общества, в результате чего они недополучают, а иногда совсем теряют возможность получить помощь [59–62]. Сочетанное

влияние негативных внешних и внутренних факторов усугубляет течение психического расстройства. В рамках формулирования ФД наряду с клиническим впечатлением, получаемым в ходе клинической беседы пациента с врачом, для количественного выражения различных параметров самостигматизации может быть использован опросник для оценки феномена самостигматизации психически больных [63].

Субъективная оценка удовлетворенности пациента получаемым лечением является еще одним важным параметром функционально-динамических психологических показателей ФД. Ее анализ способствует не только более гуманному отношению к пациенту, но и имеет практическое значение, поскольку во многом обуславливает уровень комплаенса, может снижать или, напротив, повышать самостигматизацию, т.е. она включена во многие аспекты жизнедеятельности пациента. В рамках ФД субъективная удовлетворенность качеством помощи динамически оценивается в ходе клинической беседы врача с пациентом и его родственниками. Для объективизации получаемых сведений с помощью количественных показателей может быть использован «Метод оценки субъективной удовлетворенности психически больных лечением в психиатрическом стационаре» [53]. Возможность использования на практике показали «Опросник по оценке удовлетворенности оказываемой помощью пациента психиатрической больницы» [64] и модифицированный вариант «Анкеты для оценки удовлетворенности пациентов пребыванием в круглосуточном стационаре учреждений психиатрической службы» [65]. Однако эти инструменты предназначены для изучения взгляда самого пациента. В «субъект-субъектной» системе оказания помощи важным является учет мнений его ближайшего окружения и медицинского персонала. Для их исследования предложены опросники, которые охватывают клинические, психологические, организационные и социально-экономические параметры при оказании психиатрической помощи [64]. Учитывая возможные сложности, связанные с особенностями психического состояния больного, что может искажать результаты исследования, в отделе организации психиатрических служб ФГБНУ НЦПЗ были разработаны подходы к оценке субъективных показателей при проведении социологических опросов пациентов. Сначала формируется группа пациентов, подлежащих опросу, изучаются их истории болезни, исключаются больные с выраженными психотическими расстройствами или глубокой степенью дефектных изменений, т.е. используется клинико-психопатологический метод, и только потом проводится анонимное анкетирование. Такой метод исследования был назван клинико-социологическим [64, 66, 67]. Используя его, исследователи будут располагать подробными сведениями о клинической характеристике группы в целом, а также результатами анонимных опросов об удовлетворенности помощью.

Одной из центральных составляющих функционально-психологической адаптации является

качество жизни (КЖ) человека. В настоящее время КЖ определяется Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) как «восприятие индивидами их положения в жизни в контексте культуры и системе ценностей, в которых они живут, в соответствии с целями, ожиданиями, нормами и заботами», т.е. субъективная удовлетворенность/неудовлетворенность различными сторонами своей жизни в определенный момент времени и сопоставление идеальных представлений реальному положению. Более узкая категория КЖ, связанная со здоровьем (health related quality of life, HRQL), включает в себя физическое, эмоциональное, психологическое и социальное функционирование больного человека, основанное на его субъективной оценке. Были предложены различные методики исследования. Условно их можно разделить на нозонеспецифичные (морбидонезависимые), применяемые независимо от характера заболевания, и нозоспецифичные (морбидозависимые), используемые при определенной патологии. Среди первых и наиболее часто применяемых оценочных инструментов является разработанная ВОЗ и валидизированная и адаптированная в Российской Федерации методика ВОЗКЖ-100 (WHOQOL-100) [68]. Наряду с ВОЗКЖ-100 для скрининговых исследований используются более короткие варианты опросников, к которым относится SF-36 (MOS 36-Item Short-Form Health Survey) [69–71], оценивающий качество жизни, связанное со здоровьем. Три шкалы указанного опросника — физического функционирования, ролевого физического функционирования и телесной боли — зарекомендовали себя как наиболее валидные критерии физического компонента здоровья [72]. Психический компонент здоровья наиболее сильно коррелирует со следующими тремя шкалами: психического здоровья, ролевого эмоционального функционирования, социального функционирования. Две шкалы — жизнеспособность, общее здоровье — имеют корреляции с обоими компонентами здоровья (физическим и психическим). Используется и более короткий вариант опросника КЖ — SF-12. Вместе с тем на ограничения использования нозонеспецифичных (морбидонезависимых) инструментов при оценке КЖ пациентов в психиатрической практике было указано практически сразу же с начала их применения [73]. Так, при расстройствах шизофренического спектра в силу специфических нарушений мышления страдает критичность к своим суждениям, действиям и высказываниям, субъективные оценки своей личности и психопатологических переживаний пациента могут быть существенно искажены [74]. Недоучет врачом субъективных переживаний личности больного ведет к выбору неверных методов лечения. Поэтому при исследовании КЖ в психиатрической практике подчеркивались необходимость сочетания субъективных и объективных оценок, учет психологических особенностей, функционального состояния, психопатологического и контекстуальных факторов.

В настоящее время используется ряд иных валидизированных методик оценки КЖ лиц с психическими расстройствами. Широкое применение, например, получила методика «Качество жизни» (КЖ2Ф) [29]. Она позволяет описать КЖ на индивидуальном, микро- и макросоциальном уровнях. Еще одной методикой, синтезирующей объективные и субъективные показатели КЖ, является «Опросник для оценки социального функционирования и качества жизни психически больных» [75]. Он рекомендуется для использования у пациентов, находящихся на диспансерном наблюдении. Методика состоит из 90 пунктов и построена по принципу полуструктурированного интервью. В отличие от КЖ2Ф опросник заполняется врачом. Опросник включает в себя следующие разделы: социодемографические данные; информацию о течении психического расстройства и порядке диспансерного наблюдения; образование и профессиональную деятельность; материально-бытовую обеспеченность (материальное положение, жилье, питание, одежда); дневную активность и самообслуживание; семейный статус; социальные контакты. Ряд утверждений оценивается в баллах, которые включаются в интегративную оценку КЖ. Вместе с тем отдельные пункты предполагают качественную оценку. С одной стороны, это делает диагностику более гибкой и открытой, с другой — затрудняет динамическую количественную оценку КЖ.

Из зарубежных методик в качестве инструмента объективной оценки качества жизни нашла широкое применение шкала качества жизни (Quality of life scale, QLS) [76]. Она предназначена для оценки текущего функционирования обследуемых пациентов, оценки степени ограничений, вызванных психопатологической симптоматикой или личностным дефицитом. QLS позволяет оценить богатство личного опыта, качество межличностных отношений и продуктивность ролевого функционирования. Шкала состоит из 21 пункта, которые образуют три основные области: межличностные взаимоотношения, ролевое функционирование и другие области деятельности.

Очень близким к КЖ, однако не перекрывающим параметром ФД, является оценка уровня социального функционирования (адаптации) пациента. Условно его можно обозначить как некую объективно количественно (рангово) выраженную меру успешности пациента в различных сферах жизнедеятельности. Для оценки уровня общего социального функционирования наряду с клиническим впечатлением, как правило, используются психометрические шкалы [77]. Условно они разделяются по широте охвата и способам предъявления. С помощью узконаправленных шкал «Social Behavior Scale» (SBS) или «Work Personality Profile» (WPP) исследуются отдельные параметры, например поведение или успешность в профессиональной деятельности. Более широкие шкалы оценивают целый спектр особенностей социального функционирования (Global Assessment of Functioning Scale, GAF и Personal and Social Performance scale, PSP). Ряд шкал призван

учитывать средовые факторы (QLS и Social Functioning Scale, SFS). Шкалы различаются в зависимости от способа предъявления: субъективные и объективизированные: самоопросники, когда пациенты самостоятельно оценивают свое социальное функционирование (SF-36); опросники, заполняемые родственниками или персоналом (NOSIE); комбинированные методики; наблюдение за поведением или в процессе моделирования повседневного функционирования (University of California, San Diego Performance-Based Skills Assessment, UPSA), а также шкалы, заполняемые специалистом [78]. В Российской Федерации валидизированы и адаптированы шкалы GAF и PSP. Оценку по ним проводит психиатр. Шкала GAF предназначена для общей оценки способности к повседневному функционированию лиц с психическими расстройствами. Шкала PSP оценивает уровень затруднений, которые испытывает пациент за последние 7 дней в четырех основных областях социального функционирования: «социально полезная деятельность, включая работу и учебу», «отношения с близкими и прочие социальные отношения», «самообслуживание», «беспокоящее (т.е. нарушающее спокойствие окружающих) агрессивное поведение» [79].

Функциональная диагностика не может осуществляться вне контекста решаемых практических задач. Они являются системообразующими процесса диагностики и во многом определяют формат представления данных в виде ФД.

Практическое применение ФД

Наиболее широкое применение конструкт ФД получил в рамках проведения психосоциальной реабилитации (ПСР) — динамического системного процесса «восстановления или формирования нарушенных в результате болезни когнитивных, мотивационных, эмоциональных ресурсов личности — навыков, знаний, умений взаимодействовать, решать проблемы, использовать стратегии совладания у психических больных с изъятиями социальной адаптации, обеспечивающих их интеграцию в общество» [80]. Методология ПСР начала активно развиваться в работах М.М. Кабанова, который предложил «целостный», интегративный динамический подход к пациенту, опосредующий все терапевтические воздействия через его личность. Таким образом, целью становится не только купирование психопатологической симптоматики, но и помощь пациенту в выработке свойств, которые помогали бы максимально адаптироваться к внешней среде, способствовали бы восстановлению его личного и социального статуса. Подчеркивалось, что важным инструментом, помогающим учитывать, измерять (квантифицировать) многочисленные показатели и устанавливать корреляции между ними в процессе реабилитации, могут являться так называемые реабилитационные карты и оценочные шкалы [80]. В рамках бригадного подхода, с привлечением и интеграцией специалистов разного профиля в настоящее время успешно используются различные модели ПСР. Так, обоснованы и успешно применяются

модульные программы восстановления нейрокогнитивного и социально-когнитивного дефицита у пациентов с шизофренией [39, 40]. При проведении ПСР различные параметры социального функционирования предлагается динамически оценивать с помощью широкого спектра инструментов [77, 81]. В рамках биопсихосоциальной парадигмы возникновения и течения психических расстройств были предложены модели работы полипрофессиональных бригад [82, 83]. Их деятельность включает в себя несколько этапов: всесторонний анализ сведений о пациенте; планирование с формулированием целей с выделением мишеней и ресурсов; определение стратегий лечебных и психосоциальных вмешательств; их реализация; оценка полученных результатов и коррекция дальнейших воздействий. Для эффективной комплексной клинко-психосоциальной функциональной диагностики, формулирования ФД и принятия решения по лечению и ПСР разработана иерархическая модель междисциплинарного взаимодействия участников полипрофессиональной бригады [84, 85]. Она позволяет координировать деятельность специалистов разного профиля и синтезировать информацию о пациенте (рис. 2).

Несмотря на то что в строгом смысле установление ФД не является самоцелью, он включен в процесс принятия решений по реализации ПСР программ в рамках бригадных методов работы.

Следует подчеркнуть, что характер проблем и нарушений конкретного пациента, которые с учетом

персонифицированного подхода диагностируются специалистами разного профиля, может расширяться и пересекаться. Так, психиатр и психолог могут оценивать не только соответственно психопатологические проявления и интерперсональные нарушения, но и различные аспекты нарушения социального функционирования. Социальный работник имеет возможность дополнять информацию клинического и психологического характера. Кроме того, такая модель позволяет исходя из конкретных условий гибко модифицировать структуру иерархии и количество членов полипрофессиональной бригады.

Понятие ФД применяется и в других областях психиатрической практики. В судебно-психиатрической деятельности [86, 87] ФД было предложено использовать при решении вопросов, значимых для уголовного и гражданского судопроизводства. С его помощью проводилось наполнение медицинского и юридического (психологического) критериев. Медицинский критерий предполагает с учетом анализа анамнестических сведений и презентальной клинко-психопатологической диагностики обоснование формы психического расстройства, степени его выраженности и его влияние на социальное функционирование. Юридический (психологический) критерий предусматривает исследование интеллектуально-мнестических и эмоционально-волевых нарушений и их оценку в контексте деятельности субъекта в юридически значимых ситуациях. В настоящее время акцент делается на обосновании

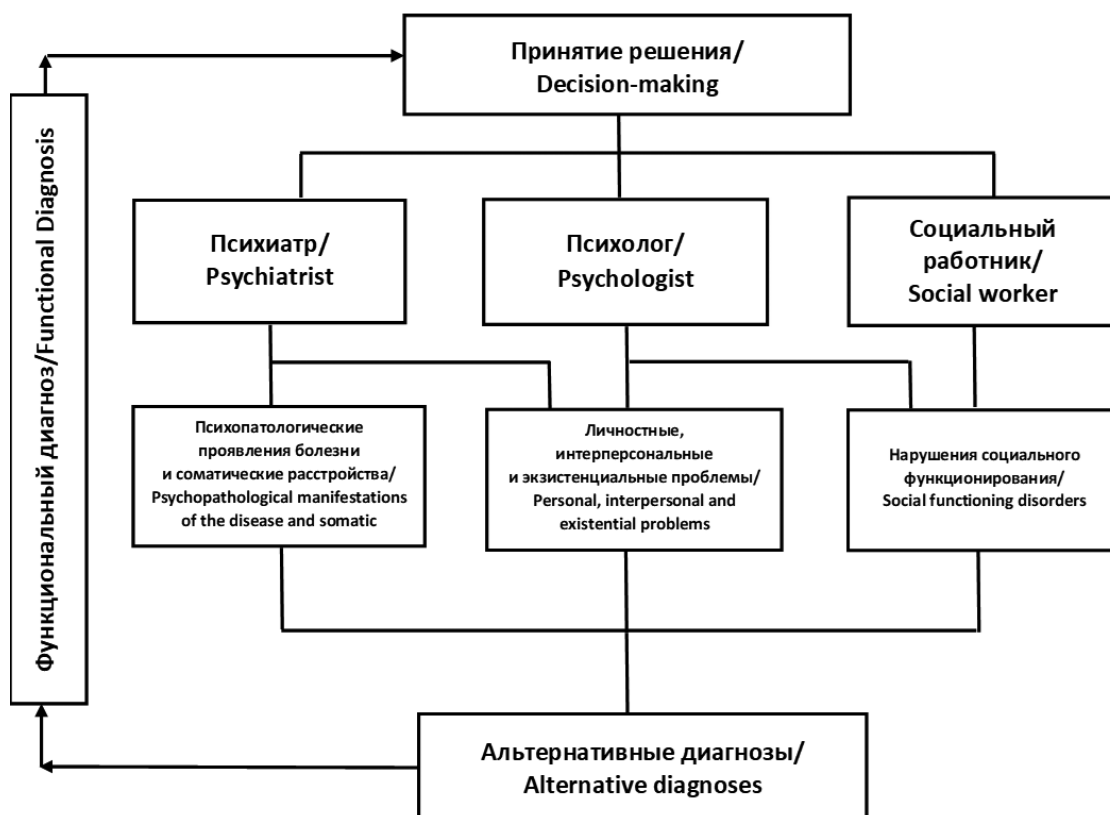


Рис. 2. Иерархическая модель проблемы постановки функционального диагноза

Fig. 2 Hierarchical model of the problem of setting a functional diagnosis

концепций саморегуляции социально значимого поведения [88, 89]. В практике осуществления принудительных мер медицинского характера были разработаны модели профилактики, реабилитации и лечения пациентов с тяжелыми психическими расстройствами [91] и предложены методики структурированной оценки риска на основе концепции психопатологических механизмов общественно опасных действий лиц с психическими расстройствами [90–92]. Ряд параметров ФД используется для оценки эффективности проводимых интервенций. В военной психиатрии функциональная диагностика применяется для прогноза и профилактики психических расстройств, а также оценки адаптации у военнослужащих [93]. С учетом положений Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья при проведении медико-социальной экспертизы проводится количественная оценка нарушений функций организма и уровня социальной адаптации при психических и поведенческих расстройствах, которая, по сути, представляет собой ФД [94].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, системный холистический подход, отражением которого является понятие ФД, находит широкое применение в различных сферах психиатрической практики. Он является «живой» и открытой моделью, предполагающей оценку множества клинических, психологических и социальных параметров жизнедеятельности пациента. В рамках введения МКБ-11 он не утрачивает своей значимости. Однако ставит ряд вопросов, которые должны быть решены на методологическом и методическом уровнях. Концептуальным представляется дальнейшее теоретическое и экспериментальное обоснование биопсихосоциальной модели развития и течения психических расстройств [95–97]. Актуальной остается проблема сочетанного использования качественно-количественной (категориально-дименсиональной) оценки не только психических расстройств, но и всей совокупности факторов, характеризующих внутренние и внешние условия социального функционирования пациента. Требуют своей разработки и валидации инструменты исследования отдельных параметров состояния пациента. Вместе с тем ФД является надежной рамочной моделью, позволяющей целостно и системно подходить к проблемам пациента, ставить и решать новые научно-практические задачи.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Захарьин ГА. Клинические лекции и избранные статьи. Под ред. и с предисл. ВФ Снегирева. М.: Изд. Е.П. Захарьиной. 1909:502.
Zahar'in GA. Klinicheskie lektsii i izbrannye stat'i. Pod red. i s predisl. VF Snegireva. M.: Izd. E.P. Zahar'inoj. 1909:502. (In Russ.).

2. Боткин СП. Курс клиники внутренних болезней и клинические лекции: в двух томах. М.: Книга по требованию. 2017:18.
Botkin SP. Kurs kliniki vnutrennih boleznej i klinicheskie lektsii: v dvuh tomah. M.: Kniga po trebovaniju. 2017:18. (In Russ.).
3. Кречмер Э. Строение тела и характер. Москва-Петроград: Государственное издательство. 1924:283.
Krechmer Je. Stroenie tela i harakter. Moskva-Petrograd: Gosudarstvennoe izdatel'stvo. 1924:283. (In Russ.).
4. Шнайдер К. Клиническая психопатология. Киев: Сфера. 1999:236.
Shnajder K. Klinicheskaja psihopatologija. Kiev: Sfera. 1999:236. (In Russ.).
5. Розенштейн ЛМ. П.Б. Ганнушкин как психиатр эпохи. Памяти Петра Борисовича Ганнушкина: Труды психиатрической клиники 1-го Московского медицинского института. М.-Л.: Биомедиз. 1934;4:5–12.
Rozenshtejn LM. P.B. Gannushkin kak psihiatr jepohi. Pamjati Petra Borisovicha Gannushkina: Trudy psihiatricheskoy kliniki 1-go Moskovskogo medicinskogo instituta. M.-L.: Biomediz. 1934;4:5–12. (In Russ.).
6. Гиляровский ВА. Психиатрия. Руководство для врачей и студентов. 4-е изд., испр. и доп. М.: Медгиз. 1954:520.
Giljarovskij VA. Psihiatrija. Rukovodstvo dlja vrachej i studentov. 4-e izd., ispr. i dop. M.: Medgiz. 1954:520. (In Russ.).
7. Гейер ТА. Трудоспособность при шизофрении. В кн.: Современные проблемы шизофрении. Москва. 1933:106–111.
Gejer TA. Trudosposobnost' pri shizofrenii. V kn.: Sovremennye problemy shizofrenii. Moskva. 1933:106–111. (In Russ.).
8. Гейер ТА. Необходимые предпосылки для правильного разрешения вопроса о трудоустройстве психически больных. Труды института им. Ганнушкина. 1939;4:1947–1950.
Gejer TA. Neobhodimye predposylki dlja pravil'nogo razreshenija voprosa o trudoustrojstve psihicheski bol'nyh. Trudy instituta im. Gannushkina. 1939;4:1947–1950. (In Russ.).
9. Тартаковский ГЯ. К вопросу о трудоспособности при шизофрении. В сб.: Современные проблемы шизофрении. М.: Гослитиздат. 1933:7–19.
Tartakovskij GYa. K voprosu o trudosposobnosti pri shizofrenii. V sb.: Sovremennye problemy shizofrenii. M.: Goslitizdat. 1933:7–19. (In Russ.).
10. Лурия АР. Внутренняя картина болезни и иатрогенные заболевания. 4-е издание. М.: Медицина. 1977:37–52.
Lurija AR. Vnutrennjaja kartina bolezni i iatrogennye zabolevanija. 4-e izdanie. M.: Medicina. 1977:37–52. (In Russ.).
11. Сухарева ГЕ. Клинические лекции по психиатрии детского возраста. М.: Медгиз. 1955;1:458.

- Suhareva GE. Klinicheskie lektsii po psixiatrii detskogo vozrasta. M.: Medgiz 1955;1:458. (In Russ.).
12. Выготский ЛС. Лекции по педологии, 1933–1934 гг. Ижевск: Издательство Удмуртского университета. 1996:295.
Vygotskij LS. Lektsii po pedologii, 1933–1934 gg. Izhevsk: Izdatel'stvo Udmurtskogo universiteta. 1996:295. (In Russ.).
 13. Мелехов ДЕ. Клинические основы прогноза трудоспособности при шизофрении. М.: Медгиз. 1963:198.
Melekhov DE. Klinicheskie osnovy prognoza trudosposobnosti pri shizofrenii. M.: Medgiz. 1963:198. (In Russ.).
 14. Мелехов ДЕ. Теоретические и организационные основы реабилитации психически больных в СССР. В сб.: IV Международный симпозиум по реабилитации психически больных. Ленинград. 1974:183–186.
Melekhov DE. Teoreticheskie i organizacionnye osnovy reabilitatsii psicheskii bol'nyh v SSSR. V sb.: IV Mezhdunarodnyj simpozium po reabilitatsii psicheskii bol'nyh. Leningrad. 1974:183–186. (In Russ.).
 15. Engel G. The need for a new medical model: A challenge for biomedicine. *Science*. 1977;196:129–136.
 16. Engel G. The clinical application of the biopsychosocial model. *The American Journal of Psychiatry*. 1980;137:535–544.
 17. Воловик ВМ. Системный подход и функциональный диагноз. В сб.: Проблемы системного подхода в психиатрии. Ред. ММ Кабанов. Рига. 1977:72–81.
Volovik VM. Sistemnyj podhod i funkcional'nyj diagnoz. V sb.: Problemy sistemnogo podhoda v psixiatrii. Red. MM Kabanov. Riga. 1977:72–81. (In Russ.).
 18. Вайзе К, Воловик ВМ. Функциональный диагноз как клиническая основа восстановительного лечения и реабилитации психически больных. В сб.: Клинические и организационные основы реабилитации психически больных. М.: Медицина. 1980:152–206.
Vajze K, Volovik VM. Funkcional'nyj diagnoz kak klinicheskaja osnova vosstanovitel'nogo lechenija i reabilitatsii psicheskii bol'nyh. V sb.: Klinicheskie i organizacionnye osnovy reabilitatsii psicheskii bol'nyh. M.: Medicina. 1980:152–206. (In Russ.).
 19. Анохин ПК. Идеи и факты в разработке теории функциональных систем. *Психологический журнал*. 1984;5:107–118.
Anohin PK. Idei i fakty v razrabotke teorii funkcional'nyh sistem. *Psixologicheskij zhurnal*. 1984;5:107–118 (In Russ.).
 20. Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме. М.: Медгиз. 1960:266.
Sel'e G. Ocherki ob adaptacionnom sindrome. M.: Medgiz. 1960:266. (In Russ.).
 21. Лазарус Р. Теория стресса и психофизиологические исследования. В кн.: Эмоциональный стресс. Под ред. Л Леви. Л.: Медицина. 1970:178–209.
 22. Снежневский АВ. Симптоматология и нозология шизофрении. В кн.: Шизофрения, клиника и патогенез. Под ред. АВ Снежневского. М.: Медицина. 1969:5–28.
Snezhnevskij AV. Simptomatologija i nozologija shizofrenii. V kn.: Shizofrenija, klinika i patogenez. Pod red. AV Snezhnevskogo. M.: Medicina. 1969:5–28. (In Russ.).
 23. Семичов СБ. Предболезненные психические расстройства. Л.: Медицина. 1987:181.
Semichov SB. Predbolezennnye psichicheskie rasstrojstva. L.: Medicina. 1987:181. (In Russ.).
 24. Zubin J, Spring B. Vulnerability: A New View of Schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*. 1976;86(2):103–126.
 25. Ciompi L. The Dynamics of Complex Biological-Psychosocial Systems. *The British Journal of Psychiatry*. 1989;155:15–21.
 26. Клиническая психология: учебник. Ред. АБ Холморова. М.: Академия. 2010;1:464.
Klinicheskaja psixologija: uchebnik. Red. AB Holmogorova. M.: Akademija. M.: Akademiya. 2010;1:464. (In Russ.).
 27. Коцюбинский АП, Шейнина НС, Бурковский ГВ. Функциональный диагноз в психиатрии. СПб.: СпецЛит. 2013:231.
Kocjubinskij AP, Shejnina NS, Burkovskij GV. Funkcional'nyj diagnoz v psixiatrii. SPb.: SpecLit. 2013:231. (In Russ.).
 28. Коцюбинский АП. Многомерная (холистическая) диагностика в психиатрии (биологический, психологический, социальный и функциональный диагнозы). СПб.: СпецЛит. 2017:285.
Kocjubinskij AP. Mnogomernaja (holisticheskaja) diagnostika v psixiatrii (biologicheskij, psichologicheskij, social'nyj i funkcional'nyj diagnozy). SPb.: SpecLit. 2017:285. (In Russ.).
 29. Незнанов НГ, Коцюбинский АП, Мазо ГЭ. Биопсихосоциальная психиатрия. Руководство для врачей. СПб.: Специальное издательство медицинских книг (СИМК). 2020:904.
Neznanov NG, Kocjubinskij AP, Mazo GJe. Biopsichosocial'naja psixiatrija. Rukovodstvo dlja vrachej. SPb.: Special'noe izdatel'stvo medicinskih knig (SIMK). 2020:904. (In Russ.).
 30. Коцюбинский АП, Шейнина НС, Бутома БГ, Мельникова ЮВ, Еричев АН, Саврасов РГ. Холистический диагностический подход в психиатрии. Сообщение 1. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2013;23(4):45–50.
Kocjubinskij AP, Shejnina NS, Butoma BG, Mel'nikova JuV, Erichev AN, Savrasov RG. Holisticheskij diagnosticheskij podhod v psixiatrii. Soobshhenie 1. *Social'naja i klinicheskaja psixiatrija*. 2013;23(4):45–50. (In Russ.).

31. Коцюбинский АП, Шейнина НС, Бутома БГ, Мельникова ЮВ, Еричев АН, Саврасов РГ. Холистический диагностический подход в психиатрии. Сообщение 2. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2014;24(1):65–69.
Kocjubinskij AP, Shejnina NS, Butoma BG, Mel'nikova JuV, Erichev AN, Savrasov RG. Holisticheskij diagnosticheskij podhod v psihiatrii. Soobshhenie 2. *Social'naja i klinicheskaja psihiatrija*. 2014;24(1):65–69. (In Russ.).
32. Незнанов НГ, Акименко МА, Коцюбинский АП. Значение школы В.М. Бехтерева в формировании биопсихосоциальной концепции нервно-психических расстройств. В сб.: Психосоциальная реабилитация в психиатрии и неврологии. Методологические и организационные аспекты. Сост. НМ Залуцкая, под общей редакцией НГ Незнанова. СПб.: СпецЛит. 2017:13.
Neznanov NG, Akimenko MA, Kocjubinskij AP. Znachenie shkoly V.M. Behtereva v formirovanii biopsihosocial'noj koncepcii nervno-psihicheskikh rasstrojstv. V sb.: Psihosocial'naja reabilitacija v psihiatrii i nevrologii. Metodologicheskie i organizacionnye aspekty. Sost. NM Zaluckaja, pod obshhej redakciej NG Neznanova. SPb.: SpecLit. 2017:13. (In Russ.).
33. Леонтьев АН. Деятельность. Сознание. Личность. М.: Политиздат. 1975:304.
Leont'ev AN. Dejatel'nost'. Soznanie. Lichnost'. M.: Politizdat. 1975:304. (In Russ.).
34. Рубинштейн СЛ Человек и мир. В сб.: Проблемы общей психологии. Под ред. ЕВ Шороховой: сост. и авт. коммент. КА Абульханова, АВ Брушлинский. 2-е изд. М.: Педагогика. 1976:253–409.
Rubinshtejn SL Chelovek i mir. V sb.: Problemy obshhej psihologii. Pod red. EV Shorohovoj: sost. i avt. komment. KA Abul'hanova, AV Brushlinskij. 2-e izd. M.: Pedagogika. 1976:253–409. (In Russ.).
35. Зейгарник БВ. Патопсихология. Изд. 2-е, перераб. и доп. М.: Издательство Московского университета. 1986:287.
Zejgarnik BV. Patopsihologija. Izd. 2-e, pererab. i dop. M.: Izdatel'stvo Moskovskogo universiteta. 1986:287. (In Russ.).
36. Рубинштейн СЯ. Экспериментальные методики патопсихологии. М.: ЗАО Изд-во ЭКСМО-Пресс. 1999:448.
Rubinshtejn SYa. Jeksperimental'nye metodiki patopsihologii. M.: ZAO Izd-vo JeKSMO-Press. 1999:448. (In Russ.).
37. Liberman RP, Kopelowicz A. Recovery from schizophrenia: a challenge for the 21st century. *Int. Rev. Psychiatry*. 2002;14:245–255.
38. Bellack AS, Drapalski A. Issues and developments on the consumer recovery construct. *World Psychiatry*. 2012;11(3):156–60. doi: [10.1002/j.2051-5545.2012.tb00117.x](https://doi.org/10.1002/j.2051-5545.2012.tb00117.x)
39. Гурович ИЯ, Шмуклер АБ, Сторожакова ЯА. Психосоциальная терапия и психосоциальная реабилитация в психиатрии. М.: ИД Медпрактика. 2007:492.
Gurovich IYa, Shmukler AB, Storozhakova YaA. Psihosocial'naja terapija i psihosocial'naja reabilitacija v psihiatrii. M.: ID Medpraktika. 2007:492. (In Russ.).
40. Психосоциальная и когнитивная терапия и реабилитация психически больных. Ред. ИЯ Гурович, АБ Шмуклер. М.: Медпрактика-М. 2015:420.
Psihosocial'naja i kognitivnaja terapija i reabilitacija psihicheski bol'nyh. Red. IYa Gurovich, AB Shmukler. M.: Medpraktika-M. 2015:420. (In Russ.).
41. Смулевич АБ, Воронова ЕИ, Солохина ТА, Лобанова ВМ, Ильина НА. Некоторые аспекты психопатологии резидуальных состояний при шизофрении (ремиссии по типу «новой жизни» — современные модели). *Психиатрия*. 2022;20(1):46–57. doi: [10.30629/2618-6667-2022-20-1-46-57](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-1-46-57)
Smulevich AB, Voronova EI, Solokhina TA, Lobanova VM, Ilyina NA. Some Aspects of Psychopathology of Residual States in Schizophrenia (A “New Life” Type Remissions — Modern Models). *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatrija)*. 2022;20(1):46–57. (In Russ.). doi: [10.30629/2618-6667-2022-20-1-46-57](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-1-46-57)
42. Мосолов СН. Некоторые актуальные теоретические проблемы диагностики, классификации, нейробиологии и терапии шизофрении: сравнение зарубежного и отечественного подходов. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2010;110(6):4–11.
Mosolov SN. Actual theoretical problems of diagnostic, classification, neurobiology and therapy of schizophrenia: a comparison of International and Russian experience. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2010;110(6):4–11. (In Russ.).
43. Пантелеева ГП, Гаврилова СИ. Методы стандартизации диагностики и количественная оценка состояния психически больных. В кн.: Психиатрия: руководство для врачей. Под ред. АС. Тиганова. М.: Медицина. 2012;1:245–265.
Panteleeva GP, Gavrilova SI. Metody standartizacii diagnostiki i kolichestvennaja ocenka sostojanija psihicheski bol'nyh. V kn.: Psihiatrija: rukovodstvo dlja vrachej. Pod red. AS. Tiganova. M.: Medicina. 2012;1:245–265. (In Russ.).
44. Клиническая психометрика: учебное пособие. Под ред. ВА Солдаткина. 2-е изд., доп. Ростов-на-Дону: Изд-во РостГМУ. 2018:339.
Klinicheskaja psihometrika: uchebnoe posobie. Pod red. VA Soldatkina. 2-e izd., dop. Rostov-na-Donu: Izd-vo RostGMU. 2018:339. (In Russ.).
45. Ястребов ВС, Митихин ВГ, Солохина ТА, Митихина ИА. Научные основы организации психиатрической помощи: разработка концептуальной базы современной психиатрической службы. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2016;116(9):4–12. doi: [10.17116/jnev-2016116914-12](https://doi.org/10.17116/jnev-2016116914-12)

- Iastrebov VS, Mitikhin VG, Solokhina TA, Mitikhina IA. Scientific bases of the organization of psychiatric care: development of a conceptual framework of modern mental health services. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2016;116(9):4–12. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro2016116914-12](https://doi.org/10.17116/jnevro2016116914-12)
46. Митихин ВГ. Интеграция подходов к диагностике и классификации психических расстройств на основе метода анализа иерархий. *Вестник неврологии имени В.М. Бехтерева*. 2018;4:26–30. Mitihin VG. Integracija podhodoov k diagnostike i klassifikacii psihicheskikh rasstrojstv na osnove metoda analiza ierarhij. *Vestnik nevrologii imeni V.M. Behtereva*. 2018;4:26–30. (In Russ.).
 47. Изнак АФ, Изнак ЕВ, Корнилов ВВ, Концевой ВА. Динамика нейрофизиологических показателей при терапии затяжной психогенно спровоцированной депрессии. *Психиатрия*. 2011;1(49):32–37. Iznak AF, Iznak EV, Kornilov VV, End VA. Dynamics of neurophysiological parameters in the treatment of protracted psychogenically provoked depression. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatrija)*. 2011;1(49):32–37. (In Russ.).
 48. Шамрей ВК, Марченко АА, Курасов ЕС, Лобачев АВ, Тарумов ДА, Баурова НН. Перспективы объективного мониторинга и прогноза психического здоровья военнослужащих. *Доктор.Ру. Неврология Психиатрия*. 2018;1(145):27–33. Shamrey VK, Marchenko AA, Kurasov ES, Lobachev AV, Tarumov DA, Baurova NN. Perspectives of Objective Monitoring and Forecasting of Mental Health of Military Men. *Doctor.Ru. Neurology Psychiatry*. 2018;1(145):27–33. (In Russ.).
 49. Зозуля СА, Тихонов ДВ, Каледа ВГ, Ключник ТП. Иммуновоспалительные маркеры становления ремиссии после первого психотического приступа в юношеском возрасте. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2021;121(6):59–66. doi: [10.17116/jnevro202112106159](https://doi.org/10.17116/jnevro202112106159). Zozulya SA, Tikhonov DV, Kaleda VG, Klyushnik TP. Immunoinflammatory markers of remission formation after the first psychotic attack in adolescence. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(6):59–66. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro202112106159](https://doi.org/10.17116/jnevro202112106159)
 50. Семенова НД. Мотивационные факторы и психосоциальная терапия шизофрении. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2009;19(2):76–83. Semenova ND. Motivational factors and psychosocial therapy in schizophrenia. *Social and clinical psychiatry*. 2009;19(2):76–83. (In Russ.).
 51. Эткинд АМ. Цветовой тест отношений и его применение в исследовании больных неврозами. В кн.: Социально-психологические исследования в психоневрологии. Л.: Ленинградский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева. 1980:110–114. Jetkind AM. Cvetovoj test otnoshenij i ego prime-nenie v issledovanii bol'nyh nevrozami. V kn.: So-cial'no-psihologicheskie issledovanija v psihonev-rologii. L.: Leningradskij nauchno-issledovatel'skij psihonevrologicheskij institut im. V.M. Behtereva. 1980:110–114. (In Russ.).
 52. Ошевский ДС, Балашова ЕО. Искажение ценностных ориентаций как фактор риска употребления подростками психоактивных веществ. *Психология и право*. 2012;2(2):1–14. Oshevskiy DS, Balashova EO. Distortion of value orientations as a risk factor of adolescents' use of psychoactive substances. *Psychology and Law*. 2012;2(2):1–14. (In Russ.).
 53. Лутова НБ, Борцов АВ, Вид ВД. Метод оценки субъективной удовлетворенности психически больных лечением в психиатрическом стационаре: методические рекомендации. СПб.: СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева. 2007:17. Lutova NB, Borcov AV, Vid VD. Metod ocenki sub'ektivnoj udovletvorennosti psihicheski bol'nyh lecheniem v psichiatricheskom stacionare: metodicheskie rekomendacii. SPb.: SPb NIPNI im. V.M. Behtereva. 2007:17. (In Russ.).
 54. Лутова НБ, Незнанов НГ, Вид ВД. Комплаенс в психиатрии и способ его оценки. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2008;1:8–13. Lutova NB, Neznarov NG, Vid VD. Komplajens v psichiatrii i sposob ego ocenki. *Psichiatrija i psihofarmakoterapija*. 2008;1:8–13. (In Russ.).
 55. Hogan TP, Awad AG, Eastwood R. A self-report scale predictive of drug compliance in schizophrenics: Reliability and discriminative validity. *Psychological Medicine*. 1983;13:177–183. doi: [10.1017/S0033291700050182](https://doi.org/10.1017/S0033291700050182).
 56. Митихин ВГ, Солохина ТА, Алиева ЛМ. Инновационная технология оценки приверженности лечению психически больных. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2021;121(9):72–78. doi: [10.17116/jnevro202112109172](https://doi.org/10.17116/jnevro202112109172) Mitikhin VG, Solokhina TA, Alieva LM. Innovative technology for assessing adherence to treatment of mentally ill patients. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry/Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(9):72–78. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro202112109172](https://doi.org/10.17116/jnevro202112109172)
 57. Тюменкова ГВ, Портнова АА, Кекелидзе ЗИ. Стигматизация и дискриминация больных эпилепсией. *Российский психиатрический журнал*. 2005;4:51–57. Tjumenkova GV, Portnova AA, Kekelidze ZI. Stigmatizacija i diskriminacija bol'nyh jepilepsiej. *Rossijskij psichiatricheskij zhurnal*. 2005;4:51–57. (In Russ.).
 58. Ениколопов СН. Психология враждебности в медицине и психиатрии. *Терапия психических расстройств*. 2007;1:18–22. Enikolopov SN. Psihologija vrazhdebnosti v medicine i psichiatrii. *Current Therapy of Mental Disorders*. 2007;1:18–22. (In Russ.).

59. Cooper AE, Corrigan PW, Watson AC. Mental illness stigma and care seeking. *J. Nerv. Ment. Dis.* 2003;191(5):339–341.
60. Михайлова ИИ. Самостигматизация психически больных: описание и типология. *Психиатрия.* 2004;2(8):23–30.
Mihajlova II. Samostigmatizacija psihicheski bol'nyh: opisanie i tipologija. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya).* 2004;2(8):23–30. (In Russ.).
61. Серебрянская ЛЯ. Социальные представления о психически больных в контексте проблемы стигматизации. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 2005;3:47–54.
Serebrijskaya LYa. Social'ny'e predstavleniya o psichicheski bol'nyx v kontekste problemy` stigmatizacii. *Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry/ Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2005;3:47–54. (In Russ.).
62. Соловьева СЛ. Самостигматизация как фактор превращения личности здорового в личность больного. *Неврологический вестник.* 2017;XLIX(1):49–56. doi: [10.17816/nv14044](https://doi.org/10.17816/nv14044)
Solov'eva SL. Samostigmatizacija kak faktor prevrashhenija lichnosti zdorovogo v lichnost' bol'nogo. *Nevrologicheskij vestnik.* 2017;XLIX(1):49–56. (In Russ.). doi: [10.17816/nv14044](https://doi.org/10.17816/nv14044)
63. Ястребов ВС, Ениколопов СН, Михайлова ИИ. Самостигматизация больных при основных психических заболеваниях. *Журнал невропатологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 2005;105(11):50–54.
Yastrebov VS, Enikolopov SN, Mikhailova II. Self-stigmatization of patients with major mental illnesses. *Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry/ Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2005;105(11):50–54. (In Russ.).
64. Сыропятов ОГ, Дзеружинская НА, Игумнов СА, Яновский СС, Яновский ТС. Методология клинической и социальной психиатрии. *Социальная и клиническая психиатрия.* 2018;28(2):63–69.
Syropyatov OG, Dzeruzhinskaya NA, Igumnov SA, Yanovskiy SS, Yanovskiy TS. Methodology of clinical and social psychiatry. *Social and clinical psychiatry.* 2018;28(2):63–69. (In Russ.).
65. Лиманкин ОВ, Кишка ТН, Ханько АВ, Голосов ЕА, Мухитова ЮВ, Климакова НА, Ферден А, Кулыгина МА, Папсуев ОО. Изучение удовлетворенности пациентов качеством помощи в психиатрическом стационаре. *Социальная и клиническая психиатрия.* 2021;31(2):44–50.
Limankin OV, Kishka TN, Hanko AV, Golosov EA, Mukhitova YuV, Klimakova NA, Ferden A, Kulygina MA, Papsuev OO. The study of patient satisfaction with the quality of care in a psychiatric hospital. *Social and clinical psychiatry.* 2021;31(2):44–50. (In Russ.).
66. Общественные формы помощи в психиатрии: история и современность. Под ред. ТА Солохиной, ВВ Ястребовой. М.: ИД «Городец». 2019:392.
67. Сосновский АЮ. Клинико-социологическое исследование деятельности психиатрических учреждений. *Социальная и клиническая психиатрия.* 1995;5(1):42–47.
Sosnovskij AYU. Kliniko-sociologicheskoe issledovanie dejatel'nosti psichiatricheskikh uchrezhdenij. *Social'naja i klinicheskaja psichiatrija.* 1995;5(1):42–47. (In Russ.).
68. Вопросник В03КЖ-100. Доступно по адресу: <https://www.who.int/tools/whoqol/whoqol-100/docs/default-source/publishing-policies/whoqol/russian-whoqol-100>
WHOQOL: Measuring Quality of Life. (In Russ.). Available at: <https://www.who.int/tools/whoqol/whoqol-100/docs/default-source/publishing-policies/whoqol/russian-whoqol-100>
69. Ware JE, Snow KK, Kosinski M, Gandek B. SF-36 Health Survey: Manual and Interpretation Guide. MA: Boston, 1993:143.
70. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short form health survey (SF-36): conceptual framework and item selection. *Medical Care.* 1995;30:473–483.
71. McHorney CA, Ware JE, Raczek AE. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Medical Care.* 1993;31(3):247–263.
72. Lehman AF. The Well-Being of Chronic Mental Patients. Assessing Their Quality of Life. *Archives of General Psychiatry.* 1983;40:369–373. doi: [10.1001/archpsyc.1983.01790040023003](https://doi.org/10.1001/archpsyc.1983.01790040023003)
73. Katschnig H, Freeman H, Sartorius N. Quality of Life in Mental Disorders. New York: John Wiley & Sons. 1997:389.
74. Пеккер МВ, Гвоздецкий АН, Щелкова ОЮ. Экспериментально-психологическая оценка критичности больных параноидной шизофренией на основе изучения когнитивных функций. *Клиническая и специальная психология.* 2022;11(1):164–191. doi: [10.17759/cpse.2022110108](https://doi.org/10.17759/cpse.2022110108)
Pekker MV, Gvozdetckii AN, Shchelkova OYu. Experimental Psychological Evaluation of Lack of Insight in Paranoid Schizophrenia Patients: Cognitive Function Assessment. *Clinical Psychology and Special Education.* 2022;11(1):164–191. (In Russ.). doi: [10.17759/cpse.2022110108](https://doi.org/10.17759/cpse.2022110108)
75. Гурович ИЯ, Шмуклер АБ, Шашкова НГ. Социальное функционирование и качество жизни психически больных. *Социальная и клиническая психиатрия.* 1994;4:38–45.
Gurovich IY, Shmukler AB, Shashkova NG. Social functioning and quality of life of the mentally ill. *Social and clinical psychiatry.* 1994;4:38–45. (In Russ.).
76. Heinrichs DW, Hanlon TE, Carpenter WT Jr. The Quality of Life Scale: an instrument for rating the

- schizophrenic deficit syndrome. *Schizophrenia Bull.* 1984;10(3):388–98. doi: [10.1093/schbul/10.3.388](https://doi.org/10.1093/schbul/10.3.388) PMID: 6474101.
77. Гурович ИЯ, Папсуев ОО. Дифференциация подходов к изучению нарушений социального функционирования у больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра и инструментарий для его оценки. *Социальная и клиническая психиатрия.* 2015;25(2):9–18.
Gurovich IYa, Papsuev OO. Differentiation of approaches to the study of social functioning disorders in patients with schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders and tools for its assessment. *Social and clinical psychiatry.* 2015;25(2):9–18. (In Russ.).
 78. Mausbach BT, Harvey PD, Goldman SR, Jeste DV, Patterson TL. Development of a Brief Scale of Everyday Functioning in Persons with Serious Mental Illness. *Schizophrenia Bulletin.* 2007;11(33):1364–1372.
 79. Morosini PL, Magliano L, Brambilla L, Ugolini S, Pio-li R. Development, reliability and acceptability of a new version of the DSM-IV Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) to assess routine social functioning. *Acta Psychiatr Scand.* 2000;101(4):323–9. PMID: 10782554.
 80. Кабанов ММ. Реабилитация психически больных. 2-е изд., доп. и перераб. Л.: Медицина. 1985:216.
Kabanov MM. Reabilitacija psihicheski bol'nyh. 2-e izd., dop. i pererab. L.: Medicina. 1985:216. (In Russ.).
 81. Марченко АА, Рупчев ГЕ, Морозова МА. Валидизация шкалы для оценки автономии у больных шизофренией в ремиссии. *Медицинская психология в России.* 2018;10(3):3–6. doi: [10.24411/2219-8245-2018-13060](https://doi.org/10.24411/2219-8245-2018-13060)
Marchenko A.A., Rupchev G.E., Morozova M.A. Validation of a scale for assessment of autonomy in patients with schizophrenia in remission. *Med. psihol. Ross.* 2018;10(3):3–6. (In Russ.). doi: [10.24411/2219-8245-2018-13060](https://doi.org/10.24411/2219-8245-2018-13060)
 82. Ястребов ВС, Акимкина ЕС, Солохина ТА. Концептуальные подходы к изучению и оценке потребностей психически больных в медицинской и психиатрической помощи (обзор литературы). *Психиатрия.* 2007;4(28):86–97.
Yastrebov VS, Akimkina ES, Solokhina TA. Konceptual'nye podhody k izucheniju i ocenke potrebnostej psihicheski bol'nyh v medicinskoj i psikiatricheskoj pomoshhi (obzor literatury). *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya).* 2007;4(28):86–97. (In Russ.).
 83. Ястребов ВС. Эволюционное развитие отечественной системы психиатрической помощи. *Психиатрия, психотерапия и клиническая психология.* 2017;8(2):288–309.
Yastrebov VS. Evolutionary development of the domestic system of mental health care. *Psychiatry, psychotherapy and clinical psychology.* 2017;8(2):288–309 (In Russ.).
 84. Митихин ВГ, Солохина ТА, Кузьминова МВ, Тюменкова ГВ, Лиманкин ОВ, Бабин СМ. Эффективность психосоциальной реабилитации: инновационный метод оценки результатов. *Психиатрия.* 2022;20(2):51–59. doi: [10.30629/2618-6667-2022-20-2-51-59](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-2-51-59)
Mitikhin VG, Solokhina TA, Kuzminova MV, Tyumenkova GV, Limankin OV, Babin SM. The effectiveness of psychosocial rehabilitation: an innovative method for evaluating results. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya).* 2022;20(2):51–59. (In Russ.). doi: [10.30629/2618-6667-2022-20-2-51-59](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-2-51-59)
 85. Митихин ВГ, Солохина ТА. Оценка весомости и согласованности взаимодействия специалистов в составе полипрофессиональных бригад. *Неврологический вестник.* 2020;LII(1):30–33.
Mitikhin VG, Solokhina TA. Evaluation of the weight and consistency of the interaction of specialists as part of multi-professional teams. *Neurological Bulletin.* 2020;LII(1):30–33. (In Russ.).
 86. Функциональный диагноз в судебной психиатрии. Под ред. ТБ. Дмитриевой, БВ. Шостаковича. М.: РИГ ГНЦСиСП им. В.П. Сербского. 2001:196.
Funkcional'nyj diaгноз v sudebnoj psikiatrii. Pod red. TB. Dmitrievoy, BV. Shostakovicha. M.: RIG GNCSiSP im. V.P. Serbskogo. 2001:196. (In Russ.).
 87. Осколкова СН. Диагноз в общей и судебной психиатрии: методологические аспекты. *Психиатрия.* 2017;73:23–33.
Oskolkova SN. Diagnosis in general and forensic psychiatry: methodological aspects. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya).* 2017;73:23–33. (In Russ.).
 88. Ткаченко АА, Корзун ДН. Судебно-психиатрическая оценка механизмов принятия юридически значимых решений. *Российский психиатрический журнал.* 2013;1:11–17.
Korzun DN, Tkachenko AA. Forensic psychiatric evaluation of any legal decision-making. *Russian Journal of Psychiatry.* 2013;1:11–17. (In Russ.).
 89. Ткаченко АА, Демидова ЛЮ. Построение общей модели саморегуляции в судебной психиатрии. Сообщение 4. Ситуация: воспоминание о будущем. *Российский психиатрический журнал.* 2020;1:27–41. doi: [10.24411/1560-957X-2020-12003](https://doi.org/10.24411/1560-957X-2020-12003)
Tkachenko AA, Demidova LYu. Development of the general model of self-regulation in forensic psychiatry. Paper 4. Situation: remembering of the future. *Russian Journal of Psychiatry.* 2020;1:27–41. (In Russ.). doi: [10.24411/1560-957X-2020-12003](https://doi.org/10.24411/1560-957X-2020-12003)
 90. Мальцева ММ, Котов ВП. Опасные действия психически больных: Психопатологические механизмы и профилактика. М.: Медицина. 1995:255.
Mal'ceva MM, Kotov VP. Opasnye dejstviya psihicheski bol'nyh: Psihopatologicheskie mehanizmy i profilaktika. M.: Medicina. 1995:255. (In Russ.).
 91. Булыгина ВГ, Кудрявцев ИА. Психологические основы профилактики опасных действий психически больных: монография. М.: Спринтер. 2016:421.

- Bulygina VG, Kudrjavcev IA. Psihologicheskie osnovy profilaktiki opasnykh deystviy psihicheski bol'nyh: monografiya. M.: Sprinter. 2016:421. (In Russ.).
92. Макушкина ОА. Назначение и выбор вида принудительных мер медицинского характера в аспекте эффективной профилактики общественно опасных действий лиц с психическими расстройствами. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2019;2(103):118–127. doi: [10.26617/1810-3111-2019-2\(103\)-118-127](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2019-2(103)-118-127)
- Makushkina OA. The purpose and choice of the type of coercive measures of a medical nature in the aspect of effective prevention of socially dangerous actions of persons with mental disorders. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2019;2(103):118–127. (In Russ.). doi: [10.26617/1810-3111-2019-2\(103\)-118-127](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2019-2(103)-118-127)
93. Краснов АА, Абриталин ЕЮ, Макеенко ВВ. Сравнительная оценка параметров преморбидного периода и показателей функциональной диагностики невротических расстройств у военнослужащих. *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях*. 2021;1:50–54.
- Krasnov AA, Abritalin EYu, Makeenko VV. Comparative assessment of premorbid period parameters and functional diagnostics indicators in military personnel with neurotic disorders. *Medico-biological and socio-psychological problems of safety in emergency situations*. 2021;1:50–54. (In Russ.).
94. Дымочка МА, Киндрас ГП, Красновская ЕС. Количественная оценка нарушений функций организма и уровня социальной адаптации при психических расстройствах и расстройствах поведения. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2019;29(1):53–59.
- Dymochka MA, Kindras GP, Krasnovskaya ES. Quantitative assessment of violations of body functions and the level of social adaptation in mental and behavioral disorders. *Social and clinical psychiatry*. 2019;29(1):53–59. (In Russ.).
95. Холмогорова АБ, Рычкова ОВ. 40 лет биопсихосоциальной модели: что нового? *Социальная психология и общество*. 2017;8(4):8–31. doi: [10.17759/sps.2017080402](https://doi.org/10.17759/sps.2017080402)
- Kholmogorova AB, Rychkova OV. 40 years of the biopsychosocial model: what's new? *Social psychology and society*. 2017;8(4):8–31. (In Russ.). doi: [10.17759/sps.2017080402](https://doi.org/10.17759/sps.2017080402)
96. Незнанов НГ, Рукавишников ГВ, Касьянов ЕД, Филиппов ДС, Кибитов АО, Мазо ГЭ. Биопсихосоциальная модель в психиатрии как оптимальная парадигма для современных биомедицинских исследований. *Обзор психиатрии и медицинской психологии*. 2020;2:3–15. doi: [10.31363/2313-7053-2020-2-3-15](https://doi.org/10.31363/2313-7053-2020-2-3-15)
- Neznanov NG, Rukavishnikov GV, Kasyanov ED, Filippov DS, Kibitov AO, Mazo GE. Biopsychosocial model in psychiatry as an optimal paradigm for modern biomedical research. *Review of psychiatry and medical psychology*. 2020;2:3–15. (In Russ.). doi: [10.31363/2313-7053-2020-2-3-15](https://doi.org/10.31363/2313-7053-2020-2-3-15)
97. Owen G. What is formulation in psychiatry? *Psychological Medicine*. 2023;53:1700–1707. doi: [10.1017/S0033291723000016](https://doi.org/10.1017/S0033291723000016)

Сведения об авторах

Дмитрий Станиславович Ошевский, кандидат психологических наук, доцент, ведущий научный сотрудник, отдел организации психиатрических служб, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5234-5877>
dso@rambler.ru

Татьяна Александровна Солохина, доктор медицинских наук, заведующая отделом, отдел организации психиатрических служб, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3235-2476>
tsolokhina@live.ru

Information about the authors

Dmitry S. Oshevsky, Cand. of Sci. (Psychol.), Assistant Professor, Leading Research, Department for Organization of Psychiatric Services, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3465-6302>
dso@rambler.ru

Tatiana A. Solokhina, Dr. of Sci. (Med.), Head of Department, Department for Organization of Psychiatric Services, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3235-2476>
tsolokhina@live.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

К юбилею Сергея Николаевича Ениколопова

For the Anniversary of Sergey N. Enikolopov

120

Jubilee



30 августа 2023 г. встретил свой 75-летний юбилей Сергей Николаевич Ениколопов, кандидат психологических наук, доцент, руководитель отдела медицинской психологии ФГБНУ НЦПЗ.

Рожденный в Ереване, он всю свою дальнейшую жизнь связан с Москвой. Закончил факультет психологии МГУ имени М.В. Ломоносова (1968–1972, второй выпуск после открытия факультета), плодотворно работал в области изучения криминальной агрессии во Всесоюзном институте по изучению причин и разработке мер предупреждения преступности Прокуратуры СССР, а затем, с 1983 г., начал работу в сфере клинической (медицинской) психологии в Научном центре психического здоровья. С того времени Сергей Николаевич прошел путь от научного сотрудника лаборатории патопсихологии, руководимой профессором Ю.Ф. Поляковым, до заведующего лабораторией психосоциальных исследований, а с 1998 г. по настоящее время — руководителя отдела медицинской психологии, одного из самых больших в России.

Научная общественность, не только психологическая и медицинская, знает Сергея Николаевича как энциклопедически образованного, харизматичного, преданного своему делу блестящего специалиста с широким кругозором, популяризатора научных знаний в непростой сфере клинической и юридической психологии, надежного консультанта для государственных служб, яркого преподавателя и учителя для целой когорты молодых психологов.

Профессиональный путь Сергея Николаевича отличается широтой и многообразием взглядов, сотрудничеством с выдающимися учеными своего времени — А.В. Снежневским, Б.В. Зейгарник, А.К. Ануфриевым, М.Е. Вартамяном, Ю.Ф. Поляковым, М.Я. Цуцуйковской, М.М. Коченовым, В.С. Ястребовым, А.С. Тигановым и другими. Разносторонность интересов Сергея Николаевича, широкий культурный, философский и методологический кругозор — отличительные его черты. Сфера научных интересов Сергея Николаевича многогранна: клиническая психология, психосоматика, психология агрессивного поведения, психология виктимности, психология юмора, этнопсихология, девиантное и делинквентное поведение, поведение и особенности психического реагирования людей в условиях хронического стресса и неопределенности (в том числе в условиях пандемии) — вот далеко не весь перечень интересов юбиляра. Он, работая в области медицинской и социальной клинической психологии, не оставлял интереса к проблемам юридической психологии. Сергей Николаевич всегда находит новые ракурсы и направления исследовательской деятельности, за что ему благодарны и его аспиранты и сотрудники, и психологическая общественность.

Перечислять весь послужной список юбиляра за более чем полувековую историю профессиональной деятельности — задача не из легких, поскольку С.Н. Ениколопов сотрудничал и работал в МГУ им. М.В. Ломоносова, МГППУ, РМАНПО, МИП и многих других учреждениях. Везде, будучи и заведующим кафедрой, и преподавателем, и исследователем, Сергей Николаевич не изменял себе — вел и ведет активную

научную и педагогическую деятельность, а будучи медийной личностью, отстаивает авторитет профессии в глазах широкой общественности. Благодаря С.Н. Ениколопову в руках отечественных специалистов оказались замечательные инструменты, такие как опросник Басса–Перри и другие. Сергей Николаевич обладает прекрасным даром слова, его лекции в вузах, на конференциях и в публичных мероприятиях неизменно пользуются заслуженной популярностью среди студентов, аспирантов, научных сотрудников, практиков психологов и медиков. Легкость и глубина в соединении научных и знаковых тем философии, человеческого сознания отличает его публичную активность. Сергей Николаевич много и успешно выступает в качестве эксперта по ряду актуальных и непростых вопросов современной жизни и политики в СМИ, всегда внося яркую нотку неповторимого собственного обаяния и четкой личной позиции в обсуждаемые темы.

У Сергея Николаевича много учеников, под его руководством защищено более 25 кандидатских диссертаций, количество опубликованных работ в ведущих отечественных и зарубежных изданиях — свыше 230.

С.Н. Ениколопов является членом многих отечественных общественных организаций — Российского психологического общества, Российского общества психиатров, Общественного совета при Министерстве юстиции РФ, Ассоциации детских психиатров и психологов и др., а также зарубежных — Международного общества по изучению агрессии, Международного общества по изучению юмора и др. Сергей Николаевич — бессменный член редколлегии журнала «Психиатрия».

Коллеги и сотрудники искренне поздравляют Сергея Николаевича и желают юбиляру здоровья, творческих успехов, продолжения линии плодотворной насыщенной жизни.

