

Психиатрия Psychiatry (Moscow)

научно-практический журнал

Scientific and Practical Journal

Psikhiatriya



А.Е. Сеченов

Главный редактор

Ю.А. Чайка, д.м.н., и.о. директора ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»
Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Москва, Россия
E-mail: director@ncpz.ru

Зам. гл. редактора

Н.М. Михайлова, д.м.н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)
E-mail: mikhaylovanm@yandex.ru

Отв. секретарь

Л.И. Абрамова, д.м.н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)
E-mail: L_Abramova@rambler.ru

Редакционная коллегия

М.В. Алфимова, д.психол.н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)
Н.А. Бохан, академик РАН, проф., д.м.н., ФГБУ «НИИ психического здоровья», Томский НИМЦ РАН (Томск, Россия)
О.С. Брусов, к.б.н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)
С.И. Гаврилова, проф., д.м.н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)
В.Е. Голибет, проф., д.б.н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)
И.В. Доровских, проф., д.м.н., РНИМУ им Пирогова (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. Копейко, к.м.н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)
Г.П. Костюк, проф., д.м.н., «Психиатрическая клиническая больница №1 имени Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы», МГУ им. М.В. Ломоносова, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)
С.В. Костюк, проф., д.б.н., ФГБНУ «МГНЦ имени академика Н.П. Бочкова» (Москва, Россия)
И.С. Лебедева, д.б.н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)
И.В. Макаров, проф., д.м.н., ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ (Санкт-Петербург, Россия)
Е.В. Макушкин, проф., д.м.н., научно-медицинский центр детской психиатрии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, (Москва, Россия)
Е.В. Малинина, проф., д.м.н., Южно-Уральский государственный медицинский университет МЗ РФ (Челябинск, Россия)
Ю.В. Микадзе, проф., д.психол.н., МГУ им. М.В. Ломоносова; ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России (Москва, Россия)
М.А. Морозова, д.м.н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)
Н.Г. Незнанов, проф., д.м.н., «НМИЦ психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ (Санкт-Петербург, Россия)
И.В. Олейчик, д.м.н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)
Н.А. Польская, проф., д.психол.н., ФГБОУ ВО МГППУ; ГБУЗ «Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков им. Г.Е. Сухаревой ДЗ г. Москвы» (Москва, Россия)
М.А. Самушия, доц., 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. Смуглевич, 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
З.Н. Аливев, проф., д.м.н., Азербайджанский медицинский университет (Баку, Азербайджан)
Н.Н. Бутрос, проф., Государственный университет Уэйна (Детройт, США)
П.Дж. Ферхатен, д.м.н., Голландское центральное психиатрическое учреждение (Хардверейк, Нидерланды)
Ши Йонгюн, проф., д.н., Центр исследований мозга и технологий интеллекта, (CEBSIT) Институт неврологии (ION) Китайской академии наук (CAS), Институт Био-Х в Шанхайском университете (Шанхай, КНР)
А.Ю. Клинова, проф., к.б.н., Университет штата Делавэр (Делавэр, США)
О.А. Скугаревский, проф., д.м.н., Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Беларусь)
С.Г. Сукиасян, проф., д.м.н., Центр психосоциальной реабилитации, Армянский государственный педагогический университет им. Х. Абовяна (Ереван, Армения)

Editor-in-Chief

J.A. Chaika, MD, PhD, Director of FSBSI Mental Health Research Centre of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Moscow, Russia
E-mail: director@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)
I.V. Dorovskikh, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (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. Iznak, 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. Alekseyev 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, (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. Samushiya, Assist. 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
Z.N. Aliyev, Prof., Dr. of Sci. (Med.), Azerbaijan Medical University (Baku, Republic of Azerbaijan)
N.N. Boutros, Prof., Wayne State University (Detroit, USA)
P.J. Verhagen, Dr. of Sci. (Med.), GGZ Centraal Mental Institution (Harderwijk, The Netherlands)
Shi Yongyong, Prof., PhD, CEBSIT, ION CAS, Bio-X Shanghai Jiao Tong University (Shanghai, China)
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)
S.G. Sukiasyan, Prof., Dr. of Sci. (Med.), Center of Psychosocial Recovery, Armenian State Pedagogical University named after Kh. Abovyan (Yerevan, Armenia)

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 White list of scientific journals.

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

Address of Publisher House:

108811, Moscow, Mosrentgen, Kievskoye highway,
21st km, 3, bld. 1
Phone: (499) 245-45-55
Website: www.medkniga.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 «Белый список» научных журналов.

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

Адрес издательства:

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

Телефон: (499) 245-45-55

Сайт: www.medkniga.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 13.01.2025

Формат 60×90/8

Бумага мелованная

ISSN 1683-8319

0 7 0 0 4 >



9 771683 831007

contents



Psychopathology, Clinical and Biological Psychiatry

<i>Influence of Comorbidity of Depressive Disorders with Alcohol Dependence on the Main Clinical and Dynamic Characteristics of Depression and the Manifestations of Aggressiveness</i> <i>Simutkin G.G., Roshchina O.V., Bokhan N.A., Vasilieva S.N., Smirnova N.S.</i>	6
<i>Variation in the Content of Three Tandem Repeats (Ribosomal, Satellite III and Telomeric) in the DNA of Blood Leukocytes of Children with Mental Disorders, as a Potential Marker for the Differential Diagnosis of Childhood Schizophrenia and Autism Spectrum Disorders</i> <i>Ershova E.S., Chudakova Yu.M., Veiko N.N., Martynov A.V., Kostyuk S.E., Kostyuk S.V., Nikitina S.G., Balakireva E.E.</i>	16
<i>Dynamics of Spectral-Coherent EEG Parameters in the Process of Therapy of Endogenous Depression in Young Female Patients</i> <i>Iznak E.V., Damyanovich E.V., Beresneva A.F., Shishkovskaya T.I., Oleichik I.V., Iznak A.F.</i>	27
<i>Dynamics of Mental Disorders Morbidity among Employees of the Ministry of Internal Affairs of Russia from 2008 to 2023</i> <i>Evdokimov V.I., Ichitovkina E.G., Shamrey V.K., Solovyov A.G., Pluzhnik M.S.</i>	34
<i>Ethovideographic correlates of mental disorders in military personnel (Part I: Frequency and Duration Characteristics of Facial-Pantomimic Reactions)</i> <i>Marchenko A.A., Lobachev A.V., Vinogradova O.S., Moiseev D.V., Dmitriev P.I., Shchelkanova E.S., Nazarova M.R., Volodarskaya A.A., Rudakova K.V., Dang V.Ch.</i>	43
<i>Comparative Study of the Complement System Properties in the Schizophrenia Patients' Blood: the Results of Complement Activation in the Presence of Tetrahymena Pyriformis Ciliates and Determination of the Terminal Complement Complex by Enzyme Immunoassay</i> <i>Pozdnyakova A.N., Otman I.N., Zozulya S.A., Kost N.V., Cheremnykh E.G.</i>	54
<i>Different Risk Factors' Impact for the Formation of Primary Organic Mental Disorders Complicated by Alcohol Dependence in Middle and Old Age</i> <i>Kardashian R.A., Efremov A.A.</i>	63
<i>History of Untreated Psychosis: the Impact on the Outcome of Paranoid Schizophrenia. Case Report</i> <i>Chinarev V.A., Malinina E.V., Obukhova M.D.</i>	72

Scientific Reviews

<i>Psoriasis and Comorbidity of Mental Pathology: Parallels and Intersections</i> <i>Vladimirova I.S., Kruglova L.S., Kochereva E.D., Samushia M.A.</i>	82
<i>Suicidal Behavior in Patients with Schizophrenia and Schizophrenia Spectrum Disorders: A Review of Studies in the Russian Population</i> <i>Patrikeeva O. N., Mokhnacheva Ya. V., Kibitov A.O.</i>	89

Memorable Dates

<i>Creative path and scientific heritage of professor G.Ya. Avrutsky – to the centenary of his birthday</i> <i>Mosolov S. N.</i>	103
--	-----

Book review

<i>Schizophrenia and Schizophrenia Spectrum Disorders (Multidisciplinary Study). Joint Monograph / Ed. By Acad. of RAS AB Smulevich, Publishing house "Gorodets", 2024</i> <i>Samushia M.A.</i>	108
---	-----

СОДЕРЖАНИЕ



Психопатология, клиническая и биологическая психиатрия

- Влияние коморбидности депрессивных расстройств и алкогольной зависимости на их основные клиничко-динамические характеристики и проявления агрессивности**
Симуткин Г.Г., Рощина О.В., Бохан Н.А., Васильева С.Н., Смирнова Н.С. 6
- Вариация содержания трех tandemных повторов (рибосомного, сателлита III и теломерного) в ДНК лейкоцитов крови детей с психическими нарушениями как потенциальный маркер дифференциальной диагностики шизофрении и расстройств аутистического спектра**
Ершова Е.С., Чудакова Ю.М., Вейко Н.Н., Мартынов А.В., Костюк С.Э., Костюк С.В., Никитина С.Г., Балакирева Е.Е. 16
- Динамика спектрально-когерентных параметров ЭЭГ в процессе терапии эндогенной депрессии у пациенток молодого возраста**
Изнак Е.В., Дамянович Е.В., Береснева А.Ф., Шишкова Т.И., Олейчик И.В., Изнак А.Ф. 27
- Динамика заболеваемости психическими расстройствами контингента сотрудников МВД России с 2008 по 2023 г.**
Евдокимов В.И., Ичитовкина Е.Г., Шамрей В.К., Соловьев А.Г., Плужник М.С. 34
- Этологовидеографические корреляты психических расстройств у военнослужащих (Сообщение 1: характеристики частоты и длительности мимико-пантомимических реакций)**
Марченко А.А., Лобачев А.В., Виноградова О.С., Моисеев Д.В., Дмитриев П.И., Щелканова Е.С., Назарова М.Р., Володарская А.А., Рудакова К.В., Данг В.Ч. 43
- Сравнительное исследование свойств системы комплемента в крови больных шизофренией: сопоставление результатов активации комплемента в присутствии инфузаций *Tetrahymena pyriformis* и определение терминального комплекса комплемента методом иммуноферментного анализа**
Позднякова А.Н., Отман И.Н., Зозуля С.А., Черемных Е.Г. 54
- Факторы риска формирования первичных органических психических расстройств, осложненных алкогольной зависимостью в среднем и пожилом возрасте**
Кардашян Р.А., Ефремов А.А. 63
- Нелеченный психоз в анамнезе: влияние на прогноз параноидной шизофрении. Клинический случай**
Чинарев В.А., Малинина Е.В., Обухова М.Д. 72



Научные обзоры

- Псориаз и коморбидная психическая патология: параллели и пересечения**
Владимирова И.С., Круглова Л.С., Кочерева Е.Д., Самушия М.А. 82
- Суицидальное поведение у пациентов с шизофренией и расстройствами шизофренического спектра: обзор исследований в российской популяции**
Патрикеева О.Н., Мохначева Я.В., Кибитов А.О. 89



Памятные даты

- Творческий путь и научное наследие профессора Г.Я. Авруцкого — к 100-летию со дня рождения**
Мосолов С.Н. 103



Рецензии

- Рецензия на книгу «Шизофрения и расстройства шизофренического спектра»: коллективная монография / под ред. акад. А.Б. Смулевича. Москва: ИД «Городец», 2024**
Самушия М.А. 108

© Симуткин Г.Г. и др., 2024

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

УДК 616.89-008.454:616.89-008.441.13:616.89-008.444.9

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-6-6-15>

Влияние коморбидности депрессивных расстройств и алкогольной зависимости на основные клинико-динамические характеристики депрессий и проявления агрессивности

Г.Г. Симуткин¹, О.В. Рощина¹, Н.А. Бохан^{1,2,3}, С.Н. Васильева¹, Н.С. Смирнова¹¹ НИИ психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия² ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Россия³ ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет», Томск, РоссияАвтор для корреспонденции: Герман Геннадьевич Симуткин, ggsimutkin@gmail.com

Резюме

Обоснование: коморбидность депрессивных расстройств и алкогольной зависимости негативно влияет на клинико-динамические характеристики депрессивных расстройств, а также на проявления агрессивности у пациентов с этой патологией.

Цель работы: оценить влияние коморбидности депрессивных расстройств и алкогольной зависимости на основные клинико-динамические характеристики депрессий и проявления агрессивности. **Пациенты и методы:** в отделениях аффективных и аддиктивных состояний НИИ психического здоровья Томского НИМЦ в исследуемую группу были отобраны 182 пациента согласно классификации МКБ-10, из них 132 с депрессивными расстройствами (F32–33, F34.1) и 50 — с депрессивными расстройствами, коморбидными с алкогольной зависимостью (F3 + F10). В группе F3 преобладали женщины (82,6%), а в группе F3 + F10 — мужчины (68,0%). Медиана возраста пациентов 1-й группы составила 45 (33,0; 54,8) лет, а во 2-й группе 46,5 (39,0; 53,0) года. **Результаты:** получены данные о высокой коморбидности алкоголизма и дистимии, сопоставимой с тяжестью текущей депрессии в случае изолированного депрессивного расстройства и при «двойном диагнозе», формирование синдрома зависимости от алкоголя происходило на 7 лет раньше появления депрессии. В группе пациентов с коморбидностью чаще использовали полимодальные антидепрессанты и стратегию аугментации, чаще отмечена нестабильность трудовой занятости и смена работы вследствие заболевания, меньшая удовлетворенность доходом. При коморбидности депрессий с алкогольной зависимостью обнаружено статистически значимое ($p < 0,001$) повышение уровня физической и вербальной агрессии, а также подозрительности по сравнению с соответствующими показателями у пациентов с депрессией без коморбидности. **Выводы:** в исследуемой выборке коморбидных депрессивных расстройств и алкогольной зависимости преобладает паттерн первичного формирования алкогольной зависимости. Наличие такой коморбидности оказывает влияние на профессиональное функционирование, сопровождается более выраженными показателями агрессивности и враждебности, которые могут рассматриваться как важный клинический вектор оценки актуального состояния пациентов как в случае изолированного депрессивного расстройства, так и при коморбидности депрессивных расстройств и алкогольной зависимости.

Ключевые слова: депрессивные расстройства, алкогольная зависимость, коморбидность, агрессивность

Источник финансирования: работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 23-15-00338 «Сравнительное изучение роли иммунновоспаления и нейрорепрогенеза в патогенезе и клинике аффективных расстройств и алкогольной зависимости», <https://rscf.ru/project/23-15-00338/>

Для цитирования: Симуткин Г.Г., Рощина О.В., Бохан Н.А., Васильева С.Н., Смирнова Н.С. Влияние коморбидности депрессивных расстройств и алкогольной зависимости на основные клинико-динамические характеристики депрессий и проявления агрессивности. *Психиатрия*. 2024;22(6):6–15. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-6-6-15>

RESEARCH

UDC 616.89-008.454:616.89-008.441.13:616.89-008.444.9

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-6-6-15>

Influence of Comorbidity of Depressive Disorders with Alcohol Dependence on the Main Clinical and Dynamic Characteristics of Depression and the Manifestations of Aggressiveness

G.G. Simutkin¹, O.V. Roshchina¹, N.A. Bokhan^{1,2,3}, S.N. Vasilieva¹, N.S. Smirnova¹¹ Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of Russian Academy Sciences, Tomsk, Russia² Siberian State Medical University, Tomsk, Russia³ National Research Tomsk State University, Tomsk, RussiaCorresponding author: German G. Simutkin, ggsimutkin@gmail.com

Summary

Background: the comorbidity of depressive disorders (DD) and alcohol dependence (AD) negatively affects the clinical and dynamic characteristics of depressive disorders, as well as the manifestations of aggressiveness in these patients. **The aim** was to evaluate the impact of comorbidity of DD and AD on the main clinical and dynamic characteristics of DD and the manifestations of aggressiveness. **Patients and Methods:** 182 patients were selected in the departments of affective and addictive states of Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center. The study group was divided into a group of patients according to the ICD-10 classification ($n = 132$) with DD (F32–33, F34.1) and group of patients ($n = 50$) with DD comorbid with AD (F3 + F10). In the F3 group, women predominated (82.6%), and in the F3 + F10 group, men predominated (68.0%). The median age of patients in the DD group was 45 (33.0; 54.8) years, and 46.5 (39.0; 53.0) years in patients of DD + AD group. **Results:** data were obtained on the high comorbidity of alcoholism and dysthymia, comparable severity of current depression in the case of “pure” DD and in case of “dual diagnosis”; the formation of alcohol dependence syndrome occurred 7 years earlier than the onset of DD. Multimodal antidepressants and an augmentation strategy were more often used, instability in relation to changing jobs due to illness and less satisfaction with their income was more often noted in the comorbid group. Increase of physical and verbal aggression level as well as suspiciousness was statistically significant ($p < 0.001$) compared with the same indicators in patients with “pure” DD. **Conclusions:** in the study sample, the formation of comorbidity of DD and AD has a predominant pattern with the primary occurrence of AD. Such comorbidity affects professional functioning and is accompanied by marked indicators of aggressiveness and hostility, which can be considered as an important clinical vector for assessing the patient’s current condition in the case of isolated DD, as well as in case of DD and AD comorbidity.

Keywords: depressive disorders, alcohol dependence, comorbidity, aggressiveness

Funding: this research was funded by the Russian Science Foundation grant (Number: 23-15-00338) “Comparative study of the role of immunoinflammation and neuroprotection in the pathogenesis and clinic of affective disorders and alcohol addiction”, <https://rscf.ru/project/23-15-00338/>

For citation: Simutkin G.G., Roshchina O.V., Bokhan N.A., Vasilieva S.N., Smirnova N.S. Influence of Comorbidity of Depressive Disorders with Alcohol Dependence on the Main Clinical and Dynamic Characteristics of Depression and the Manifestations of Aggressiveness. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2024;22(6):6–15. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-6-6-15>

ВВЕДЕНИЕ

Депрессии и расстройства, связанные с употреблением алкоголя (РУА), относятся к числу наиболее распространенных психических нарушений, при этом их коморбидность наблюдается весьма часто [1–4]. По данным крупного эпидемиологического исследования [5], распространенность расстройств настроения, не связанных с интоксикацией или абстиненцией и не имеющих коморбидности с другими психическими расстройствами, составила в популяции США 9,21% за 12 месяцев, а частота расстройств, связанных с употреблением алкоголя, — 8,46%. Клиническую значимость имел тот факт, что у 20,48% лиц с актуальной алкогольной зависимостью в этот период диагностировано большое депрессивное расстройство (БДР), а у 4,63% — дистимия. В то же время среди лиц с БДР или дистимией синдром зависимости от алкоголя отмечен у 11,03 и 9,62% соответственно.

Согласно метаанализу научных публикаций за период 1990–2019 гг. совокупная частота РУА при БДР составила 20,8%, причем у мужчин этот показатель был значительно выше (36%), чем у женщин (19%), при этом частота такой коморбидности БДР и РУА не изменилась за 30 лет. Примечательно, что распространенность любого РУА значимо не отличалась как в случае БДР, так и дистимии. В целом мужчины имели в 2–3 раза больший риск РУА, чем женщины [3].

В то же время метаанализ эпидемиологических исследований, проведенных в период с 1990 по 2014 г., показывает, что у лиц с РУА риск развития большой депрессии в 2,4 раза выше, а риск развития тревожных расстройств в 2,1 раза выше, чем в отсутствие РУА [6].

Сочетание РУА и депрессивных расстройств связано с большей тяжестью и худшим прогнозом для обоих расстройств [1, 4], включая повышенный риск суицидального поведения [2, 7], увеличение числа госпитализаций, обращений в учреждения здравоохранения, снижение реакции на лечение, ухудшение социального функционирования [4], а также значительно более высокий риск инвалидности [8].

Отдельные исследования констатируют, что, вопреки ожиданиям, употребление алкоголя не является предиктором персистирования БДР после трехлетнего наблюдения лиц, страдающих БДР [9]. В других исследованиях указывается, что такие симптомы, как депрессия и тревога, могут рассматриваться как фактор риска развития РУА у женщин, но не у мужчин [2].

Депрессивные расстройства, как и алкоголизм, тесно связаны с увеличением вероятности проявлений раздражительности, приступов гнева и агрессивного поведения [10]. Существует ряд последствий депрессии, которые могут способствовать повышению риска агрессии, среди — них изоляция, потеря социальной поддержки, увеличение употребления алкоголя, гневливость и импульсивность. Предполагается, что связующим нейробиологическим звеном этих феноменов может быть нарушение серотонинергической нейротрансмиссии [11]. Субъекты, страдающие алкогольной зависимостью и склонные в анамнезе к суициду, демонстрируют более высокую склонность к импульсивному и агрессивному поведению. Эти особенности увеличивают вероятность суицидальных попыток, тесно связанных с аффективными расстройствами, у лиц, страдающих алкогольной зависимостью [12].

Отдельные исследования указывают на наличие значимой корреляции между уровнем враждебности

и степенью выраженности депрессии у лиц с химической аддикцией [13].

Высокая частота сопряженности депрессивных расстройств и РУА, включая синдром зависимости от алкоголя, по мнению ряда исследователей, потенциально может объясняться несколькими вариантами формирования такой коморбидности. Полагают, что депрессия повышает риск РУА. С другой стороны, РУА увеличивают риск депрессивных расстройств. Признается, что оба расстройства связаны общими патофизиологическими, нейробиологическими механизмами (в том числе за счет вовлечения в патогенез этих расстройств одних и тех же нарушенных нейробиологических цепей и молекулярных механизмов, регулирующих систему вознаграждения) или имеют общие факторы риска. Тем не менее нет однозначного объяснения, почему депрессия должна увеличивать риск сопутствующего употребления психоактивных веществ (ПАВ) или почему пристрастие к ПАВ с большей вероятностью способствует появлению большой депрессии [3, 14].

По мнению Н. Berrada и соавт. [4], последовательность формирования коморбидности алкогольной зависимости и аффективных расстройств может быть диаметрально отличающейся: первичная алкогольная зависимость и вторичные аффективные расстройства, индуцированные алкоголем, или первичные аффективные расстройства и вторичная алкогольная зависимость. Наши предыдущие исследования показали, что формирование коморбидности аффективных расстройств и алкогольной зависимости в случае первичного алкоголизма происходит относительно позднее, чем в случае первичного аффективного расстройства. В этих случаях в качестве вторичного расстройства настроения преобладает дистимия, а вторичная алкогольная зависимость, несмотря на ее относительно меньшую давность, характеризуется быстро усугубляющейся негативной эволюцией ее клинико-динамических характеристик [15].

Предполагается, что оптимальным подходом к терапии пациентов с двойным диагнозом может стать так называемое интегрированное ведение, которое сочетает в себе терапию и алкогольной зависимости, и аффективного расстройства [4]. Важность учета высокой вероятности коморбидности аффективных расстройств и РУА в практической деятельности врача для своевременной диагностики и лечения этих распространенных случаев подтверждается метааналитическими данными [16].

С учетом актуальности проблемы высокой частоты коморбидности аффективных расстройств и алкоголизма, полиморфности клинических признаков и их взаимного негативного влияния на основные клинико-динамические характеристики обоих расстройств, **цель данного исследования** заключалась в оценке влияния коморбидности депрессивных расстройств и алкогольной зависимости на их основные клинико-динамические характеристики и паттерны агрессивности.

В соответствии с поставленной целью задачами данного исследования стали следующие: сопоставление нозологической принадлежности депрессивных расстройств, их основных клинико-динамических характеристик, социально-демографических показателей, оценка проявлений агрессивности, ее корреляционных связей со степенью тяжести текущей депрессии. Дизайн исследования предполагал сравнение этих оценок в выделенных группах пациентов с «чистыми» депрессивными расстройствами и при коморбидности депрессивных расстройств с алкогольной зависимостью с учетом хронологии формирования указанной коморбидности.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены две группы пациентов (табл. 1): группа F3 ($n = 132$) — пациенты с депрессивными расстройствами без коморбидной алкогольной зависимости, группа F3 + F10 ($n = 50$) — пациенты с депрессивными расстройствами, коморбидными с алкогольной зависимостью. Отбор пациентов осуществлялся в течение 2023–2024 гг. сплошным методом в отделениях аффективных и аддитивных состояний клиники НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. *Критериями включения* в исследование были: 1) добровольное информированное согласие пациента на участие в исследовании; 2) возраст от 18 до 60 лет; 3) установленный диагноз депрессивного эпизода (ДЭ) в рамках диагноза F32 или F33 (рекуррентное депрессивное расстройство — РДР) или дистимии (F34.1) по МКБ-10 с наличием или отсутствием коморбидной алкогольной зависимости (F10); 4) проживание в условиях Западной Сибири не менее 10 лет. *Критерии исключения*: 1) отказ пациента от участия на любом этапе исследования; 2) другие коморбидные психические расстройства; 3) острые или хронические декомпенсированные соматические заболевания, требующие интенсивного терапевтического вмешательства. Клиническое обследование пациентов осуществлялось при поступлении (до начала активной терапии) и через 28 дней психофармакотерапии.

Этические аспекты

Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА 1964 г., пересмотренной в 1975–2013 гг., и одобрено Локальным Этическим комитетом НИИ психического здоровья Томского НИМЦ (протокол №164 от 16.06.2023, дело №164/2.2023).

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 of Russian Academy Sciences (protocol # 164 from 16.06.2023; case # 164/2.2023). This

Таблица 1. Половозрастные, клинические и клинико-динамические характеристики пациентов с депрессивным расстройством (F3) в сравнении с депрессивными больными с коморбидной алкогольной зависимостью (F3 + F10)
Table 1 Age-gender, clinical and clinical-dynamic characteristics of patients with depressive disorder (F3) compared depressive patients with comorbid alcohol dependence (F3 + F10)

Исследуемая характеристика/Studied characteristic	Группа F3/Group F3 (n = 132)	Группа F3 + F10/ Group F3 + F10 (n = 50)	Значение p/p-value
Возраст, лет/Age, yrs	45,0 (33,0; 54,8)	46,5 (39,0; 53,0)	0,260, У-критерий Манна–Уитни
Пол/Sex	ж/ф 82,6% (n = 109); м/м 17,4% (n = 23)	ж/ф 32,0% (n = 16); м/м 68,0% (n = 34)	p < 0,001, χ^2
Диагноз МКБ-10/Diagnosis ICD-10 F32 F33 F34.1	48,5% (n = 64) 37,9% (n = 50) 13,6% (n = 18)	30% (n = 15) 34% (n = 17) 36% (n = 18)	p < 0,002, χ^2
Тяжесть индекс-депрессии F32/Severity of index depression F32 F32.0 F32.1 F32.2	4,7% (n = 3) 89% (n = 57) 6,3% (n = 4)	53,3% (n = 8) 46,7% (n = 7) –	p < 0,001, χ^2
Тяжесть индекс-депрессии F33/Severity of index depression F33 F33.0 F33.1 F33.2	4% (n = 2) 86% (n = 43) 10% (n = 5)	47,1% (n = 8) 52,9% (n = 9) –	p < 0,001, χ^2
Давность заболевания F3, лет/Disease F3 duration, yrs	3,0 (1,0; 7,25)	3,0 (1,0; 10,0)	0,857, У-критерий Манна–Уитни
Длительность индекс-депрессии, мес./Index-depression duration, mts	6,0 (3,0; 12,0)	8,5 (3,0; 24,0)	0,168, У-критерий Манна–Уитни
Давность алкогольной зависимости, лет/Alcohol dependence duration, yrs	NA	15,0 (8,0; 21,5)	NA

Примечание: количественные значения приведены в формате медианы и интерквартильного размаха: Ме (Q1; Q3); полужирным выделены значимые различия.
Notes: values are done as Median and Interquartile range; significant are bold.

study complies with the Principles of the WMA Helsinki Declaration 1964 amended 1975–2013.

Социально-демографические характеристики определяли при поступлении в структурированном клиническом интервью, разработанном для этого исследования. Клиническую и психопатологическую оценку динамики состояния пациентов осуществляли с помощью психометрических инструментов: 17-пунктовой шкалы Гамильтона для оценки депрессии (Hamilton Depression Rating Scale (HDRS-17) — до начала терапии и на 28-й день терапии; опросника агрессивности Басса–Дарки (Buss–Durkee Hostility Inventory, BDHI) из 75 пунктов для однократной оценки при поступлении таких показателей, как физическая агрессия, косвенная агрессия, раздражительность, негативизм, обида, подозрительность, вербальная агрессия и чувство вины.

Статистический анализ полученных данных осуществляли посредством пакета стандартных прикладных программ IBM SPSS Statistics 25. Проверку на нормальность распределения количественных данных производили с использованием критерия Шапиро–Уилка. При несоответствии закону нормального распределения полученные количественные данные представлялись в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей (Ме (Q1; Q3)). При проверке нулевой гипотезы критический уровень значимости принят $p = 0,05$.

Для сравнения непарных выборок использован У-критерий Манна–Уитни, для парных — критерий Уилкоксона, для качественных показателей — критерий χ^2 , для исследования взаимосвязей — корреляционный анализ по Спирмену.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Обследованные выборки пациентов были сопоставимы по возрасту ($p = 0,260$, критерий Манна–Уитни), но статистически значимо различались по полу ($p < 0,001$, χ^2): в группе F3 преобладали женщины, а в группе F3 + F10 — мужчины. Различались также нозологии, представляющие аффективную патологию в исследуемых группах ($p = 0,002$, χ^2): в случае «чистого» депрессивного расстройства превалировал диагноз депрессивного эпизода (ДЭ), а при коморбидности распределение диагнозов было представлено равномерно, но в случае коморбидности депрессивных расстройств и алкогольной зависимости более чем в трети случаев (36%) диагностирована дистимия.

На высокую частоту коморбидности РУА и дистимии указывается в ряде работ [5, 15], хотя дистимия в меньшей степени распространена в населении, чем БДР. Тем не менее в большинстве исследований отмечают большую вероятность коморбидности РУА с БДР, а не

с дистимией. Согласно данным B.F. Grant и соавт. [5], у лиц, имеющих алкогольную зависимость (по критериям DSM-IV), в 3,7 раза чаще в предшествующем году диагностировали БДР и в 2,8 раза чаще дистимию, чем у лиц без алкогольной зависимости. Среди пациентов, находящихся на лечении по поводу РУА, почти в 33% случаев состояние в предыдущем году соответствовало критериям БДР и в 11% — критериям дистимии. Другими словами, преобладающим коморбидным расстройством у лиц, страдающих РУА, является БДР, что отчасти, по мнению B.F. Grant и соавт. [5], может быть связано с тем, что БДР — это одно из наиболее распространенных психических расстройств в общем населении.

Преобладание дистимии в обследованной нами выборке пациентов с наличием коморбидности алкогольной зависимости и депрессивного расстройства по сравнению с группой пациентов с изолированной депрессией (соответственно 36,0 и 13,6%) может быть связано с диспропорциональным превалированием мужчин именно в коморбидной группе. С другой стороны, имеет значение более выраженная тяжесть депрессивного состояния у женщин, обратившихся за помощью в отделение аффективных состояний, чем у мужчин, первично обратившихся в отделение аддитивных состояний по поводу алкоголизма.

Исследуемые группы пациентов были сопоставимы по основным социально-демографическим характеристикам: большинство респондентов состояли в зарегистрированном браке (50% — F3, 60% — F3 + F10), имели среднее специальное (30,3% — F3, 30% — F3 + F10) или высшее (соответственно 49,2 и 48,0%) образование ($p = 0,630$, χ^2), зарабатывали квалифицированным трудом (соответственно 42,4 и 38,0%) ($p = 0,478$, χ^2). Доля неработающих лиц в исследуемых группах пациентов составила 27,3 и 18,0% соответственно ($p = 0,588$, χ^2), при этом пациенты с «двойным» диагнозом чаще меняли место работы в связи с заболеванием (28,0 против 15,2%) ($p = 0,018$, χ^2), а также чаще были не удовлетворены уровнем дохода на члена семьи, оценивая его как «низкий» в 34,0% (против 11,4% в группе F3), в то время как у пациентов с изолированным депрессивным расстройством преобладал «средний» уровень дохода (в 75,0% в группе F3 против 48,0% в группе F3 + F10) ($p = 0,002$, χ^2). Эти данные свидетельствуют о большей нестабильности профессионального статуса и более низком уровне финансовой обеспеченности в случае коморбидности депрессивных расстройств и алкогольной зависимости, чем в случае так называемых чистых депрессий.

Степень тяжести текущей депрессии (по критериям МКБ-10) была статистически значимо меньше у пациентов с коморбидностью депрессивных расстройств и алкоголизма ($p < 0,001$, χ^2), что может быть связано с преобладанием дистимии в данной группе. Тем не менее стандартизированная оценка степени тяжести депрессивных симптомов по HDRS-17 в обеих сравниваемых группах пациентов не выявила статистически

значимых различий (табл. 2). Давность заболевания при депрессивном расстройстве и длительность текущего эпизода в группах были сопоставимы ($p > 0,05$, U-критерий Манна-Уитни). У пациентов из группы с коморбидным течением депрессивных расстройств и алкогольной зависимости синдром зависимости сформировался в среднем на 7 (0; 18,5) лет раньше, чем аффективная патология.

Большая часть исследований развития сочетанного РУА и депрессивных расстройств основана на ретроспективных и лонгитудинальных наблюдениях, в которых изучался возраст к началу данных расстройств, однако полученные результаты неоднозначны. В некоторых из них показано, что депрессивные расстройства обычно предшествуют возникновению РУА, в других, напротив, предполагается, что РУА предшествует депрессивным расстройствам, а отдельные работы указывают на то, что последовательность развития расстройств варьируется в зависимости от пола (при этом у женщин начало депрессии более раннее, чем у мужчин) [2].

Особенность изученной нами группы пациентов с коморбидностью депрессивных расстройств и алкоголизма заключается в преобладании мужчин. Как уже было отмечено, для мужчин, по данным отдельных ретроспективных исследований, характерно более раннее начало РУА и присоединение в дальнейшем собственно депрессивного расстройства, в то время как у женщин возникновение депрессивного расстройства чаще происходит до появления признаков РУА [17].

Проведенное психометрическое обследование пациентов (табл. 2) при поступлении и после 28 дней психофармакотерапии показало, что выраженность депрессивной симптоматики по шкале HDRS-17 на момент обращения за помощью была сопоставима в двух группах ($p = 0,346$, U-критерий Манна-Уитни). Однако у пациентов с коморбидностью статистически значимо чаще диагностирована дистимия и легкая степень тяжести депрессивного эпизода ($p < 0,001$, χ^2). В целом проведение психофармакотерапии осуществляли в соответствии с действующими стандартами и клиническими рекомендациями. Но следует отметить, что в терапии «чистых» депрессивных расстройств чаще использовали антидепрессанты класса селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) (68,9%) и препараты с полимодальным механизмом действия (вортиоксетин) (20,5%), а при коморбидном течении депрессивных расстройств и алкогольной зависимости предпочтение отдавалось полимодальным антидепрессантам (46,0%), СИОЗС (36,0%) и нормотимикам (14,0%) ($p < 0,001$, χ^2).

В течение первой недели терапии было проведено исследование агрессивности пациентов с использованием опросника BDHI. Выявлено статистически значимое повышение уровня физической и вербальной агрессии, а также подозрительности у пациентов с коморбидностью депрессивных расстройств и алкогольной зависимости по сравнению с этими показателями

Таблица 2. Психометрическая оценка тяжести текущей депрессии и проявлений агрессивности у пациентов сравниваемых групп

Table 2 Psychometric assessment of the severity of current depression and manifestations of aggressiveness in patients of compared groups

Психометрический инструмент/Psychometric instrument		Группа F3/Group F3 (n = 132)	Группа F3 + F10/ Group F3 + F10 (n = 50)	p, U-критерий Манна–Уитни/p, U-Mann–Whitney test
HDRS-17	при поступлении/in admission	21 (17; 26)	20 (17; 24)	0,346
	через 28 дней терапии/after 28 days of treatment	4 (2; 7)	4 (1; 7)	0,330
	критерий Уилкоксона, p/Wilcoxon test, p	< 0,001	< 0,001	NA
BDHI	физическая агрессия/assault	3 (2; 5)	6 (3,75; 8)	< 0,001
	косвенная агрессия/indirect hostility	5 (4; 6)	5 (4; 6)	0,828
	раздражительность/irritability	5 (3; 7)	5,5 (4; 7)	0,241
	негативизм/negativism	2 (1; 4)	2 (1; 3)	0,120
	обида/resentment	4 (3; 5,75)	4 (3; 5)	0,459
	подозрительность/suspicion	4 (2,25; 5)	6 (4; 7)	0,001
	вербальная агрессия/verbal hostility	5 (3; 8)	7 (6; 8)	0,001
	чувство вины/guilt	7 (5; 8)	7 (5; 8)	0,972

Примечание: количественные значения приведены в формате медианы и интерквартильного размаха: Ме (Q1; Q3); полужирным выделены значимые различия.

Notes: values are done as Median and Interquartile range; significant are bold.

у пациентов с изолированными депрессивными расстройствами ($p \leq 0,001$, U-критерий Манна–Уитни) и со средним популяционным значением. Помимо этого, в обеих сравниваемых группах оказалось повышенным значение по субшкале «чувство вины».

Полученные различия могут быть связаны с дополнительным негативным влиянием алкогольной зависимости в коморбидной группе пациентов, поскольку, по данным отдельных исследований, показатели «вербальной» и «физической» агрессии увеличиваются с увеличением стажа алкогольной зависимости. Это происходит в силу различных причин, в том числе вследствие нейробиологического воздействия алкоголя при его длительном употреблении [18].

Современные исследования с использованием методов нейровизуализации показали, что длительное употребление алкоголя способно вызывать морфологические изменения в областях мозга, участвующих в самоконтроле, принятии решений и обработке эмоций. В соответствии с этим врожденные дофаминергические и серотонинергические аномалии у агрессивных людей повышают их предрасположенность к совершению насильственных преступлений, когда в организме присутствует алкоголь [19]. Примечательно, что в исследования S. Zihl и соавт. [20] использование в качестве психометрического инструмента BDHI показало, что у лиц, страдающих алкоголизмом, даже после трехлетнего воздержания от употребления алкоголя и в условиях хорошей социальной адаптации по-прежнему сохранялись признаки враждебности и скрытой агрессии.

Двусторонний корреляционный анализ по Спирмену показателей шкал HDRS-17 и BDHI в сравниваемых группах выявил, что у пациентов с изолированным течением депрессивных расстройств имеются

статистически значимые отрицательные взаимосвязи выраженности депрессивной симптоматики при поступлении с уровнем раздражительности, обиды и вербальной агрессии ($p < 0,05$), в то время как у пациентов с коморбидностью депрессивных расстройств и алкогольной зависимости не было обнаружено статистически значимых корреляций между этими показателями (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные значения разнонаправленной и парадоксальной отрицательной корреляционной связи между показателями тяжести депрессии по HDRS-17 до начала терапии и показателями агрессивности по шкале BDHI отчасти могут быть связаны с длительностью депрессивного расстройства у пациентов исследуемой выборки. Эти данные совпадают с результатами исследования А.А. Абрамовой и соавт. [21], согласно которым у больных депрессией по сравнению со здоровыми лицами более высокая выраженность агрессивного поведения обнаруживает связь с тяжестью и длительностью депрессии. Авторами показано, что тенденция к усилению агрессивности, а также более выраженные подозрительность, обидчивость и враждебность отмечаются при утяжелении депрессии; но с увеличением длительности депрессивного расстройства может наблюдаться снижение агрессивности.

Результаты проведенного исследования также могут говорить в пользу того, что агрессивность, наряду с депрессией и тревогой, может рассматриваться как отдельный вектор клинически значимых проявлений дисрегуляции эмоциональной сферы. Примечательно, что по данным отдельных исследований [22], в группе пациентов с высоким уровнем агрессии и враждебности

Таблица 3. Двусторонний корреляционный анализ по Спирмену (r_s) показателей HDRS-17 и BDHI в исследуемых группах**Table 3** Two-way Spearman correlation analysis of HDRS-17 and BDHI scores in the study groups

Психометрическая шкала/Psychometric instrument	HDRS-17 при поступлении/in admission	HDRS-17 через 28 дней терапии/after 28 days of treatment
Группа F3		
BDHI физическая агрессия/assault	$r_s = -0,033; p = 0,71$	$r_s = 0,055; p = 0,541$
BDHI косвенная агрессия/indirect hostility	$r_s = -0,101; p = 0,255$	$r_s = -0,01; p = 0,903$
BDHI раздражительность/irritability	$r_s = -0,238; p = 0,007$	$r_s = -0,103; p = 0,252$
BDHI негативизм/negativism	$r_s = -0,159; p = 0,073$	$r_s = -0,151; p = 0,092$
BDHI обида/resentment	$r_s = -0,174; p = 0,049$	$r_s = -0,086; p = 0,34$
BDHI подозрительность/suspicion	$r_s = -0,143; p = 0,107$	$r_s = -0,156; p = 0,081$
BDHI вербальная агрессия/verbal hostility	$r_s = -0,216; p = 0,014$	$r_s = -0,036; p = 0,691$
BDHI чувство вины/guilt	$r_s = 0,094; p = 0,293$	$r_s = 0,019; p = 0,833$
Группа F3 + F10		
BDHI физическая агрессия/assault	$r_s = -0,06; p = 0,705$	$r_s = 0,076; p = 0,637$
BDHI косвенная агрессия/indirect hostility	$r_s = -0,048; p = 0,764$	$r_s = -0,099; p = 0,538$
BDHI раздражительность/irritability	$r_s = 0,027; p = 0,865$	$r_s = 0,084; p = 0,602$
BDHI негативизм/negativism	$r_s = 0,009; p = 0,953$	$r_s = -0,007; p = 0,966$
BDHI обида/resentment	$r_s = 0,029; p = 0,853$	$r_s = -0,056; p = 0,728$
BDHI подозрительность/suspicion	$r_s = 0,026; p = 0,872$	$r_s = 0,049; p = 0,76$
BDHI вербальная агрессия/verbal hostility	$r_s = 0,203; p = 0,197$	$r_s = 0,056; p = 0,728$
BDHI чувство вины/guilt	$r_s = 0,031; p = 0,843$	$r_s = -0,033; p = 0,839$

Примечание: значимые корреляции выделены полужирным

Note: significant correlations are bold

в депрессии достоверно чаще ведущим аффектом выступает тревога, в то время как у пациентов с низким уровнем агрессии и враждебности ведущим аффектом достоверно чаще оказывается тоска.

В отдельных случаях проявления агрессивности у пациентов с текущей депрессией могут быть квалифицированы как клинические признаки расстройства личности, что также способно затруднять своевременную диагностику аффективных расстройств у этих лиц, особенно в случае коморбидности аффективных расстройств и алкоголизма, при этом максимальные диагностические затруднения такого рода могут возникать в отношении пациентов-мужчин.

Коморбидность депрессивных расстройств и алкогольной зависимости обуславливает ряд важных клинических, клинко-динамических и прогностических последствий. При коморбидности депрессивных расстройств и алкоголизма в обследованной выборке более чем в 1/3 случаев отмечалось сочетание с дистимией, в отличие от группы с изолированными депрессивными расстройствами, где преобладали пациенты с наличием текущего депрессивного эпизода. Это может быть связано с большей долей мужчин именно в коморбидной группе, а также с большей вероятностью обращения за стационарной психиатрической помощью пациентов с текущим депрессивным эпизодом, чем дистимией. В целом стандартизированная оценка с использованием HDRS-17 не выявила статистически значимых различий степени

тяжести депрессивных симптомов в обеих группах пациентов.

Анализ последовательности развития коморбидных депрессивных расстройств и алкогольной зависимости показал, что синдром зависимости от алкоголя сформировался задолго, в среднем за семь лет до появления отчетливых признаков собственно депрессивного расстройства. Этот факт может объясняться преобладанием мужчин, для которых характерна именно такая динамика формирования коморбидности депрессивных расстройств и алкоголизма. Пациенты с «двойным диагнозом» чаще обнаруживали нестабильность трудовой занятости с частой сменой работы вследствие заболевания и были в большей степени не удовлетворены своим доходом, чем пациенты, страдающие только депрессивным расстройством. Несмотря на сопоставимую тяжесть текущей депрессии в коморбидной группе, в терапии этих состояний чаще использовали полимодальные антидепрессанты и стратегию аугментации (преимущественно присоединение нормотимиков к антидепрессивной терапии), в то время как при так называемых «чистых» депрессивных расстройствах наиболее часто использовали СИОЗС.

У пациентов с коморбидностью депрессивных расстройств и алкогольной зависимости выявлено статистически значимое повышение уровня физической, вербальной агрессии и подозрительности по сравнению с пациентами с «чистыми» депрессивными

расстройствами. Это может свидетельствовать о более выраженном негативном нейробиологическом влиянии употребления алкоголя на различные аспекты эмоциональной регуляции, включая проявления агрессивности, в случае коморбидности депрессивных расстройств и алкогольной зависимости, чем при наличии только депрессивных расстройств.

Ограничением проведенного исследования является отсутствие возможности объективизации симптомов агрессивности у обследованных пациентов до формирования алкогольной зависимости, что затрудняет однозначную трактовку четкой связи повышения уровня агрессивности с коморбидной алкогольной зависимостью при депрессивном расстройстве. Тем не менее сравнительный анализ свидетельствует об усилении агрессивности при наличии такой коморбидности по сравнению с изолированным депрессивным расстройством. Интерпретация отсутствия корреляционных взаимосвязей между показателями опросника BDHI и показателями HDRS-17 на 28-й день психофармакотерапии также затруднительна, поскольку выраженность агрессии потенциально может снизиться в результате психофармакотерапии, однако такого рода динамика не всегда идет параллельно со снижением степени выраженности собственно депрессивных симптомов. Кроме того, характер вопросов в шкале BDHI не позволяет предполагать выраженных динамических изменений балльных оценок по BDHI за относительно короткий период времени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Частая коморбидность депрессии и алкогольной зависимости обнаруживает гендерные различия, психопатологические особенности клинической картины и хронологии формирования коморбидных расстройств. Агрессивность и враждебность могут рассматриваться в качестве важного клинического вектора оценки актуального состояния пациентов как в случае изолированного депрессивного расстройства, так и при коморбидности депрессивных расстройств и алкогольной зависимости.

Полученные данные позволяют улучшить своевременную диагностику случаев коморбидности депрессивных расстройств и алкогольной зависимости с учетом имеющегося полиморфизма клинико-динамических характеристик этих расстройств и хронологии формирования коморбидности, высокой вероятности (особенно у мужчин) наличия коморбидного депрессивного расстройства, проявлений агрессивности при актуальном синдроме зависимости от алкоголя.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Бохан НА, Рощина ОВ, Счастный ЕД, Симуткин ГГ, Иванова СА. Коморбидность аффективных расстройств и алкогольной зависимости. Томск: ООО «Интегральный переплет», 2021:143.

2. Bokhan NA, Roshchina OV, Schastnyy ED, Simutkin GG, Ivanova SA. Komorbidnost' affektivnykh rasstroystv i alkogol'noy zavisimosti. Tomsk: 000 "Integral'nyy pereplet", 2021:143. (In Russ.).
3. McHugh RK, Weiss RD. Alcohol Use Disorder and Depressive Disorders. *Alcohol Res.* 2019;40(1):arcr.v40.1.01. doi: 10.35946/arcr.v40.1.01. PMID: 31649834; PMCID: PMC6799954.
4. Hunt GE, Malhi GS, Lai HMX, Cleary M. Prevalence of comorbid substance use in major depressive disorder in community and clinical settings, 1990–2019: Systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2020;266:288–304. doi: 10.1016/j.jad.2020.01.141. PMID: 32056890.
5. Berrada H, Chebli H, Azraf F, El Omari F. Depressive disorder comorbid with problematic alcohol use. *Eur Psychiatry.* 2023;66(Suppl 1):S661–662. doi: 10.1192/j.eurpsy.2023.1374. PMCID: PMC10660959.
6. Grant BF, Stinson FS, Dawson DA, Chou SP, Du-four MC, Compton W, Pickering RP, Kaplan K. Prevalence and co-occurrence of substance use disorders and independent mood and anxiety disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry.* 2004;61(8):807–816. doi: 10.1001/archpsyc.61.8.807. PMID: 15289279.
7. Lai HM, Cleary M, Sitharthan T, Hunt GE. Prevalence of comorbid substance use, anxiety and mood disorders in epidemiological surveys, 1990–2014: A systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend.* 2015;154:1–13. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2015.05.031. PMID: 26072219.
8. Onaemo VN, Fawehinmi TO, D'Arcy C. Risk of suicide ideation in comorbid substance use disorder and major depression. *PLoS One.* 2022;17(12):e0265287. doi: 10.1371/journal.pone.0265287. PMID: 36477246; PMCID: PMC9728854.
9. Onaemo VN, Chireh B, Fawehinmi TO, D'Arcy C. Comorbid substance use disorder, major depression, and associated disability in a nationally representative sample. *J Affect Disord.* 2024;348:8–16. doi: 10.1016/j.jad.2023.12.016. PMID: 38070745.
10. Schouten MJE, Ten Have M, Tuithof M, de Graaf R, Dekker JJM, Goudriaan AE, Blankers M. Alcohol use as a predictor of the course of major depressive disorder: a prospective population-based study. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2023;32:e14. doi: 10.1017/S2045796023000070.
11. Симуткин ГГ. Атаки гнева и «гневные расстройства»: клиническая релевантность, проблема классификации, коморбидности и терапии (обзор литературы). *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева.* 2018;3:10–21. doi: 10.31363/2313-7053-2018-3-10-21
12. Simutkin GG. Ataki gneva i "gnevnye rasstroistva": klinicheskaya relevantnost', problema klasifikatsii, komorbidnosti i terapii (obzor literatury). *V.M. Bekhterev review of psychiatry and*

- medical psychology. 2018;3:10–21. (In Russ.). doi: 10.31363/2313-7053-2018-3-10-21
11. Dutton DG, Karakanta C. Depression as a risk marker for aggression: A critical review. *Aggression and Violent Behavior. A review journal*. 2013;18(2):310–319. doi: 10.1016/j.avb.2012.12.002
 12. Barr P, Neale Z, Chatzinakos C, Schulman J, Mullins N, Zhang J, Chorlian D, Kamarajan C, Kinreich S, Pandey A, Pandey G, de Viteri SS, Acion L, Bauer L, Bucholz K, Chan G, Dick D, Edenberg H, Foroud T, Goate A, Hesselbrock V, Johnson E, Kramer J, Lai D, Plawecki M, Salvatore J, Wetherill L, Agrawal A, Porjesz B, Meyers J. Clinical, genomic, and neurophysiological correlates of lifetime suicide attempts among individuals with alcohol dependence. *Res Sq* [Preprint]. 2024 Feb 9;rs.3.rs-3894892. doi: 10.21203/rs.3.rs-3894892/v1. PMID: 38405959; PMCID: PMC10889049.
 13. Li J, Wang R, He J, Wang L, Li L. Comparison of the effect of hostility on the level of depression of drug addicts and non-addicts and the mediating role of sense of life meaning between them. *BMC Psychiatry*. 2023;23(1):350. doi: 10.1186/s12888-023-04856-z. PMID: 37210486; PMCID: PMC10200053.
 14. Calarco CA, Lobo MK. Depression and substance use disorders: Clinical comorbidity and shared neurobiology. *Int Rev Neurobiol*. 2021;157:245–309. doi: 10.1016/bs.irn.2020.09.004. PMID: 33648671.
 15. Рощина ОВ, Симуткин ГГ, Бохан НА. Клинико-динамические особенности алкогольной зависимости и аффективных расстройств с учетом хронологии формирования их коморбидности. *Психиатрия*. 2021;19(3):50–57. doi: 10.30629/2618-6667-2021-19-3-50-57
Roshchina OV, Simutkin GG, Bokhan NA. Clinical-Dynamical Features of Alcohol Use Disorder and Mood Disorders Considering the Chronology of Their Comorbidity Formation. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2021;19(3):50–57. (In Russ.). doi: 10.30629/2618-6667-2021-19-3-50-57
 16. Saha S, Lim CC, Degenhardt L, Cannon DL, Bremner M, Prentis F, Lawrence Z, Heffernan E, Meurk C, Reilly J, McGrath JJ. Comorbidity between mood and substance-related disorders: A systematic review and meta-analysis. *Aust N Z J Psychiatry*. 2022;56(7):757–770. doi: 10.1177/00048674211054740. PMID: 34708662.
 17. Hanna EZ, Grant BF. Gender differences in DSM-IV alcohol use disorders and major depression as distributed in the general population: clinical implications. *Compr Psychiatry*. 1997;38(4):202–212. doi: 10.1016/s0010-440x(97)90028-6. PMID: 9202877.
 18. Keiley MK, Keller PS, El-Sheikh M. Effects of physical and verbal aggression, depression, and anxiety on drinking behavior of married partners: a prospective and retrospective longitudinal examination. *Aggress Behav*. 2009;35(4):296–312. doi: 10.1002/ab.20310. PMID: 19434727; PMCID: PMC4096005.
 19. Sontate KV, Rahim Kamaluddin M, Naina Mohamed I, Mohamed RMP, Shaikh MF, Kamal H, Kumar J. Alcohol, Aggression, and Violence: From Public Health to Neuroscience. *Front Psychol*. 2021;12:699726. doi: 10.3389/fpsyg.2021.699726. PMID: 35002823; PMCID: PMC8729263.
 20. Zihlerl S, Cebasek Travnik Z, Kores Plesnicar B, Tomori M, Zalar B. Trait aggression and hostility in recovered alcoholics. *Eur Addict Res*. 2007;13(2):89–93. doi: 10.1159/000097938. PMID: 17356280.
 21. Абрамова АА, Кузнецова СО, Ениколопов СН., Разумова АВ. Специфика проявлений агрессивности у больных с депрессией разной нозологической принадлежности, степени тяжести и длительности. *Вестник Московского университета. Серия 14: Психология*. 2014;(2):75–89.
Abramova AA, Kuznetsova SO, Yenikolopov SN, Razumova AV. Specificity of the manifestations of aggression in patients with depression different nosology, severity and duration. *Lomonosov Psychology Journal = Vestnik Moskovskogo Universiteta. Seriya 14: Psihologija. (Online)*. 2014;(2):75–89. (In Russ.).
 22. Вертоградова ОП, Ваксман АВ. Агрессия и депрессия. Аффективные расстройства. Междисциплинарный подход. СПб.: Издательство Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им В.М. Бехтерева, 2009:107–115.
Vertogradova OP, Vaksman AV. Aggressiya i depressiya. Affektivnyye rasstroystva. Mezhdistsiplinarnyy podkhod. Spb.: izdatel'stvo Sankt-Peterburgskogo nauchno-issledovatel'skogo psikhonevrologicheskogo instituta im V.M. Bekhtereva, 2009:107–115. (In Russ.).

Сведения об авторах

Герман Геннадьевич Симуткин, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, отделение аффективных состояний, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Научно-исследовательский институт психического здоровья, Томск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9813-3789>

ggsimutkin@gmail.com

Ольга Вячеславовна Рощина, кандидат медицинских наук, научный сотрудник, отделение аффективных состояний, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Научно-исследовательский институт психического здоровья, Томск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2246-7045>

roshchinaov@vtomske.ru

Николай Александрович Бохан, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ; заведующий кафедрой, кафедра 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

Светлана Николаевна Васильева, кандидат медицинских наук, научный сотрудник, отделение аффективных состояний, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт психического здоровья», Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0939-0856>

vasilievasn@yandex.ru

Наталья Сергеевна Смирнова, медицинский психолог, консультативно-диагностическое отделение, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт психического здоровья», Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1213-4412>

smirnova-ns@yandex.ru

Information about the authors

German G. Simutkin, Dr. 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

Olga V. Roshchina, Cand. Sci. (Med.), Researcher, 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@vtomske.ru

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

bna909@gmail.com

Svetlana N. Vasilieva, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Affective States Department, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0939-0856>

vasilievasn@yandex.ru

Natalia S. Smirnova, Medical Psychologist, Consultative and Diagnostic Department, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1213-4412>

smirnova-ns@yandex.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interests.

Дата поступления 14.05.2024 Received 14.05.2024	Дата рецензирования 02.11.2024 Revised 02.11.2024	Дата принятия к публикации 03.11.2024 Accepted for publication 03.11.2024
--	--	--

Вариация содержания трех tandemных повторов в ДНК лейкоцитов крови детей с психическими нарушениями как потенциальный маркер дифференциальной диагностики шизофрении и расстройств аутистического спектра

Е.С. Ершова¹, Ю.М. Чудакова¹, Н.Н. Вейко¹, А.В. Мартынов¹, С.Э. Костюк¹, С.В. Костюк¹, С.Г. Никитина², Е.Е. Балакирева²

¹ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», Москва, Россия

² ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Светлана Викторовна Костюк, svet-vk@yandex.ru

Резюме

Актуальность: проблемным вопросом детской психиатрии является дифференциальная диагностика шизофрении, начавшейся в детском возрасте, и расстройств аутистического спектра (РАС). Ранее авторами было показано, что геномы детей с шизофренией, как и геномы взрослых пациентов с шизофренией, содержат больше копий рибосомных генов, чем геномы детей с РАС. У взрослых пациентов с шизофренией также снижено содержание сателлита III (1q12) и короче средняя длина теломера в лейкоцитах крови. **Цель работы:** анализ содержания трех повторов генома (рибосомного, сателлита III и теломерного) в образцах ДНК лейкоцитов крови детей с эндогенными психическими нарушениями с целью поиска генетического маркера, позволяющего проводить дифференциальную диагностику между шизофренией и РАС. **Пациенты, группы контроля, методы исследования:** изучены две выборки пациентов общим количеством 136 человек с диагнозами F84.x и F20.8 по МКБ-10. Группу контроля составили 93 ребенка и 78 взрослых без признаков психических расстройств. Выделение ДНК проводили методом экстракции органическими растворителями. Содержание трех повторов в ДНК определяли методом нерадиоактивной количественной гибридизации. Данные анализировали с использованием пакета «StatPlus2007 Professional software», «MedCalc», Excel Microsoft Office, «StatGraph». **Результаты:** образцы ДНК детей с шизофренией содержат больше рибосомных генов и меньше сателлита III, чем ДНК детей с РАС и здоровых детей ($p < 0,001$, U-тест). Кровь пациентов с РАС и шизофренией содержит меньше теломерного повтора, чем кровь здоровых доноров ($p < 10^{-10}$). Показатель K_{sh} , равный отношению $R^2/(S-T)$, который учитывает повышенное содержание рибосомного повтора и сниженное содержание сателлита и теломерного повтора в ДНК детей с шизофренией, обнаружил максимальные различия между группами пациентов детского возраста с шизофренией и РАС ($p < 10^{-11}$, U-тест; ROC-анализ: AUC = 0,88, $p < 0,001$). **Выводы:** показатель K_{sh} потенциально может быть применен в практике для подтверждения диагноза шизофрении у детей с психической патологией.

Ключевые слова: РАС, детский аутизм, детская шизофрения, рибосомные гены, сателлит III(1q12), теломера

Для цитирования: Ершова Е.С., Чудакова Ю.М., Вейко Н.Н., Мартынов А.В., Костюк С.Э., Костюк С.В., Никитина С.Г., Балакирева Е.Е. Вариация содержания трех tandemных повторов (рибосомного, сателлита III и теломерного) в ДНК лейкоцитов крови детей с психическими нарушениями как потенциальный маркер дифференциальной диагностики шизофрении и расстройств аутистического спектра. *Психиатрия*. 2024;22(6):16–26. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-6-16-26>

RESEARCH

UDC 616.89-02-085; 616-002.2

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-6-16-26>

Variation in the Content of Three Tandem Repeats (Ribosomal, Satellite III and Telomeric) in the DNA of Blood Leukocytes of Children with Mental Disorders, as a Potential Marker for the Differential Diagnosis of Childhood Schizophrenia and Autism Spectrum Disorders

E.S. Ershova¹, Yu.M. Chudakova¹, N.N. Veiko¹, A.V. Martynov¹, S.E. Kostyuk¹, S.V. Kostyuk¹, S.G. Nikitina², E.E. Balakireva²

¹ FSBSI Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia

² FSBSI Mental Health Research Centre, Moscow, Russia

Corresponding author: Svetlana V. Kostyuk, svet-vk@yandex.ru

Summary

Background: a problematic issue in child psychiatry is the differential diagnosis of early childhood schizophrenia and autism spectrum disorders (ASD). Previously, the authors showed that the genomes of children with schizophrenia, like the genomes of adult patients, contain more copies of ribosomal genes than the genomes of children with ASD. For adult patients with

schizophrenia, a decrease in the content of satellite III repeat (1q12) in blood leukocytes and a decrease in the average telomere length were also shown. **The aim of study** was an analysis of the content of three genome repeats (ribosomal, satellite III and telomeric) in DNA samples of blood leukocytes of children with endogenous mental disorders in order to search for a genetic marker that allows for differential diagnosis of early childhood schizophrenia and ASD. **Patients, Control groups and Methods:** blood samples from 136 patients with ASD (F84.0 and F84.1 according to ICD-10) and childhood-onset schizophrenia (F20.8xx3 according to ICD-10) were obtained from the Department of Child Psychiatry of the Mental Health Research Centre. DNA samples from the healthy control group (93 children and 78 adults) were taken from the collection of samples of Research Centre for Medical Genetics. The selection of patients was carried out using the clinical-psychopathological method. DNA was isolated by extraction with organic solvents. The content of three repeats in DNA was carried out using non-radioactive quantitative hybridization. Data were analyzed using the package "StatPlus2007 Professional software", "MedCalc", Excel Microsoft Office, "StatGraph". **Results:** patients DNA samples from children with schizophrenia contain more ribosomal genes and less satellite III than DNA from children with ASD and DNA from healthy children ($p < 0.001$, U test). DNA samples of patients with ASD and schizophrenia contain fewer telomeric repeats than healthy child controls ($p < 10^{-10}$). The Ksz indicator, equal to the ratio R2/(S-T), which takes into account the increased content of the ribosomal repeat and the reduced content of the satellite and telomeric repeat in the DNA of children diagnosed with childhood schizophrenia, showed the maximum differences between the group of children with schizophrenia and the group of children with ASD ($p < 10^{-11}$, U test; ROC analysis: AUC = 0.88, $p < 0.001$). **Conclusion:** the Ksz indicator can potentially be used in practice to confirm the diagnosis of schizophrenia in children with mental pathology.

Keywords: ASD, childhood autism, childhood schizophrenia, ribosomal genes, satellite III(1q12), telomere

For citation: Ershova S.V., Chudakova Yu.M., Veiko N.N., Martynov A.V., Kostyuk S.E., Kostyuk S.V., Nikitina S.G., Balakireva E.E. Variation in the Content of Three Tandem Repeats (Ribosomal, Satellite III and Telomeric) in the DNA of Blood Leukocytes of Children with Mental Disorders, as a Potential Marker for the Differential Diagnosis of Childhood Schizophrenia and Autism Spectrum Disorders. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2024;22(6):16–26. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-6-16-26>

ВВЕДЕНИЕ

Шизофрения, манифестирующая в детском возрасте, и расстройства аутистического спектра (РАС) относятся к мультифакторным заболеваниям нервной системы человека. Психическая патология возникает как следствие комбинации генетических особенностей, пре- и интранатальной патологии и негативных факторов среды. Исследование этиологии РАС и шизофрении, своевременная диагностика этих заболеваний являются важными задачами детской психиатрии. Однако вопрос дифференциальной диагностики между

двумя нозологическими формами остается нерешенным [1–4].

Ранее мы установили, что и дети, и взрослые пациенты с шизофренией отличаются от здоровых людей и пациентов с РАС большим содержанием в геноме рибосомного повтора (показатель R) [5, 6]. Геном человека содержит сотни копий рДНК, которые расположены в виде tandemных повторов на пяти парах акроцентрических хромосом (7–11). Единица повтора включает транскрибируемую область и нетранскрибируемый межгенный спейсер (рис. 1). Транскрибируемая область кодирует 47S пре-рРНК, которая далее процессируется

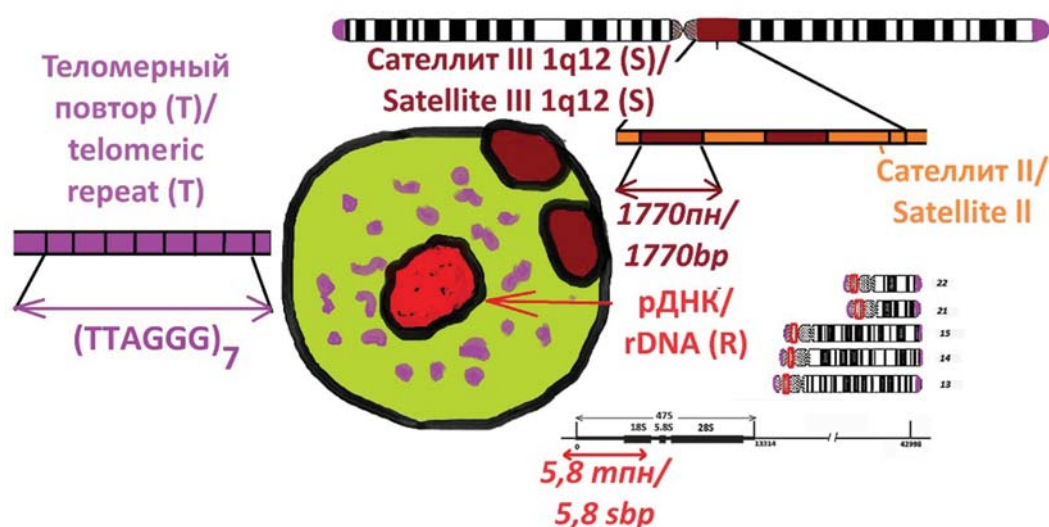


Рис. 1. Схема анализируемых tandemных повторов генома человека

Примечание: расположение повторов в интерфазном ядре схематично изображено по данным ранее опубликованной работы авторов [12]. Показаны используемые для гибридизации ДНК-зонды.

Fig. 1 Scheme of analyzed tandem repeats in the human genome

Note: the location of repeats in the interphase nucleus is schematically depicted according to previously published authors' work [12]. DNA probes used for hybridization are shown.

с образованием 18S рРНК (компонент малой субъединицы рибосомы) и 5.8S и 28S рРНК (компоненты большой субъединицы рибосомы). В интерфазном ядре повторы рДНК формируют структуру ядрышка, где происходит транскрипция рДНК и начальные этапы биогенеза рибосом [13–15].

Было также показано, что ДНК взрослых пациентов с шизофренией по сравнению с контролем содержит малое количество другого tandemного повтора — сателлита III (1q12) (показатель S) [16]. Район 1q12 включает максимальный в геноме человека фрагмент прицентромерного гетерохроматина, который состоит из длинных tandemных повторов сателлитов II и III. В отличие от рДНК содержание сателлита III в ДНК не является стабильным генетическим признаком. Количество сателлита в ДНК повышается при низком уровне стресса и снижается при увеличении интенсивности стрессорного воздействия. Этот эффект обусловлен гетерогенностью клеточных популяций по содержанию этого повтора. Снижение в популяции количества клеток с большим блоком сателлита III, которые не способны индуцировать адаптивный ответ на стресс, приводит к снижению количества повторов в выделенной ДНК [12, 17]. Рибосомный повтор r сателлит III (S) структурно связаны и взаимодействуют в интерфазном ядре в процессе клеточного цикла и ответа на стресс [7]. Размер кластера рДНК в ядре влияет на стабильность гетерохроматина. Именно дестабилизация гетерохроматина приводит к изменению содержания сателлита в клетках [8, 9, 18]. Ранее мы установили, что показатель R/S, который одновременно учитывает и увеличение содержания рДНК в геноме и снижение содержания сателлита III, позволяет повысить степень различия между пациентами, страдающими шизофренией, и здоровыми людьми [19]. Анализ содержания сателлита III в ДНК детей с психическими расстройствами ранее не проводили.

Развитие шизофрении и РАС ассоциировано со снижением содержания в ДНК еще одного tandemного повтора генома — теломерного [10, 11, 20–22]. Теломеры защищают концы хромосом от слипания или потери оснований и поддерживают стабильность клеточного цикла. В последние годы появляется все больше данных о структурно-функциональной связи теломерных и рибосомных повторов в клеточном ядре [23]. Снижение длины теломеры ассоциировано с деконденсацией и транскрипцией гетерохроматиновых участков (в том числе и участков прицентромерного гетерохроматина, куда входит сателлит III) и с развитием ряда заболеваний, вызванных старением организма человека [24–26]. Ранее мы обнаружили, что содержание в ДНК теломерного повтора (показатель T) отрицательно коррелирует с содержанием сателлита III при репликативном старении и в различных участках мозга пациента с шизофренией [10, 11].

Таким образом, три tandemных повтора (рибосомный, сателлит III и теломерный) взаимодействуют между собой в клетке, влияют на структуру хроматина,

а значит, и на профиль экспрессии генов в ядре. Роль этих повторов в функционировании клетки во многом зависит от размера кластеров повторов, т.е. от их количества в ядре.

Целью настоящего исследования был анализ содержания трех повторов генома (рибосомного, сателлита III и теломерного) в образцах ДНК лейкоцитов крови детей с психическими нарушениями, который позволил бы предложить генетический маркер для дифференциальной диагностики шизофрении и РАС.

Основная гипотеза настоящего исследования — совокупный анализ содержания трех повторов в ДНК детей с эндогенными психическими нарушениями позволит внести дополнительный вклад в дифференциальную диагностику шизофрении и РАС.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследованную выборку включены 136 детей с диагнозами РАС (F84.0x, F84.1x по МКБ-10) и шизофрении (F20.8xxb по МКБ-10) в возрасте от 5 до 12 лет (средний возраст 8,3 года), наблюдавшихся в отделе детской психиатрии ФГБНУ НЦПЗ. Выборка была разделена на две группы: пациенты с РАС ($n = 99$) и с шизофренией ($n = 37$).

Критерии включения: соответствие диагнозам F84.0x-F84.1x, F20.8xxb по МКБ-10.

Критерии не включения: наличие врожденных дефектов обмена веществ, хромосомных аномалий, прогрессирующих дегенеративных неврологических заболеваний.

В качестве контроля использованы образцы ДНК 93 детей и 78 взрослых из коллекции ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова».

Этические аспекты

Родители участников подписывали информированное согласие на отбор детей в исследование. Работа получила одобрение Локального Этического комитета ФГБНУ «НЦПЗ» (протокол № 314 от 21.10.2016), Локального Этического комитета ФГБНУ «МГНЦ» (протокол № 6/4 от 15.11.2016). Исследование проведено с соблюдением положений Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации 1964 г. по вопросам медицинской этики, пересмотренной в 1975–2013 гг.

Ethic aspects

The parents of all examined children signed the informed consent to take part in a study. The work received approval from the Local Ethics Committee of FSBSI Mental Health Research Centre (protocol No. 314 of October 21, 2016) and the Local Ethics Committee FSBSI Research Centre for Medical Genetics (protocol No. 6/4 of November 15, 2016). This study complies with the Principles of the WMA Helsinki Declaration 1964 amended 1975–2013.

Группа А (РАС)

В группу пациентов с РАС вошли обследованные с легкой и средней степенью тяжести аутизма. Возраст

пациентов варьировался от 4 до 14 лет, соотношение мальчиков и девочек 3:1. Тяжесть аутизма определяли по Шкале оценки детского аутизма (Childhood Autism Rating Scale, CARS). Среднегрупповой показатель составлял $34,2 \pm 2,1$ балла. У всех пациентов данной группы обнаруживались «осевые» симптомы РАС: нарушение коммуникации, поведенческие и двигательные стереотипии. Помимо этого, отмечались двигательные расстройства кататонического и гипердинамического характера, сопровождавшиеся двигательным возбуждением, негативизмом, импульсивностью. У 64,6% детей ($n = 64$) констатировали задержку речевого развития, у 35,3% ($n = 36$) экспрессивная речь отсутствовала.

Группа Ш (шизофрения у детей)

В группу пациентов с шизофренией, начавшейся в раннем детском возрасте, вошли дети в возрасте от 7 лет, с наличием умеренной позитивной и выраженной негативной симптоматики. Возраст пациентов варьировался от 7 до 14 лет, соотношение мальчиков и девочек 3:1. Количественная оценка психопатологических расстройств произведена по Шкале оценки позитивных и негативных синдромов (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS), согласно которой уровень позитивной симптоматики составлял в среднем $24,2 \pm 1,2$ балла, а негативной — $41,4 \pm 1,1$ балла. В клинической картине на первый план выступала галлюцинаторно-бредовая и кататоническая симптоматика с выраженным двигательным возбуждением, импульсивной агрессией, негативизмом, отрывочными идеями отношения, бреда чужих родителей, патологического фантазирования, отдельными обманами восприятия вербального и зрительного характера, а также отсутствие познавательного интереса, аутизация и быстрая истощаемость.

Группа контроля К1 включала 93 здоровых ребенка в возрасте от 3 до 14 лет, соотношение мальчиков и девочек 3:1.

Группа контроля К2

Поскольку известно, что содержание сателлита III и теломерного повтора в клетках человека нестабильно в условиях стресса и изменяется при старении, то для сравнения были использованы также образцы ДНК 78 взрослых людей в возрасте от 45 до 75 лет [27].

Образцы ДНК контрольных выборок были взяты из коллекции образцов ДНК здоровых людей (никогда не испытывавших проблем с психическим здоровьем и не имеющих родственников с психическими заболеваниями), которая была собрана в лаборатории Молекулярной биологии ФГБНУ «МГНЦ».

Для отбора пациентов использовали клинико-психопатологический и психометрический методы, а также анализ предоставленной медицинской документации. Из клеток крови обследуемых были выделены образцы клеточной ДНК. В каждом образце ДНК определили содержание трех повторов генома (рибосомного, сателлита III (1q12) и теломерного) с применением метода нерадиоактивной количественной гибридизации (NQН).

ЭТАПЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. *Выделение ДНК из лейкоцитов и определение концентрации ДНК.* Пять миллилитров крови отбирали из периферической вены в пробирку с гепарином (0,1 мл/5 мл крови). Лейкоциты отделяли по стандартной методике [28]. Для выделения ДНК использовали стандартный метод, подробно описанный ранее [6]. Метод включает лизис клеток (2% лаурил саркозилат натрия, 0,04 М ЭДТА), обработку РНКазой А (150 мкг/мл, 45 мин, 37 °C; Sigma, USA) и протеиназой К (200 мкг/мл, 24 часа, 37 °C; Promega, USA). Белки экстрагировали фенолом, фенол-хлороформом (1:1) и смесью хлороформ — изоамиловый спирт (24:1). ДНК из водного раствора осаждали (с добавлением 0,3 М ацетата натрия) двумя объемами этанола. Осадок ДНК промывали 70% этанолом и растворяли в воде. Концентрацию ДНК определяли двумя методами — измеряя спектры поглощения и затем, более точно, с применением флуоресцирующего в комплексе с ДНК красителя PicoGreen (Molecular Probes, Invitrogen, CA, USA).

2. *Определение количества повторов в образцах ДНК.* Метод нерадиоактивной количественной гибридизации (NQН) очень подробно изложен ранее [6] и использован без изменений. Этот метод позволяет количественно анализировать тандемные повторы генома, которые плохо поддаются анализу методом ПЦР и секвенирования.

ДНК-зонд для рДНК содержал EcoRI фрагмент транскрибируемой области (5836 пар нуклеотидов (п.н.), позиции от –515 до 5321 п.н.; GenBank № U13369), клонированный в плазмиду pBR322. Содержание рДНК выражали как число копий повтора на диплоидный геном (параметр R).

Зонд на сателлит III — клонированный в плазмиду EcoRI фрагмент области 1q12 длиной 1,77 тыс. п.н. (известный как pUC1.77 [29]). Доктор Н. Cook (MRC, Edinburgh, UK) любезно предоставил этот зонд. ДНК-зонды метили биотином путем ник-трансляции с использованием biotin-11-dUTP. Содержание сателлита III представляли как количество пикограмм повтора (длиной 1,77 тыс. п.н.) в 1 нанограмме ДНК (параметр S). 1 пг повтора/1 нг ДНК соответствует примерно 1600 копиям повтора на диплоидный геном.

Зонд на теломерный повтор — биотинированный по 5'-концу олигонуклеотид состава (TTAGGG)₇ — был синтезирован фирмой «Синтол» (Москва). Содержание теломерного повтора представляли как количество пикограмм повтора в 1 микрограмме ДНК (параметр T). 1 пг повтора /1 мкг ДНК соответствует средней длине теломеры 17 п.н.

3. *Статистический анализ данных.* В рамках одного опыта с применением NQН на фильтр наносили по четыре параллельные пробы одного образца ДНК. Опыт повторяли 2–3 раза. Для определения содержания повторов по результатам гибридизации использовали программу «Image 6.0» (МГНЦ). В табл. 1 приводится описательная статистика для трех параметров,

Таблица 1. Описательная статистика для показателей R, S и T в исследуемых группах**Table 1** Descriptive statistics for R, S and T indices in the analyzed groups of children with ASD (A), children with schizophrenia (Ш), childhood controls (K1) and adult controls (K2)

Параметр/Parameter	Группа/Group	Среднее $\pm$ SD/ Mean $\pm$ SD	Интервал/ Interval	Медиана/ Median	Коэффициент вариации/Coefficient of variation
Число копий рДНК (R)/Number of copies rDNA (R)	Ш	551 $\pm$ 158	303–986	514	0,31
	A	435 $\pm$ 125	223–751	440	0,29
	K1	423 $\pm$ 73	171–659	424	0,17
	K2	433 $\pm$ 109	223–711	430	0,25
Сателлит пг/нг ДНК (S)/Satellite pg/ mkg DNA (S)	Ш	14,4 $\pm$ 1,5	10,81–6,9	14,6	0,10
	A	17,4 $\pm$ 5,6	10,9–45,5	16,3	0,33
	K1	14,1 $\pm$ 1,8	11–19	14,0	0,12
	K2	22,1 $\pm$ 4,5	10–33	22,0	0,20
Теломерный повтор пг/мкг ДНК (T)/ Telomeric repeat pg/mkg DNA (T)	Ш	290 $\pm$ 65	99–375	302	0,23
	A	314 $\pm$ 53	934–51	328	0,17
	K1	374 $\pm$ 42	234–544	373	0,11
	K2	344 $\pm$ 74	210–510	330	0,22
R/S	Ш	38 $\pm$ 12	20–75	36	0,32
	A	27 $\pm$ 9	5–49	26	0,35
	K1	30 $\pm$ 6	12–47	30	0,18
R/T	Ш	1,9 $\pm$ 0,5	1,2–3,1	2,0	0,26
	A	1,4 $\pm$ 0,5	0,7–3,4	1,4	0,49
	K1	1,2 $\pm$ 0,2	0,5–2,2	1,1	0,22
(R/S)-(R/T)	Ш	72 $\pm$ 29	39–123	71	0,28
	A	38 $\pm$ 19	5–94	35	0,49
	K1	35 $\pm$ 9	12–68	34	0,26

отражающих содержание повторов в ДНК. В табл. 2 проводится сравнение групп с использованием методов непараметрической статистики Манна–Уитни (сравнение групп по содержанию повторов), Колмогорова–Смирнова (сравнение распределений образцов по содержанию повторов) и ROC-анализа. Различия считали достоверными при $p < 0,01$. Для анализа корреляций между величинами применили статистику Спирмена. Данные анализировали с использованием пакета «StatPlus2007 Professional software» (<http://www.analystsoft.com>). ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic) проводили с применением программного обеспечения фирмы MedCalc (<https://www.medcalc.org/manual/roc-curves.php>).

РЕЗУЛЬТАТЫ

На рис. 2 (A1–B1) приведены экспериментальные данные, полученные при анализе содержания трех повторов в ДНК, выделенной из лейкоцитов крови обследованных. В табл. 1 приведена описательная статистика для трех параметров. На рис. 2 (A2–B2) даны распределения для образцов ДНК в группах по содержанию повторов. В табл. 2 отражены результаты сравнения групп по значениям показателей R, S и T.

Показатель R. Число копий рДНК в исследуемой выборке ($n = 307$) варьируется от 171 копии

до 986 копий на диплоидный геном. Показатель R в группе Ш больше по сравнению с группой A ($p < 10^{-3}$) и группой контроля K1 ($p < 10^{-4}$). Группы A и K1 не различаются по количеству рДНК в геноме ($p > 0,05$). Однако распределения параметра R в группах A и K1 значительно различаются ($p < 0,01$). Для группы A наблюдается диспропорционирование образцов ДНК по значениям R. Для 40% образцов ДНК показатель меньше, чем в контроле K1, для 60% — больше (рис. 2A2).

Показатель S. Содержание сателлита III минимально в культивируемых клетках первых пассажей и в клетках крови здоровых детей [17]. Репликативное и естественное старение сопровождается увеличением в клеточных популяциях количества клеток с большим содержанием сателлита. Контроль K1 (дети) содержит меньше повтора, чем контроль K2 (взрослые) ($p < 10^{-4}$). Группа A занимает промежуточное положение между группами K1 и K2 по значениям параметра S. Содержание сателлита в ДНК группы Ш не отличается от содержания в ДНК контроля K1. Различия между группами K1, A и Ш, по-видимому, можно объяснить различным уровнем окислительного стресса.

Показатель T. Содержание теломерного повтора значительно снижено в образцах ДНК групп A и Ш по сравнению с контролем K1 ($p < 10^{-12}$). Наши данные подтверждают данные других авторов, которые описали эффект снижения показателя средней длины

теломер у детей с РАС и у взрослых пациентов с шизофренией [10, 11, 20–22]. Причиной уменьшения средней длины теломер у пациентов детского возраста является окислительный стресс, который вызывает повреждение ДНК.

На рис. 3 приводятся взаимозависимости трех показателей в трех группах одного возраста (Ш, А и К1). Обращает на себя внимание более компактное расположение точек для контрольной группы. 85% образцов ДНК попадают в диапазон значений R от 300 до 520

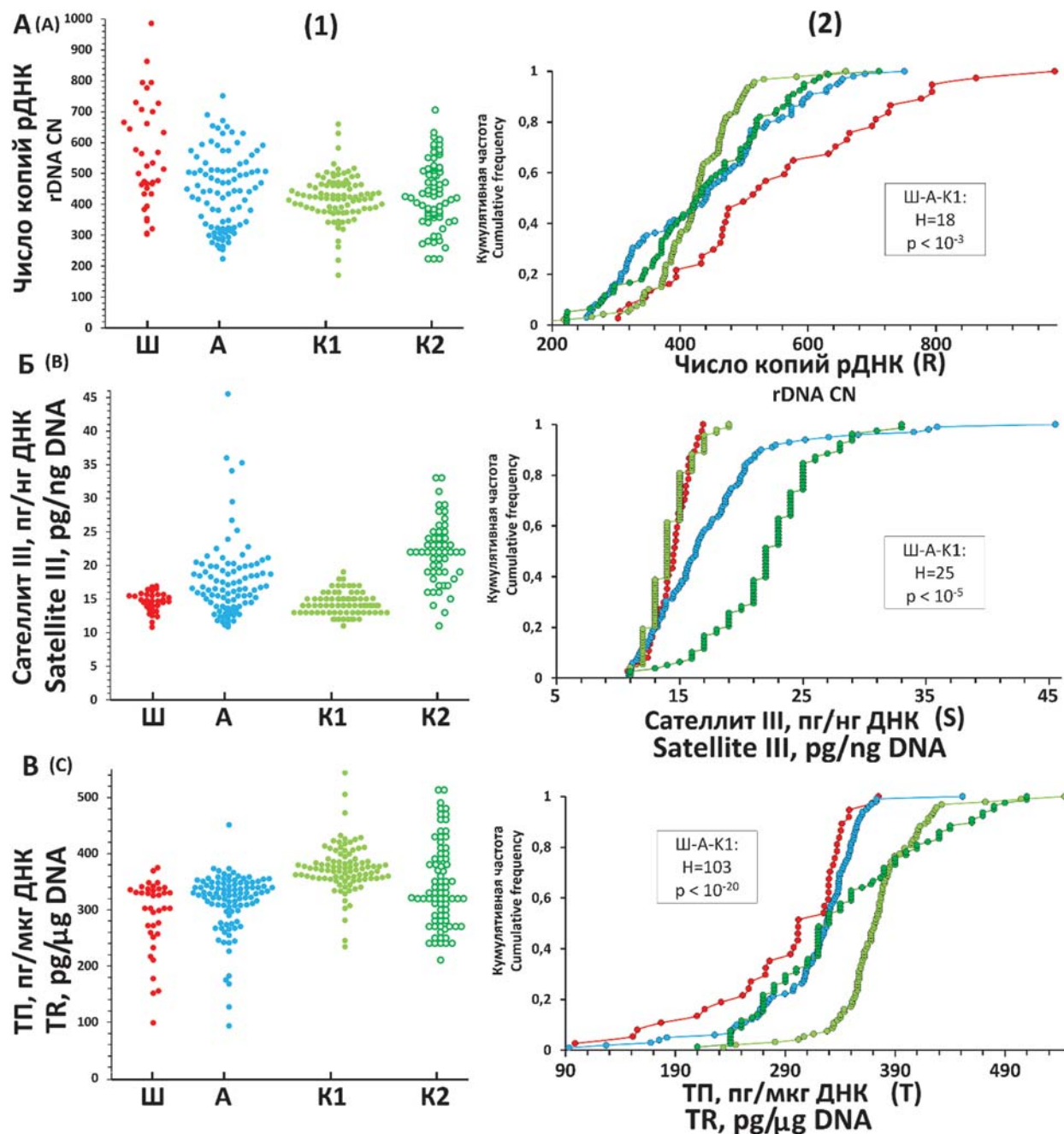


Рис. 2. Экспериментальные данные, отражающие содержание трех tandem повторов в ДНК в исследуемых группах. А (1), Б (1), В (1)

Примечания: содержание рибосомного, сателлитного и теломерного повторов в образцах ДНК групп (экспериментальные данные). А (2), Б (2), В (2) — кумулятивные распределения образцов ДНК по содержанию трех повторов. Ш — группа детей с диагнозом шизофрения; А — группа детей с диагнозом аутизм; К1 — группа условно здоровых детей; К2 — группа условно здоровых взрослых.

Fig. 2 Experimental data reflecting the content of three tandem repeats in DNA in the studied groups. А (1), В (1), С (1) *Notes:* Content of ribosomal, satellite and telomeric repeats in samples of DNA groups (experimental data). А (2), В (2), С (2) — Cumulative distributions of DNA samples by content of three repeats. Ш — group of children diagnosed with schizophrenia; А — group of children diagnosed with autism; К1 — group of healthy children; К2 — group of healthy adults.

Таблица 2. Сравнение экспериментально определенных и рассчитанных показателей, отражающих содержание трех повторов генома в анализируемых группах детей с РАС (А), детей с шизофренией (Ш), контролей детского возраста (К1) и контролей взрослого возраста (К2)
Table 2 Comparison of experimentally determined and calculated indicators reflecting the content of three genome repeats in the analyzed groups of children with ASD (A), children with schizophrenia (Ш), childhood controls (K1) and adult controls (K2)

№	Параметр/Parameter	Группы сравнения/Comparison groups		Тест Холмогорова–Смирнова/Test Kolmogorov–Smirnov		ROC-анализ/ROC-analysis		U-тест/U-test
		X1	X2	D	α	AUC	p	p
1	pДНК(R)/rDNA (R)	Ш	А	0,30	0,012	0,67	< 0,01	< 10 ⁻³
		Ш	К1	0,47	< 10 ⁻⁴	0,73	< 10 ⁻³	< 10 ⁻⁴
		А	К1	0,25	< 10 ⁻²	0,51	> 0,01	> 0,05
2	Сателлит III (S)/Satellite III (S)	Ш	А	-0,41	< 10 ⁻³	0,64	< 0,01	< 0,002
		Ш	К1	0,25	0,06	0,57	> 0,01	> 0,2
		А	К1	0,44	< 10 ⁻⁸	0,70	< 0,01	< 10 ⁻⁵
3	Теломерный повтор (T)/Telomeric repeat (T)	Ш	А	-0,24	0,07	0,62	> 0,01	0,03
		Ш	К1	-0,76	< 10 ⁻¹⁴	0,89	< 10 ⁻³	< 10 ⁻¹²
		А	К1	-0,65	< 10 ⁻¹⁸	0,87	< 10 ⁻³	< 10 ⁻²⁰
4	R/S	Ш	А	0,49	< 10 ⁻⁵	0,78	< 10 ⁻³	< 10 ⁻⁶
		Ш	К1	0,41	< 10 ⁻³	0,69	< 0,01	< 10 ⁻³
		А	К1	-0,35	< 10 ⁻⁴	0,65	< 0,01	< 10 ⁻³
5	R/T	Ш	А	0,49	< 10 ⁻⁵	0,78	< 10 ⁻³	< 10 ⁻⁶
		Ш	К1	0,80	< 10 ⁻¹⁵	0,93	< 10 ⁻³	< 10 ⁻¹³
		А	К1	0,45	< 10 ⁻⁸	0,69	< 0,01	< 10 ⁻⁵
6	(R/S)·(R/T)	Ш	А	0,65	< 10 ⁻¹⁰	0,88	< 10 ⁻³	< 10 ⁻¹¹
		Ш	К1	0,85	< 10 ⁻¹⁷	0,97	< 10 ⁻³	< 10 ⁻¹⁵
		А	К1	0,23	0,012	0,52	> 0,01	> 0,5

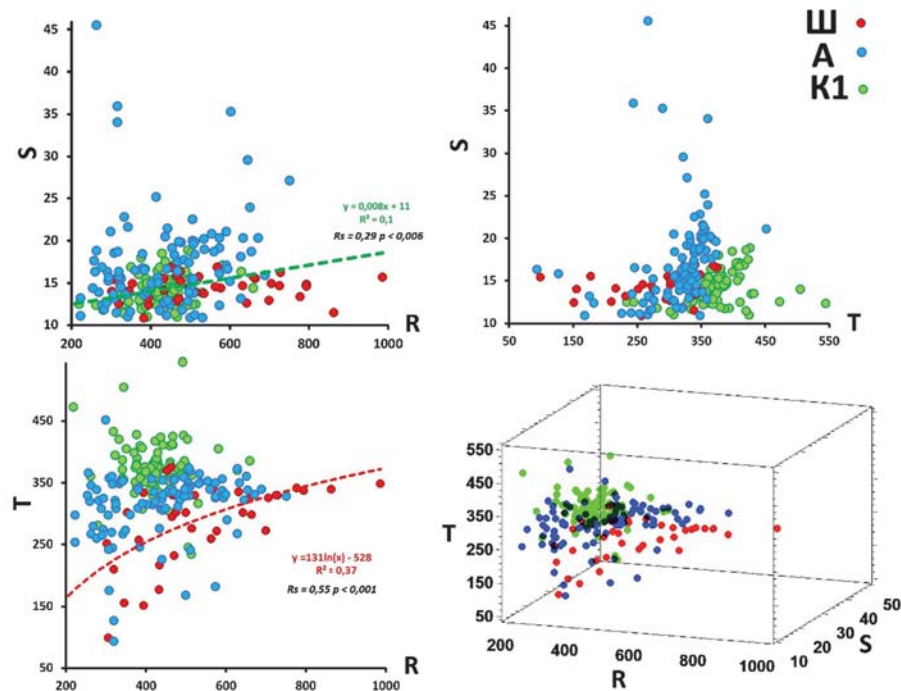


Рис. 3. Взаимозависимость содержания трех тандемных повторов в образцах ДНК человека. Ш — группа детей с диагнозом шизофрения; А — группа детей с диагнозом аутизм; К1 — группа условно здоровых детей
Fig. 3 Interdependence of the content of three tandem repeats in human DNA samples. Ш — group of children diagnosed with schizophrenia; А — group of children diagnosed with autism; К1 — group of healthy children

копий, S — от 11 до 17 пг/нг ДНК и T — от 300 до 500 пг/мкг ДНК. В этой области расположено только 21% образцов ДНК из группы Ш и 24% образцов из группы А. Для группы К1 обнаружена положительная корреляция между R и S. Чем больше в геноме рДНК, тем больше в популяции клеток с повышенным содержанием сателлита III. Аналогичные данные были получены нами ранее [19]. Большое число копий рДНК ассоциировано с более эффективным синтезом белка (большим количеством рибосом), особенно в условиях стресса. Наиболее выраженную корреляцию наблюдали в группе Ш между числом копий рДНК и содержанием теломерного повтора. Для других объектов ранее уже была описана положительная корреляция между длиной теломер и числом копий рДНК [23].

Определенные в эксперименте и рассчитанные показатели (см. табл. 1 и 2) распределяются по мере возрастания различий между группами Ш и А в ряд (в скобках — значения AUC):

T (0,62) — S(0,64) — R(0,67) — R/S, R/T(0,78) — $R^2/S \cdot T$ (0,88).

Максимальные различия между группами А и Ш демонстрирует показатель $K_{ш} = R^2/S \cdot T$. Этот показатель, равный произведению показателей $(R/S) \times (R/T)$, учитывает увеличенное число копий рДНК, уменьшенное

содержание сателлита III и более низкое содержание теломерного повтора в лейкоцитах крови группы Ш по сравнению с группой А. На рис. 4А приводят распределения этого показателя в трех группах, на рис. 4Б — зависимость показателя от экспериментально определяемых величин. В группе Ш показатель $K_{ш}$ по отдельности достоверно не коррелирует с величинами R, S и T. В группе А $K_{ш}$ положительно коррелирует с R ($R_s = 0,29, p = 0,004$) и отрицательно коррелирует с S ($R_s = -0,55, p < 0,0001$) и T ($R_s = -0,30, p = 0,003$).

Данные ROC-анализа показывают отчетливые различия (AUC = 0,88) между группами А и Ш по показателю $K_{ш}$ (рис. 4В). Наиболее оптимальное соотношение между чувствительностью (0,70) и специфичностью (0,87) достигается при пороговом значении $K_{ш} = 62$ ед. В область $K_{ш} > 62$ ед. попал только один образец группы К1 и 12 из 99 образцов группы А. Такие пациенты с РАС требуют дальнейшего наблюдения психиатра для подтверждения/изменения диагноза.

ОБСУЖДЕНИЕ

Целью работы стал поиск показателя, который позволил бы максимально различать группы детей с психическими проблемами (детской шизофренией

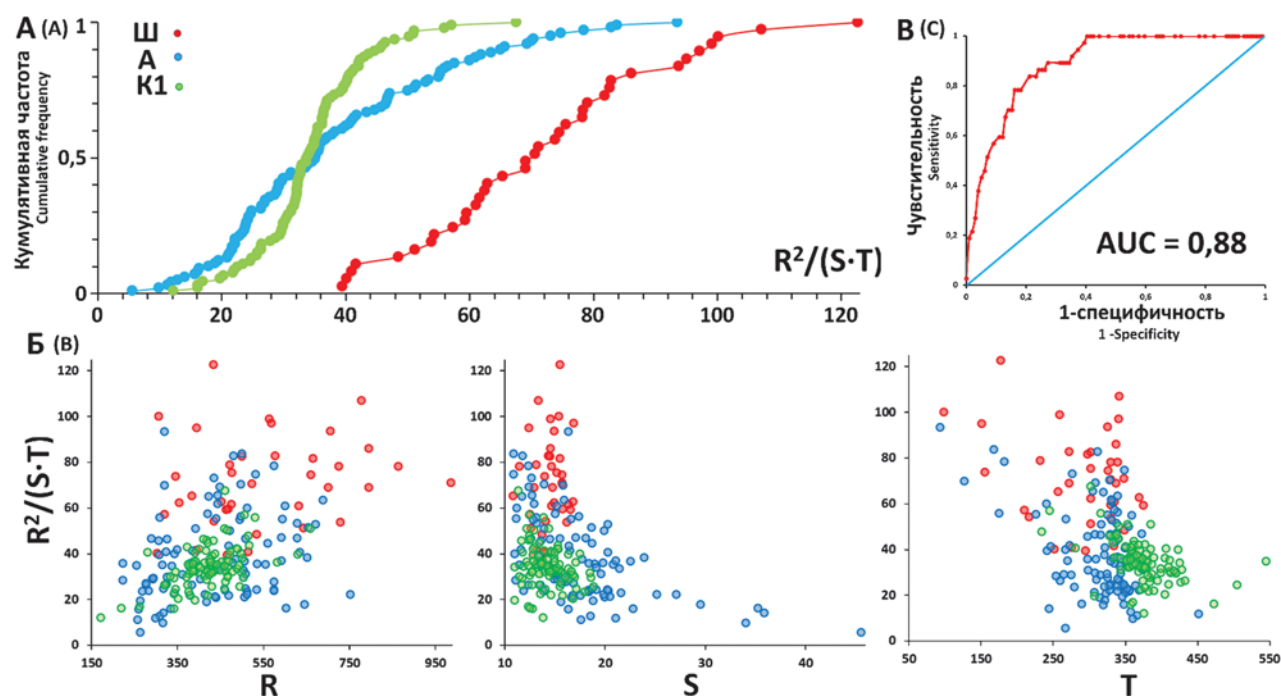


Рис. 4. Рассчитанный показатель $K_{ш} = R^2/S \cdot T$, позволяющий дифференцировать шизофрению и РАС по содержанию трех повторов генома в лейкоцитах крови детей. А. Кумулятивные распределения величины $K_{ш}$ в группах детей. Б. Зависимость величины $K_{ш}$ от значений параметров R, S и T. В. ROC-кривая, отражающая различия между группами Ш и А по значениям параметра $K_{ш}$. Ш — группа детей с диагнозом шизофрения; А — группа детей с диагнозом аутизм; К1 — группа условно здоровых детей

Fig. 4 Calculated indicator $K_{sz} = R^2/S \cdot T$, which makes it possible to differentiate childhood schizophrenia and ASD based on the content of three genome repeats in blood leukocytes. A. Cumulative distributions of K_{sz} values in groups of children. B. Dependence of the K_{sz} value on the values of the parameters R, S and T. B. ROC curve reflecting the differences between groups III and A in the values of the K_{sz} parameter. Ш — group of children diagnosed with schizophrenia; А — group of children diagnosed with autism; К1 — group of healthy children

и РАС). Наиболее вероятной причиной высоких значений показателя R в некоторых образцах ДНК детей из группы шизофрении является наличие в геноме генетической патологии, которая требует повышенного уровня синтеза белка (большого числа рибосом) для успешного эмбриогенеза [19, 27]. Ранее было показано, что в группе обследованных с шизофренией окислительный стресс и повреждения ДНК значительно выше, чем в группе детей с РАС [30]. Умеренный стресс (группа А) стимулирует накопление сателлита III по сравнению с контролем К1, более сильный стресс (группа Ш) снижает содержание повтора в ДНК, поскольку вызывает гибель клеток с большим содержанием сателлита [12]. Этот процесс является частью адаптивного ответа организма на эндогенный окислительный стресс, индуцированный заболеванием. Обобщенный результат исследования выражен в показателе $K_{ш}$, который демонстрирует увеличенное число копий рДНК, уменьшенное содержание сателлита III и более низкое содержание теломерного повтора в лейкоцитах крови группы Ш по сравнению с группой А.

Измененное количество повторов ДНК в лейкоцитах крови при психической патологии может потенциально рассматриваться в качестве одного из многих биомаркеров заболевания, а его применение в психиатрической (диагностической) практике допустимо в сочетании с другими клиническими и лабораторными показателями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показатель $K_{ш} = R^2/S \cdot T$, учитывающий содержание в ДНК лейкоцитов крови трех tandemных повторов (рибосомного, сателлита III (1q12) и теломерного), потенциально может быть применен в медицинской практике для подтверждения диагноза шизофрении или РАС у детей с эндогенной психической патологией.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Haker H, Schneebeli M, Stephan KE. Can Bayesian Theories of Autism Spectrum Disorder Help Improve Clinical Practice? *Front Psychiatry*. 2016;7:107. doi: 10.3389/fpsy.2016.00107 PMID: 27378955 PMCID: PMC4911361.
2. Fernandez A, Pasquet-Levy M, Laure G, Thümmel S, Askenazy F. Neurodevelopmental Disorders, Psychiatric Comorbidities and Associated Pathologies in Patients with Childhood-Onset Schizophrenia and Premorbid Autistic Symptoms. *Can J Psychiatry*. 2021;66(12):1042–1050. doi: 10.1177/0706743721990822 PMID: 33563032 PMCID: PMC8689449.
3. Unenge Hallerbäck M, Lugnegård T, Gillberg C. Is autism spectrum disorder common in schizophrenia? *Psychiatry Res*. 2012;7:107. doi: 10.3389/fpsy.2016.00107 PMID: 27378955 PMCID: PMC4911361.
4. Cochran DM, Dvir Y, Frazier JA. “Autism-plus” spectrum disorders: Intersection with psychosis and the schizophrenia spectrum. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2013;22(4):609–627. doi: 10.1016/j.chc.2013.04.005. PMID: 24012076.
5. Ershova ES, Veiko NN, Nikitina SG, Balakireva EE, Martynov AV, Chudakova JM, Shmarina GV, Kostyuk SE, Salimova NA, Veiko RV, Porokhovnik LN, Asanov AY, Izhevskaya VL, Kutsev SI, Simashkova NV, Kostyuk SV. Ribosomal DNA Abundance in the Patient’s Genome as a Feasible Marker in Differential Diagnostics of Autism and Childhood-Onset Schizophrenia. *J Pers Med*. 2022;12(11):1796. doi: 10.3390/jpm12111796. PMID: 36579513 PMCID: PMC9693473.
6. Chestkov IV, Jestkova EM, Ershova ES, Golimbet VE, Lezheiko TV, Kolesina NY, Porokhovnik LN, Lyapunova NA, Izhevskaya VL, Kutsev SI, Veiko NN, Kostyuk SV. Abundance of ribosomal RNA gene copies in the genomes of schizophrenia patients. *Schizophr Res*. 2018;197:305–314. doi: 10.1016/j.schres.2018.01.001. PMID: 29336872.
7. Léger I, Guillaud M, Krief B, Brugal G. Interactive computer-assisted analysis of chromosome 1 colocalization with nucleoli. *Cytometry*. 1994;16(4):313–323. doi: 10.1002/cyto.990160405. PMID: 7988293.
8. Paredes S, Maggert KA. Ribosomal DNA contributes to global chromatin regulation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106(42):17829–17834. doi: 10.1073/pnas.0906811106. PMID: 19822756 PMCID: PMC2764911.
9. Kobayashi T. A new role of the rDNA and nucleolus in the nucleus-rDNA instability maintains genome integrity. *Bioessays*. 2008;30(3):267–272. doi: 10.1002/bies.20723. PMID: 18293366.
10. Ayora M, Fraguas D, Abregú-Crespo R, Recio S, Blasco MA, Moises A, Derevyanko A, Arango C, Díaz-Caneja CM. Leukocyte telomere length in patients with schizophrenia and related disorders: a meta-analysis of case-control studies. *Mol Psychiatry*. 2022;27(7):2968–2975. doi: 10.1038/s41380-022-01541-7. PMID: 35393557.
11. Wolkowitz OM, Jeste DV, Martin AS, Lin J, Daly RE, Reuter C, Kraemer H. Leukocyte telomere length: Effects of schizophrenia, age, and gender. *J Psychiatr Res*. 2017;85:42–48. doi: 10.1016/j.jpsychires.2016.10.015. PMID: 27835738.
12. Konkova MS, Ershova ES, Savinova EA, Malinovskaya EM, Shmarina GV, Martynov AV, Veiko RV, Zakharova NV, Umriukhin P, Kostyuk GP, Izhevskaya VL, Kutsev SI, Veiko NN, Kostyuk SV. 1Q12 Loci Movement in the Interphase Nucleus Under the Action of ROS Is an Important Component of the Mechanism That Determines Copy Number Variation of Satellite III (1q12) in Health and Schizophrenia. *Front Cell Dev Biol*. 2020 Jun 5;8:386. doi: 10.3389/fcell.2020.00386. PMID: 32714923; PMCID: PMC7346584.
13. McStay B, Grummt I. The epigenetics of rRNA genes: from molecular to chromosome biology. *Annu Rev*

- Cell Dev Biol.* 2008;24:131–157. doi: 10.1146/annurev.cellbio.24.110707.175259. PMID: 18616426.
14. Moss T, Stefanovsky VY. At the center of eukaryotic life. *Cell.* 2002;109(5):545–548. doi: 10.1016/s0092-8674(02)00761-4. PMID: 12062097.
 15. Grummt I. The nucleolus — guardian of cellular homeostasis and genome integrity. *Chromosoma.* 2013;122(6):487–497. doi: 10.1007/s00412-013-0430-0. PMID: 24022641.
 16. Ershova ES, Agafonova ON, Zakharova NV, Bravve LV, Jestkova EM, Golimbet VE, Lezheiko TV, Morozova AY, Martynov AV, Veiko RV, Umriukhin PE, Kostyuk GP, Kutsev SI, Veiko NN, Kostyuk SV. Copy Number Variation of Satellite III (1q12) in Patients with Schizophrenia. *Front Genet.* 2019;22:10:1132. doi: 10.3389/fgene.2019.01132. PMID: 31850056. PMCID: PMC6902095.
 17. Ershova ES, Malinovskaya EM, Konkova MS, Veiko RV, Umriukhin PE, Martynov AV, Kutsev SI, Veiko NN, Kostyuk SV. Copy Number Variation of Human Satellite III (1q12) With Aging. *Front Genet.* 2019;10:704. doi: 10.3389/fgene.2019.00704. PMID: 31447880. PMCID: PMC6692473.
 18. Bersani F, Lee E, Kharchenko PV, Xu AW, Liu M, Xega K, MacKenzie OC, Brannigan BW, Wittner BS, Jung H, Ramaswamy S, Park PJ, Maheswaran S, Ting DT, Haber DA. Pericentromeric satellite repeat expansions through RNA-derived DNA intermediates in cancer. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2015;112(49):15148–1853. doi: 10.1073/pnas.1518008112. PMID: 26575630. PMCID: PMC4679016.
 19. Ershova ES, Malinovskaya EM, Golimbet VE, Lezheiko TV, Zakharova NV, Shmarina GV, Veiko RV, Umriukhin PE, Kostyuk GP, Kutsev SI, Izhevskaya VL, Veiko NN, Kostyuk SV. Copy number variations of satellite III (1q12) and ribosomal repeats in health and schizophrenia. *Schizophr Res.* 2020;223:199–212. doi: 10.1016/j.schres.2020.07.022. PMID: 32773342.
 20. Li Z, Tang J, Li H, Chen S, He Y, Liao Y, Wei Z, Wan G, Xiang X, Xia K, Chen X. Shorter telomere length in peripheral blood leukocytes is associated with childhood autism. *Sci Rep.* 2014;4:7073. doi: 10.1038/srep07073. PMID: 25399515; PMCID: PMC4233346.
 21. Zhang T, Sun Y, Wei J, Zhao G, Hao W, Lv Z, Chen X, Liu Y, Wei F. Shorter telomere length in children with autism spectrum disorder is associated with oxidative stress. *Front Psychiatry.* 2023;14:1209638. doi: 10.3389/fpsy.2023.1209638. PMID: 37333916; PMCID: PMC10272824.
 22. Lewis CR, Taguinod F, Jepsen WM, Cohen J, Agrawal K, Huentelman MJ, Smith CJ, Ringenbach SDR, Braden BB. Telomere Length and Autism Spectrum Disorder within the Family: Relationships with Cognition and Sensory Symptoms. *Autism Res.* 2020;13(7):1094–1101. doi: 10.1002/aur.2307. PMID: 32323911.
 23. Valeeva LR, Abdulkina LR, Agabekian IA, Shakirov EV. Telomere biology and ribosome biogenesis: structural and functional interconnections. *Biochem Cell Biol.* 2023;101(5):394–409. doi: 10.1139/bcb-2022-0383.
 24. Ye Q, Apsley AT, Etzel L, Hastings WJ, Kozlosky JT, Walker C, Wolf SE, Shalev I. Telomere length and chronological age across the human lifespan: A systematic review and meta-analysis of 414 study samples including 743,019 individuals. *Ageing Res Rev.* 2023;90:102031. doi: 10.1016/j.arr.2023.102031. PMID: 37567392. PMCID: PMC10529491.
 25. Rizvi S, Raza ST, Mahdi F. Telomere length variations in aging and age-related diseases. *Curr Aging Sci.* 2014;7(3):161–167. doi: 10.2174/1874609808666150122153151. PMID: 25612739.
 26. D’Mello MJ, Ross SA, Briel M, Anand SS, Gerstein H, Paré G. Association between shortened leukocyte telomere length and cardiometabolic outcomes: systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Genet.* 2015;8(1):82–90. doi: 10.1161/CIRCGENET-ICS.113.000485 PMID: 25406241.
 27. Veiko NN, Ershova ES, Veiko RV, Umriukhin PE, Kurmyshev MV, Kostyuk GP, Kutsev SI, Kostyuk SV. Mild cognitive impairment is associated with low copy number of ribosomal genes in the genomes of elderly people. *Front Genet.* 2022;13:967448. doi: 10.3389/fgene.2022.967448. PMID: 36199570. PMCID: PMC9527325.
 28. Böyum A. Separation of leukocytes from blood and bone marrow. Introduction. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 1968;97:7. PMID: 5707208.
 29. Cooke HJ, Hindley J. Cloning of human satellite III DNA: different components are on different chromosomes. *Nucleic Acids Res.* 1979;6(10):3177–3197. doi: 10.1093/nar/6.10.3177. PMID: 573470 PMCID: PMC327928.
 30. Никитина СГ, Ершова ЕС, Чудакова ЮМ, Шмарина ГВ, Вейко НН, Мартынов АВ, Костюк СЭ, Модестов АА, Рожнова ТМ, Ижевская ВЛ, Костюк СВ, Симашкова НВ. Окислительные повреждения ДНК клеток периферической крови и внеклеточной ДНК плазмы крови как показатель тяжести окислительного стресса при расстройствах аутистического спектра и шизофрении у детей. *Психиатрия.* 2021;19(4):15–25. doi: 10.30629/2618-6667-2021-19-4-15-25
 - Nikitina SG, Ershova ES, Chudakova JM, Shmarina GV, Veiko NN, Martynov AV, Kostuk SE, Modestov AA, Rozhnova TM, Izhevskaya VL, Kostuk SV, Simashkova NV. Oxidative DNA Damage of Peripheral Blood Cells and Blood Plasma Cell-Free DNA as an Indicator of the Oxidative Stress Level in Children with Autism Spectrum Disorders and Schizophrenia. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya).* 2021;19(4):15–25. (In Russ.). doi: 10.30629/2618-6667-2021-19-4-15-25

Сведения об авторах

Елизавета Сергеевна Ершова, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория молекулярной биологии, ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1206-5832>

es-ershova@rambler.ru

Юлия Михайловна Чудакова, кандидат биологических наук, научный сотрудник, лаборатория молекулярной биологии, ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0299-426X>

julia.chudakova@yandex.ru

Наталья Николаевна Вейко, доктор биологических наук, доцент, главный научный сотрудник, лаборатория молекулярной биологии, ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1847-0548>

satelit32006@yandex.ru

Андрей Владимирович Мартынов, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, лаборатория молекулярной биологии, ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6697-8306>

avlamar@mail.ru

Светлана Эдмундовна Костюк, лаборант-исследователь, лаборатория молекулярной биологии, ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3659-3608>

lanak28@gmail.com

Светлана Викторовна Костюк, доктор биологических наук, доцент, заведующая лабораторией, лаборатория молекулярной биологии, ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6336-9900>

svet-vk@yandex.ru

Светлана Геннадьевна Никитина, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, отдел детской психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7775-1692>

nikitina.svt@mail.ru

Елена Евгеньевна Балакирева, кандидат медицинских наук, заведующая отделом, ведущий научный сотрудник, отдел детской психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3919-7045>

balakirevalena@yandex.ru

Information about the authors

Elizaveta S. Ershova, Cand. Sci. (Biol.), Leading researcher, Molecular biology laboratory, FSBSI Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia, <https://orcid.org/000-0003-1206-5832>

es-ershova@rambler.ru

Yulia M. Chudakova, Cand. Sci. (Biol.), Researcher, Molecular biology laboratory, FSBSI Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0299-426X>

julia.chudakova@yandex.ru

Natalya N. Veiko, Dr. Sci. (Biol.), Docent, Chief researcher, Molecular biology laboratory, FSBSI Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1847-0548>

satelit32006@yandex.ru

Andrey V. Martynov, Cand. Sci. (Biol.), Senior researcher, Molecular biology laboratory, FSBSI Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6697-8306>

avlamar@mail.ru

Svetlana E. Kostyuk, Laboratory researcher, Molecular biology laboratory, FSBSI Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3659-3608>

lanak28@gmail.com

Svetlana V. Kostyuk, Dr. Sci. (Biol.), Docent, Head of laboratory, Molecular biology laboratory, FSBSI Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6336-9900>

Svetlana G. Nikitina, Cand. Sci. (Med.), Senior researcher, Department of Child Psychiatry, FSBSI Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7775-1692>

nikitina.svt@mail.ru

Elena E. Balakireva, Cand. Sci. (Med.), Leading researcher, Head of department, Department of Child Psychiatry, FSBSI Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3919-7045>

balakirevalena@yandex.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

There is no conflict of interests.

Дата поступления 15.06.2024
Received 15.06.2024

Дата рецензирования 09.08.2024
Revised 09.08.2024

Дата принятия к публикации 24.09.2024
Accepted for publication 24.09.2024

Динамика спектрально-когерентных параметров ЭЭГ в процессе терапии эндогенной депрессии у пациенток молодого возраста

Е.В. Изнак, Е.В. Дамянович, А.Ф. Береснева, Т.И. Шишковская, И.В. Олейчик, А.Ф. Изнак
ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Андрей Федорович Изнак, iznak@inbox.ru

Резюме

Обоснование: необходимость исследования и уточнения нейробиологических основ депрессии обусловлена широким распространением и тяжелым социально-экономическим бременем этого заболевания. С целью профилактики рецидивов лечение депрессии рекомендуется продолжать в течение длительного времени после купирования основной депрессивной симптоматики. Изучение нейробиологических механизмов депрессий доказало диагностическую и прогностическую значимость ЭЭГ-характеристик. Однако отсроченные изменения ЭЭГ почти не исследованы. **Цель исследования:** анализ динамики спектрально-когерентных параметров ЭЭГ в процессе длительной терапии эндогенной депрессии у пациенток молодого возраста. **Пациенты и методы:** в исследование были включены 20 пациенток в возрасте 16–25 лет, поступивших в клинику НЦПЗ с диагнозом депрессивного расстройства. Психическое состояние участников исследования оценивали с применением шкалы оценки депрессии (Hamilton Depression Rating Scale, HDRS-17) и шкалы субъективной оценки повседневного функционирования (Global Assessment of Functioning Scale, GAF). Всех пациенток обследовали нейрофизиологическим методом (многоканальная фоновая ЭЭГ) с последующим анализом абсолютной спектральной мощности (СпМ) и когерентности ЭЭГ. ЭЭГ-исследование проводили трижды: при поступлении до начала курса терапии (визит 1), при выписке на этапе становления ремиссии (визит 2) и спустя год после выписки в условиях постоянной поддерживающей терапии (визит 3). **Методы:** клинико-психопатологический, психометрический, нейрофизиологический, статистический. **Результаты:** после курса купирующей терапии (на визите 2) происходило выраженное ($p < 0,01$) ослабление депрессивной симптоматики с дальнейшим улучшением клинического состояния (оценка по шкале HDRS-17) и социального функционирования (оценка по шкале GAF) через год (на визите 3). Клиническая динамика депрессии ассоциировалась с замедлением ЭЭГ в виде генерализованного повышения СпМ тета-дельта-активности, статистически значимого ($p < 0,05$) в лобно-центральных отведениях, и значимого ($p < 0,05$) снижения СпМ альфа2 и альфа3 компонентов альфа-ритма в затылочных зонах. Такая же картина ЭЭГ, включая значимое повышение показателя СпМ тета2-поддиапазона в центрально-теменно-затылочных отведениях, сохранялась и через год (на визите 3). **Заключение:** отмеченные изменения ЭЭГ отражают сложную перестройку активности головного мозга в более адекватный для этих больных режим, обеспечивающий подавление депрессивной симптоматики и восстановление социального функционирования больных.

Ключевые слова: депрессия, молодой возраст, терапевтическая динамика, количественная ЭЭГ, спектральная мощность ЭЭГ, когерентность ЭЭГ

Для цитирования: Изнак Е.В., Дамянович Е.В., Береснева А.Ф., Шишковская Т.И., Олейчик И.В., Изнак А.Ф. Динамика спектрально-когерентных параметров ЭЭГ в процессе терапии эндогенной депрессии у пациенток молодого возраста. *Психиатрия*. 2024;22(6):27–33. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-6-27-33>

RESEARCH

UDC 616.895.4 + 612.822.3

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-6-27-33>

Dynamics of Spectral-Coherent EEG Parameters in the Process of Therapy of Endogenous Depression in Young Female Patients

E.V. Iznak, E.V. Damyanovich, A.F. Beresneva, T.I. Shishkovskaya, I.V. Oleichik, A.F. Iznak
FSBSI Mental Health Research Centre, Moscow, Russia

Corresponding author: Andrey F. Iznak, iznak@inbox.ru

Summary

Background: the need to study and clarify the neurobiological basis of depression is due to the widespread prevalence and heavy socioeconomic burden of this disease. In order to prevent relapses, it is recommended to continue treatment for depression for a long time after the relief of the main depressive symptoms. The study of neurobiological pathways of depression showed

a significance of EEG parameters for diagnosis and prognosis. However, delayed EEG changes have been almost completely unstudied. **The aim of the study** was to analyze the dynamics of spectral-coherent EEG parameters during long-term therapy for endogenous depression in young female patients. **Patients and Methods:** The study included 20 female patients aged 16–25 years who underwent quantitative clinical (using the HDRS-17 and GAF scales) and neurophysiological (multichannel resting EEG with subsequent analysis of absolute spectral power (SP) and EEG coherence). Examination underwent three times: upon admission to hospital for treatment before the start of the course of therapy (at visit 1), upon discharge from the hospital at the stage of establishing remission (at visit 2) and one year after discharge from the hospital on maintenance therapy (at visit 3). **Methods:** clinical-psychopathological, psychometric, neurophysiological, statistical. **Results:** after the course of stopping therapy (at visit 2), there was a significant ($p < 0.01$) reduction in depressive symptoms with further improvement in the clinical condition (according to the HDRS-17 scale) and social functioning (according to the GAF scale) a year later (at visit 3). This was associated with an EEG slowdown in the form of a generalized increase in the SP of theta-delta activity, which was significant ($p < 0.05$) in the frontal-central leads, and a significant ($p < 0.05$) decrease in the alpha2 and alpha3 components of the alpha rhythm in the occipital zones. The same EEG pattern, including a significantly increased SP of theta2 sub-band in the central-parietal-occipital leads, persists a year later (at visit 3). **Conclusion:** the observed EEG changes are assessed as a reflection of a complex restructuring of brain activity into a mode more adequate for these patients, ensuring the suppression of depressive symptoms and restoration of the social functioning of patients.

Keywords: depression, youth, treatment dynamics, quantitative EEG, EEG spectral power, EEG coherence

For citation: Iznak E.V., Damyanovich E.V., Beresneva A.F., Shishkovskaya T.I., Oleichik I.V., Iznak A.F. Dynamics of Spectral-Coherent EEG Parameters in the Process of Therapy of Endogenous Depression in Young Female Patients. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2024;22(6):27–33. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-6-27-33>

ВВЕДЕНИЕ

Необходимость исследования и уточнения нейро-биологических основ депрессии обусловлена широким распространением и тяжелым социально-экономическим бременем этого заболевания, а также проблемами подбора эффективной лекарственной терапии [1].

Несмотря на огромный объем информации о нейро-физиологических коррелятах клинических проявлений депрессивных расстройств, динамика изменений функционального состояния коры головного мозга с течением заболевания остается малоизученной. Основное внимание исследователей уделяется выявлению особенностей параметров ЭЭГ разных типов депрессивных расстройств до начала лечения с целью их дифференциальной диагностики [2], а также поиску ЭЭГ-предикторов эффективности терапии [3, 4]. Хотя с целью профилактики рецидивов заболевания рекомендуется продолжение лечения депрессии в течение длительного времени (до 6–24 месяцев) после купирования основной депрессивной симптоматики [5], отсроченные изменения ЭЭГ и их ассоциации с клинической эффективностью терапии почти не исследованы.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью настоящей работы был анализ динамики спектрально-когерентных параметров ЭЭГ в процессе длительной терапии эндогенной депрессии у пациентов молодого возраста и установление значимости этих изменений для оценки результатов лечения.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено в лаборатории нейрофизиологии в сотрудничестве с отделом по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (ФГБНУ НЦПЗ).

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 ФГБНУ НЦПЗ (Протокол № 757 от 24 апреля 2021 г.).

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 FSBSI Mental Health Research Centre (protocol # 757 from 24 April 2021). This study complies with the Principles of the WMA Helsinki Declaration 1964 amended 1975–2013.

Пациенты: в выборку вошли пациентки, находившиеся на стационарном лечении в клинике ФГБНУ НЦПЗ.

Критерии включения: женский пол; возраст от 16 до 25 лет; диагноз при госпитализации — эндогенное депрессивное расстройство без психотических симптомов (F31.3–4 и F32.1–2 по МКБ-10); подписание пациентками информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии не включения: возраст моложе 16 и старше 25 лет; признаки органического заболевания ЦНС или хронических соматических заболеваний в стадии декомпенсации.

На основании этих критериев в исследование были включены 20 пациенток в возрасте 16–25 лет (средний возраст $20,8 \pm 3,5$ года). Все включенные в исследование пациентки прошли комплексное клинико-нейрофизиологическое обследование трижды: при поступлении на лечение в клинику НЦПЗ до начала курса терапии (визит 1), при выписке на этапе становления ремиссии (визит 2) и спустя год после выписки на фоне поддерживающей терапии (визит 3).

В исследовании использовали клинико-психопатологический, психометрический, нейрофизиологический и статистический методы.

Клиническая оценка состояния пациентов: количественная оценка депрессивного состояния больных на трех визитах осуществлялась с помощью шкалы Гамильтона для депрессии (Hamilton Depression Rating Scale, HDRS-17). На визитах 2 и 3 уровень социального функционирования оценивали по шкале глобального функционирования (Global Assessment of Functioning Scale, GAF).

Нейрофизиологическое исследование: у всех пациенток регистрировали многоканальную фоновую ЭЭГ в состоянии спокойного бодрствования с закрытыми глазами с последующим анализом абсолютной спектральной мощности (СпМ) и когерентности ЭЭГ (в частности, числа «высококогерентных» функциональных связей [6, 7]) в узких частотных поддиапазонах. Детали регистрации и анализа ЭЭГ подробно описаны в наших предыдущих публикациях [7, 8].

Статистический анализ полученных клинических и нейрофизиологических данных проводился с использованием пакета программ «STATISTICA для Windows, v.12». Для сравнения клинических показателей, значений СпМ ЭЭГ и числа «высококогерентных» функциональных связей на трех визитах использовался критерий Уилкоксона для связанных выборок.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Динамика клинических показателей

При поступлении в стационар до начала курса терапии (на визите 1) средняя по группе сумма баллов шкалы HDRS-17 составляла $24,2 \pm 4,6$ балла. При выписке на этапе становления ремиссии (визит 2) этот показатель был равен $7,3 \pm 3,9$ балла, а через год после выписки из стационара (визит 3) — $6,6 \pm 3,4$ балла. Таким образом, клиническое состояние пациенток после курса терапии (визит 2) достоверно ($p < 0,01$) улучшилось, по значениям HDRS-17 приближаясь к верхней границе нормы. Судя по средним значениям суммы баллов шкалы HDRS-17, улучшение клинического состояния продолжилось и через год, хотя различия количественных оценок по шкале HDRS-17 между визитами 2 и 3 и не достигли уровня статистической достоверности ($p > 0,05$).

Через год после выписки достоверно улучшилось социальное функционирование больных: усредненные по группе количественные оценки по шкале GAF на визите 2 составили $31,6 \pm 13,9$ балла, а на визите 3 — $67,1 \pm 19,4$ балла ($p < 0,05$).

Динамика спектрально-когерентных параметров ЭЭГ

До начала курса терапии (на визите 1) для ЭЭГ исследованных пациенток было обнаружено широкое распространение (вплоть до генерализации) альфа-ритма, преимущественно среднечастотного альфа2-поддиапазона (9–11 Гц), с фокусом в теменно-затылочных зонах, что часто характерно для ЭЭГ при депрессивных состояниях [9, 10]. Высокочастотный альфа3-поддиапазон (11–13 Гц) был отчетливо

выражен в теменно-затылочных отведениях, а низкочастотный альфа1-поддиапазон (8–9 Гц) в этих областях был представлен очень слабо. Так же широко были распространены тета1- (4–6 Гц) и тета2-поддиапазоны (6–8 Гц) тета-ритма. Дельта-ритм (2–4 Гц) был выражен слабо.

На этапе становления ремиссии на фоне продолжающейся терапии (визит 2) отмечено замедление ЭЭГ в виде генерализованного повышения значений СпМ дельта- (2–4 Гц), тета1- (4–6 Гц) и тета2- (6–8 Гц) поддиапазонов. Альфа-ритм сохранился только в теменно-затылочных областях, причем выраженность низкочастотного компонента альфа-ритма (8–9 Гц) в затылочных отведениях несколько возросла, а значения СпМ альфа2- (9–11 Гц) и альфа3- (11–13 Гц) поддиапазонов в этих зонах снизились в 1,5–2 раза. Так, на визите 1 СпМ альфа2 (9–11 Гц) в затылочных отведениях (О1 и О2) составила 121,1 мкВ² и 121,9 мкВ² соответственно, а на визите 2 в тех же отведениях — 63,5 мкВ² и 70,7 мкВ² соответственно. СпМ альфа3 (11–13 Гц) на визите 1 составила в отведении О1 — 60,9 мкВ², в отведении О2 — 62,5 мкВ², а на визите 2 — 38,0 мкВ² и 45,4 мкВ².

Статистический анализ описанной динамики СпМ ЭЭГ (рис. 1) показал, что на визите 2 по сравнению с визитом 1 достоверно ($p < 0,05$) увеличились значения СпМ медленноволновой ЭЭГ-активности в передних (лобно-центральных) областях коры головного мозга: в дельта-поддиапазоне (2–4 Гц) в отведениях F3, F4, F8; в тета1-поддиапазоне (4–6 Гц) в отведении F3; а также в тета2-поддиапазоне (6–8 Гц) в отведениях F3, F4 и Cz. Кроме того, статистически достоверно ($p < 0,05$) снизились значения СпМ ЭЭГ в задних областях: в альфа2-поддиапазоне (9–11 Гц) в отведениях О1, О2 и Т6; в альфа3-поддиапазоне (11–13 Гц) в отведениях Т5, О1, О2 и Р4.

Через год после выписки из стационара (визит 3) картина ЭЭГ характеризовалась тенденцией к перестройке частотной структуры альфа-ритма в виде меньшей выраженности альфа3-поддиапазона (11–13 Гц) в затылочных отведениях и широким распространением активности альфа1-поддиапазона (8–9 Гц) с фокусом СпМ в центрально-теменно-затылочных областях при сохранении преобладания СпМ альфа2-поддиапазона (9–11 Гц). По-прежнему отмечалось широкое распространение тета-ритма, причем СпМ тета2-поддиапазона (6–8 Гц) имела фокус в центрально-теменно-затылочных зонах, а низкочастотный компонент тета-ритма (4–6 Гц), локализуясь в тех же зонах, имел дополнительный фокус СпМ в правой лобной области. Дельта-активность (2–4 Гц) была распространена диффузно. Однако эти различия спектральной структуры ЭЭГ группы больных между визитами 2 и 3 не достигли уровня статистической достоверности ($p > 0,05$).

Тем не менее различия функционального состояния головного мозга между визитами 2 и 3 обнаружены по характеристикам пространственной организации (коннективности) ЭЭГ. Значимыми оказались различия

когерентности ЭЭГ по тета2- (6–8 Гц) и альфа1- (8–9 Гц) частотным поддиапазонам (рис. 2). На визите 2 «высококогерентные» (с коэффициентами когерентности выше 0.85) функциональные связи локализовались преимущественно в передних лобно-центрально-височных областях правого полушария (F4-Cz-C4-T4 — для тета2-поддиапазона, F4-Cz-C4-T4 и F4-F8-C4 — для альфа1-поддиапазона). Единичные связи отмечались по обоим этим поддиапазонам ЭЭГ и в левом полушарии: C3-T3 и P3-Pz (рис. 2.2).

На визите 3 число «высококогерентных» функциональных связей статистически значимо ($p < 0,05$) возросло, в основном за счет появления новых (в том числе межполушарных) связей в центрально-теменно-затылочных областях (рис. 2.3).

По тета2-поддиапазону появились как непосредственные межполушарные связи в парах отведений C3–C4 и P3–P4, так и опосредованные через сагитальные отведения связи T3–C3–Cz–C4–T4, P3–Pz–P4. Образовались также внутриполушарные связи в левом (T5–P3, P3–O1) и в правом (P4–O2, C4–P4) полушариях.

По альфа1-поддиапазону сохранились лобно-центрально-височные связи (F4–Cz–C4–T4 и F4–F8–C4), а также добавились прямая связь (C3–C4) и опосредованные (C3–Cz–C4 и P3–Pz–P4) межполушарные связи.

Кроме того, прибавилось несколько внутриполушарных связей в левом полушарии: C3–F3, T5–P3 и P3–O1.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования показывают, что у пациентов молодого возраста с депрессивным расстройством отмечается замедление ЭЭГ после курса купирующей терапии (визит 2) по сравнению с исходным уровнем до начала терапии (визит 1). Эти изменения имеют характер генерализованного повышения СпМ медленноволновой тета-дельта-активности, достигающего статистической значимости в лобно-центральных областях коры головного мозга и значимого снижения СпМ среднечастотного и высокочастотного компонентов альфа-ритма в затылочных областях. Описанная динамика спектральных параметров ЭЭГ согласуется с данными научных публикаций о фармакогенных изменениях ЭЭГ в первые часы и дни после начала лечения депрессии [9, 10] и с нашими ранее полученными результатами о динамике ЭЭГ в результате успешной курсовой терапии депрессивных расстройств [11].

Аналогичная картина замедления ЭЭГ, включая статистически значимое повышение СпМ тета2-поддиапазона (6–8 Гц) в центрально-теменно-затылочных

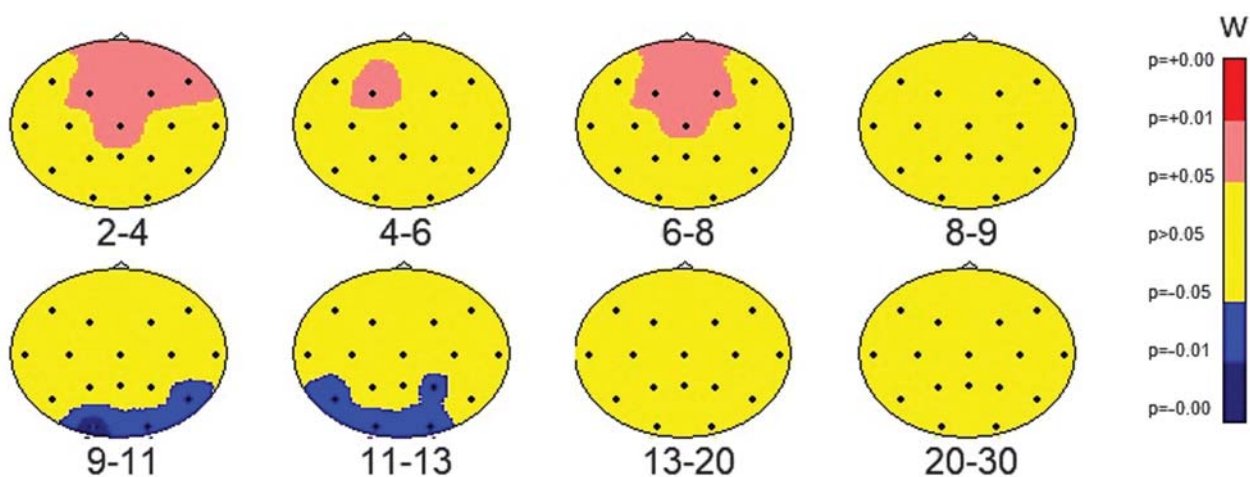


Рис. 1. Топографические карты статистических различий спектральной мощности ЭЭГ исследованной группы больных между визитом 1 (до начала курса терапии) и визитом 2 (при выписке из стационара на этапе становления ремиссии) по W-критерию Уилкоксона для связанных выборок

Примечания: — под каждой картой приведены границы частотных поддиапазонов ЭЭГ (в Гц); — цветная шкала справа — значения достоверности различий спектральной мощности ЭЭГ между визитами 1 и 2 по W-критерию Уилкоксона для связанных выборок; — красный цвет на шкале означает увеличение, а синий цвет — уменьшение спектральной мощности ЭЭГ при выписке на этапе становления ремиссии (на визите 2) по сравнению с исходным уровнем (на визите 1).

Fig. 1 Topographic maps of statistical differences in EEG spectral power of studied group of patients between the visit 1 (before the start of treatment) and visit 2 (at the discharge from the hospital at the remission establishing stage), according to the Wilcoxon W-test for linked samples.

Notes: — the boundaries of the EEG frequency sub-bands (in Hz) are presented under each map; — the color scale to the right — values of significant differences in the EEG spectral power between visits 1 and 2, according to the Wilcoxon test for linked samples; — the red color on the scale means increase, and the blue color means decrease in the EEG spectral power at the stage of remission establishing (at visit 2) in comparison with the baseline level (at visit 1).

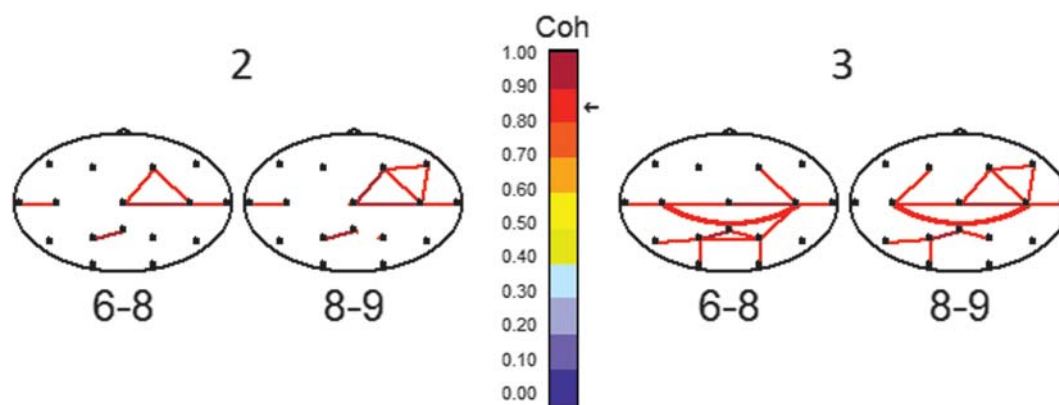


Рис. 2. Топографические карты «высококогерентных» функциональных связей в тета2- (6–8 Гц) и альфа1- (8–9 Гц) частотных поддиапазонах ЭЭГ больных на визитах 2 и 3

Примечания: — 2 — визит 2, 3 — визит 3; под каждой картой указаны границы частотных поддиапазонов ЭЭГ (в Гц); — на картах представлены связи с коэффициентами когерентности ЭЭГ (Coh) выше 0.85.

Fig. 2 Topographic maps of “high coherent” functional connections in the theta2 (6–8 Hz) and in alpha1 (8–9 Hz) EEG frequency sub-bands of patients at visits 2 and 3

Notes: — 2 — visit 2, 3 — visit 3; — the boundaries of the EEG frequency sub-bands (in Hz) are indicated under each map; — the maps show connections with EEG coherence coefficients (Coh) above 0.85.

отведениях, сохраняется и через год после выписки больных из стационара (на визите 3).

В классической клинической электроэнцефалографии замедление ЭЭГ рассматривается как коррелят снижения функционального состояния головного мозга с нарушением функций внимания, памяти, понимания и сознания [12]. Однако у наших больных после курса купирующей терапии (визит 2) отмечаются признаки становления ремиссии в виде выраженного ослабления депрессивной симптоматики. Через год после выписки из стационара в условиях продолжающейся поддерживающей терапии (визит 3) у них происходит дальнейшее улучшение клинического состояния и показателей шкалы HDRS-17 и социального функционирования (оценка по шкале GAF).

Отмеченные изменения ЭЭГ в процессе длительной терапии депрессии следует рассматривать не как отражение общего ухудшения функционального состояния головного мозга, а как сложную перестройку его активности в более адекватный для этих больных режим. Эта перестройка, с одной стороны, включает нормализацию состояния лобно-центрально-височных областей коры правого полушария, которая отражается в наличии «высококогерентных» функциональных связей в тета2- и в альфа1- поддиапазонах на этапе становления ремиссии, сохраняющихся (в альфа1- поддиапазоне) в течение года у пациенток на фоне поддерживающей терапии. Такая картина согласуется с представлениями о роли гиперактивации этой зоны коры в патогенезе депрессии [10, 13].

С другой стороны, повышенное содержание тета-активности в центрально-теменно-затылочных отведениях указывает на некоторое снижение активации и этих областей коры. Можно предположить, что уменьшение активации сенсорно-ассоциативных

отделов коры способствует снижению их реактивности на стрессогенные факторы внешней среды, что, в свою очередь, ограничивает возбудимость гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы. Излишняя активность этой системы провоцирует деструктивные процессы нейропластичности (за счет нейротоксического действия возбуждающих нейротрансмиттеров на фоне гиперкотизолемии) [14] в структурах мозга, связанных с регуляцией эмоций и патогенезом депрессивных состояний [15].

Наконец, статистически значимое увеличение числа «высококогерентных» функциональных связей (в том числе межполушарных) в тета2- и альфа1-поддиапазонах свидетельствует об улучшении функционального состояния головного мозга и согласуется с положительной динамикой в клиническом состоянии больных, поскольку известно, что когерентность ЭЭГ при депрессии ниже, чем в норме [16, 17].

Описанная перестройка режима активности головного мозга под действием терапии, по-видимому, обеспечивает редукцию депрессивной симптоматики, восстановление социального функционирования больных, продолжение учебы или работы.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. WHO. Global burden of mental disorders and the need for a comprehensive, coordinated response from health and social sectors at the country level: report by the Secretariat [Internet]. World Health Organization; 2012. Accessed Feb 24, 2021. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/78898>
2. Лапин ИА, Рогачева ТА, Митрофанов АА, Мосолов СН. Биотипирование депрессий на основе электроэнцефалографических параметров мнимой когерентности. *Современная*

- терапия психических расстройств. 2022;(2):11–26. doi: 10.21265/psyph.2022.45.34.002
- Lapin IA, Rogacheva TA, Mitrofanov AA, Mosolov SN. Biotyping of depressions based on electroencephalographic parameters of imaginary coherence. *Current Therapy of Mental Disorders*. 2022;(2):11–26. (In Russ.). doi: 10.21265/psyph.2022.45.34.002
3. Iosifescu DV, Neborsky RJ, Valuck RJ. The use of the Psychiatric Electroencephalography Evaluation Registry (PEER) to personalize pharmacotherapy. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016 Aug 25;12:2131–2142. doi: 10.2147/NDT.S113712. PMID: 27601908; PMCID: PMC5003598.
 4. Изнак АФ, Изнак ЕВ. ЭЭГ-предикторы терапевтического ответа в психиатрии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(4):145–151. doi: 10.17116/jnevro2021121041145
Iznak AF, Iznak EV. EEG predictors of therapeutic response in psychiatry. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(4):145–151. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro2021121041145
 5. Мосолов СН, Парфенов ВА, Амелин АВ, Медведев ВЭ, Менделевич ВД, Усов ГМ, Сиволап ЮП, Боголепова АН, Мхитарян ЭА, Петелин ДС. Депрессивные расстройства и их фармакотерапия в рутинной клинической практике. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(5):54–64. doi: 10.14412/2074-2711-2023-5-54-64
Mosolov SN, Parfenov VA, Amelin AV, Medvedev VE, Mendelevich VD, Usov GM, Sivolap YuP, Bogolepova AN, Mkhitarayan EA, Petelin DS. Depressive disorders and their pharmacotherapy in routine clinical practice. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(5):54–64. (In Russ.). doi: 10.14412/2074-2711-2023-5-54-64
 6. Lazarev VV, Pontes A, Mitrofanov AA, De Azevedo LC. Interhemispheric asymmetry in EEG photic driving coherence in childhood autism. *Clin Neurophysiol*. 2010;121(2):145–152. doi: 10.1016/j.clinph.2009.10.010
 7. Iznak AF, Iznak EV, Damyanovich EV, Oleichik IV. Differences of EEG Frequency and Spatial Parameters in Depressive Female Adolescents with Suicidal Attempts and Non-suicidal Self-injuries. *Clin EEG Neurosci*. 2021 Nov;52(6):406–413. doi: 10.1177/1550059421991685. Epub 2021 Feb 8. PMID: 33555208. (In Russ.).
 8. Изнак ЕВ, Дамьянович ЕВ, Левченко НС, Олейчик ИВ, Изнак АФ. Асимметрии ЭЭГ у пациенток юношеского возраста при депрессиях с разными видами аутоагрессивного поведения. *Психиатрия*. 2020;18(3):14–21. doi: 10.30629/2618-6667-2020-18-3-14-21
Iznak EV, Damyanovich EV, Levchenko NS, Oleichik IV, Iznak AF. EEG Asymmetries in Depressive Female Adolescents with Different Kinds of Auto-Aggressive Behavior. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2020;18(3):14–21. (In Russ.). https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-3-14-21
 9. Mucci A, Volpe U, Merlotti E, Bucci P, Galderisi S. Pharmacoe-EEG in psychiatry. *Clin EEG Neurosci*. 2006 Apr;37(2):81–98. doi: 10.1177/155005940603700206 PMID: 16733940.
 10. Saletu B, Anderer P, Saletu-Zyhlarz GM. EEG topography and tomography (LORETA) in diagnosis and pharmacotherapy of depression. *Clin EEG Neurosci*. 2010 Oct;41(4):203–10. doi: 10.1177/155005941004100407 PMID: 21077572.
 11. Изнак АФ, Изнак ЕВ, Сорокин СА. Изменения ЭЭГ и времени реакции в процессе терапии апатической депрессии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;111(7):49–53.
Iznak AF, Iznak EV, Sorokin SA. Changes in EEG and reaction time in the treatment of apathic depression. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2011;111(7):49–53. (In Russ.).
 12. Boutros NN. Diffuse electroencephalogram slowing in psychiatric patients: a preliminary report. *J Psychiatry Neurosci*. 1996 Jul;21(4):259–263. PMID: 8754595; PMCID: PMC1188783.
 13. Davidson RJ, Pizzagalli D, Nitschke JB, Putnam K. Depression: perspectives from affective neuroscience. *Annu Rev Psychol*. 2002;53:545–574. doi: 10.1146/annurev.psych.53.100901.135148. PMID: 11752496.
 14. Duman RS. Pathophysiology of depression: the concept of synaptic plasticity. *Eur Psychiatry*. 2002 Jul;17 Suppl 3:306–310. doi: 10.1016/s0924-9338(02)00654-5. PMID: 15177086.
 15. Davidson RJ, Jackson DC, Kalin NH. Emotion, plasticity, context, and regulation: perspectives from affective neuroscience. *Psychol Bull*. 2000 Nov;126(6):890–909. doi: 10.1037/0033-2909.126.6.890. PMID: 11107881.
 16. Варламов АА, Стрелец ВБ. Анализ когерентности ЭЭГ при депрессивных расстройствах: современное состояние проблемы и перспективы клинического применения. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 2013;63(6):613–624. doi: 10.7868/S004446771306018X
Varlamov AA, Strelets VB. EEG coherence analysis in depressive disorders and its possible use in clinical practice: a literature review. *I.P. Pavlov Journal of Higher Nervous Activity*. 2013;63(6):613–624. (In Russ.). doi: 10.7868/S004446771306018X
 17. Изнак АФ, Изнак ЕВ, Мельникова ТС. Параметры когерентности ЭЭГ как отражение нейропластичности мозга при психической патологии (обзор литературы). *Психиатрия*. 2018;(78):127–137. doi: 10.30629/2618-6667-2018-78-127-137
Iznak AF, Iznak EV, Mel'nikova TS. Parameters of EEG coherence as reflection of brain neuroplasticity in mental pathology (review of literature). *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2018;(78):127–137. (In Russ.). doi: 10.30629/2618-6667-2018-78-127-137

Сведения об авторах

Екатерина Вячеславовна Изнак, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория нейрофизиологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1445-863X>

iznakekaterina@gmail.com

Елена Владиславовна Дамянович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, лаборатория нейрофизиологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0400-7096>

damjanov@iitp.ru

Анна Федоровна Береснева, младший научный сотрудник, лаборатория нейрофизиологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0009-0001-8701-7176>

beresneva.annaf@gmail.com

Татьяна Игоревна Шишковская, младший научный сотрудник, отдел по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9154-4104>

tszyszkowska@gmail.com

Игорь Валентинович Олейчик, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, отдел по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-8344-0620>

i.oleichik@mail.ru

Андрей Федорович Изнак, доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник, заведующий лабораторией, лаборатория нейрофизиологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3687-4319>

iznak@inbox.ru

Information about the authors

Ekaterina V. Iznak, Cand. Sci. (Biol.), Leading researcher, Neurophysiology Laboratory, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1445-863X>

iznakekaterina@gmail.com

Elena V. Damyanovich, Cand. Sci. (Med.), Senior researcher, Neurophysiology Laboratory, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0400-7096>

damjanov@iitp.ru

Anna F. Beresneva, Junior researcher, Neurophysiology Laboratory, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0009-0001-8701-7176>

beresneva.annaf@gmail.com

Tatiana I. Shishkovskaya, Junior researcher, Department of endogenous mental disorders and affective conditions, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9154-4104>

tszyszkowska@gmail.com

Igor V. Oleichik, Dr. Sci. (Med.), Chief researcher, Department of endogenous mental disorders and affective conditions, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8344-0620>

i.oleichik@mail.ru

Andrey F. Iznak, Dr. Sci. (Biol.), Professor, Chief researcher, Head of Laboratory, Neurophysiology Laboratory, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3687-4319>

iznak@inbox.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interests.

Дата поступления 01.08.2024 Received 01.08.2024	Дата рецензирования 07.11.2024 Revised 07.11.2024	Дата принятия к публикации 08.11.2024 Accepted for publication 08.11.2024
--	--	--

© Евдокимов В.И. и др., 2024

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

УДК [616.89: 613.67] :351.74/76

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-6-34-42>

Динамика заболеваемости психическими расстройствами контингента сотрудников МВД России с 2008 по 2023 г.

В.И. Евдокимов^{1, 2}, Е.Г. Ичитовкина³, В.К. Шамрей², А.Г. Соловьев⁴, М.С. Плужник²¹ ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» (ВЦЭРМ), МЧС России, Санкт-Петербург, Россия² ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ (ВМедА), Санкт-Петербург, Россия³ ФКУЗ «Центральная поликлиника № 2 МВД России», Москва, Россия⁴ ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет», Минздрав России, Архангельск, РоссияАвтор для корреспонденции: Елена Геннадьевна Ичитовкина, elena.ichitovkina@yandex.ru

Резюме

Обоснование: профессиональная деятельность сотрудников МВД России относится к экстремальному виду, при котором присутствует повышенный риск нарушений психической адаптации, развития стрессогенных расстройств и психических заболеваний. Показатели этих нарушений варьируются. **Цель исследования** — оценить многолетнюю динамику частоты психических расстройств у сотрудников МВД России для оптимизации психопрофилактической работы. **Пациенты и методы:** проведен анализ многолетней (с 2008 по 2023 г.) динамики выявления психических расстройств у сотрудников МВД России в соответствии с диагностическими критериями V класса болезней («Психические расстройства и расстройства поведения») Международной статистической классификации болезней и причин смерти, связанных со здоровьем 10-го пересмотра (МКБ-10). Расчет общей и первичной заболеваемости, трудопотерь проводился на 1000 сотрудников, или в промилле (‰). В связи с невысокими значениями потребности в диспансерном наблюдении, госпитализации и увольнений по причине психического расстройства эти показатели определяли в расчете на 10 тыс. сотрудников, или 10^{-4} . Показатель хронизации заболеваний анализировали, используя отношение показателя общей заболеваемости к первичной. Изменение показателей изучали при помощи анализа динамических рядов и полиномиального тренда 2-го порядка. **Результаты:** среднегодовой уровень общей заболеваемости психическими расстройствами сотрудников МВД России составил 7,1‰, первичной заболеваемости — 3,7‰, потребность в диспансерном наблюдении по результатам профилактических осмотров — $21,8 \times 10^{-4}$, госпитализации — $10,9 \times 10^{-4}$, дисквалификации по состоянию здоровья — $1,35 \times 10^{-4}$. Отмечена динамика уменьшения перечисленных видов заболеваемости. Уровень общей и первичной заболеваемости психическими расстройствами у сотрудников МВД России статистически достоверно ниже ($p < 0,001$), чем у взрослого населения в трудоспособном возрасте, а первичной заболеваемости — несколько выше (но незначимо, $p > 0,05$), чем у военнослужащих Вооруженных сил РФ. Средний показатель хронизации психических расстройств у взрослого населения трудоспособного возраста России за многолетний период равен 11,6, у сотрудников МВД России — 1,9. В 1-й по значимости ранг вошли показатели невротических, связанных со стрессом и соматоформных расстройств (F40–48), с долей 50,4%; ко 2-му рангу отнесены органические, включая симптоматические, психические расстройства (F00–09), их доля — 25,6%; к 3-му — шизофрения, шизотипическое и бредовые расстройства (F20–29) — 10,7%. Совокупный удельный вес этих диагностических категорий составил 86,7%. **Выводы:** структура и динамика заболеваемости психическими расстройствами сотрудников МВД России диктуют необходимость совершенствования подходов к профилактике невротических, связанных со стрессом и соматоформных расстройств. Представляется целесообразным организовать системный мониторинг состояния психического здоровья сотрудников ведомства.

Ключевые слова: психические расстройства, психиатрия, МВД РФ, общая заболеваемость, первичная заболеваемость, диспансерное наблюдение, госпитализации, увольняемость, социально-эпидемиологическая оценка

Для цитирования: Евдокимов В.И., Ичитовкина Е.Г., Шамрей В.К., Соловьев А.Г., Плужник М.С. Динамика заболеваемости психическими расстройствами контингента сотрудников МВД России с 2008 по 2023 г. *Психиатрия*. 2024;22(6):34–42. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-6-34-42>

RESEARCH

UDC 616.89:613.67:351.74/76

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-6-34-42>

Dynamics of Mental Disorders Morbidity among Employees of the Ministry of Internal Affairs of Russia from 2008 to 2023

Vladimir I. Evdokimov^{1, 2}, Elena G. Ichitovkina³, Vladislav K. Shamrey², Andrey G. Soloviev⁴, Mihail S. Pluzhnik²¹ Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia St. Petersburg,² Kirov Military Medical Academy of the Russian Defense Ministry, St. Petersburg, Russia³ FSHI "Central polyclinic 2, Ministry of Internal Affairs of Russia", Moscow, Russia⁴ Northern State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Arkhangelsk, RussiaCorresponding author: Elena G. Ichitovkina, elena.ichitovkina@yandex.ru

Summary

Background: the professional activity of employees of the Ministry of Internal Affairs of Russia belongs to the extreme, in which there is an increased risk of mental adaptation disorders, the occurrence of stress-related and mental disorders. **The aim of study:** to assess mental disorders dynamics among employees of the Ministry of Internal Affairs of Russia and use this data for prevention, timely detection, treatment and social rehabilitation. **Patients and Methods:** we studied the dynamics of mental disorders in employees of the Ministry of Internal Affairs of Russia with special ranks for 16 years from 2008 to 2023. The identified mental disorders should be correlated with groups in the V class of diseases "Mental disorders and behavioral disorders" according to the International Statistical Classification of Diseases and Causes of Death Related to Health of the 10th revision (ICD-10). The total and primary morbidity, labor losses were calculated per 1,000 employees or in ppm (%), due to low values, the need for dispensary supervision, hospitalization and dismissal — per 10 thousand employees or 10⁻⁴. The indicator of chronic morbidity was calculated by comparing the level of general morbidity to the primary one. The development of the indicators was studied using the analysis of dynamic series and a polynomial trend of the 2-nd order. **Results:** the average long-term level of general morbidity of mental disorders of employees of the Ministry of Internal Affairs of Russia was 7.1%, primary morbidity — 3.7%, the need for dispensary supervision according to the results of preventive examinations — $21,8 \times 10^{-4}$, hospitalization — $10,9 \times 10^{-4}$, disqualification for health reasons — $1,35 \times 10^{-4}$. The dynamics of reduction of the listed types of morbidity is noted. The level of general and primary morbidity of mental disorders in employees of the Ministry of Internal Affairs of Russia was statistically significantly lower ($p < 0.001$) than in the adult population of working age, and the primary morbidity was higher at the trend level ($p > 0.05$) than in servicemen of the Armed Forces of Russia. The average long-term level of chronization of mental disorders in the adult population of working age in Russia turned out to be 11.6, among employees of the Ministry of Internal Affairs of Russia — 1.9. The 1st rank of significance of the constructed socio-epidemiological assessment was indicators of neurotic stress-related and somatoform disorders (group 5) with a share of 50.4%, the 2nd rank — organic, including symptomatic, mental disorders (group 2) — 25.6%, rank 3 — schizophrenia, schizotypal and delusional disorders (group 3) — 10.7%. The cumulative proportion of cases of these causes was 86.7%. **Conclusions:** the structure and dynamics of mental disorders incidence in employees of the Ministry of Internal Affairs of Russia dictates the need to improve approaches to neurotic, stress-related, and somatoform disorders prevention. It seems appropriate to organize systematic monitoring of Ministry of Internal Affairs of Russia employees' mental health state.

Keywords: mental disorders, psychiatry, the Ministry of Internal Affairs of Russia, general morbidity, primary morbidity, dispensary observation, hospitalization, dismissal, social and epidemiological assessment

For citation: Evdokimov V.I., Ichitovkina E.G., Shamrey V.K., Soloviyov A.G., Pluzhnik M.S. Dynamics of Mental Disorders Morbidity among Employees of the Ministry of Internal Affairs of Russia from 2008 to 2023. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2024;22(6):34–42. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-6-34-42>

ВВЕДЕНИЕ

Считается, что профессиональная деятельность сотрудников МВД России относится к экстремальной вследствие повышенного риска нарушений психической адаптации, возникновения стрессовых расстройств и психических заболеваний [1–3].

В специальной военной операции сотрудники МВД России проводят оперативно-разыскную и контрразведывательную деятельность, направленную на нейтрализацию преступников, предотвращение диверсий и террористических актов, защиту ключевых объектов и обеспечение безопасности населения, осуществляя свою служебную деятельность в условиях чрезвычайных ситуаций [4–6].

Медико-статистические сведения о развитии психических расстройств у военнослужащих Вооруженных сил (ВС) России с 2003 по 2016 г. представлены в публикации [7]. Широкомасштабные исследования по развитию заболеваемости психическими расстройствами у сотрудников МВД России не проводились. В предыдущей статье [8] уровень общей и первичной заболеваемости был рассчитан без учета некоторых подразделений личного состава, в связи с чем показатели оказались несколько завышенными.

Цель — оценить развитие психических расстройств у сотрудников МВД России и использовать эти данные для организации профилактики, своевременного выявления, лечения и социальной реабилитации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объект исследования составили показатели статистических отчетов о психических расстройствах у сотрудников МВД России, имеющих специальные звания. Эти данные представлены в базе данных, сформированной по отчетам по форме 3/МЕД за 16 лет с 2008 по 2023 г. [9]. Проанализировали:

- общую заболеваемость и обращаемость;
- первичную заболеваемость впервые в жизни выявленной психической патологией;
- нуждаемость в диспансерном наблюдении по материалам профилактических осмотров;
- показатели госпитализаций;
- частоту увольнений или дисквалификации по состоянию здоровья.

Выявленные психические расстройства соотнесли с группами в V классе болезней «Психические расстройства и расстройства поведения» по Международной статистической классификации болезней и причин смерти, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра (МКБ-10). В табл. 1 показаны изученные показатели групп психических расстройств у сотрудников МВД России.

Общую и первичную заболеваемость рассчитали на 1000 сотрудников, или в промилле (‰), в связи с невысокими значениями нуждаемость в диспансерном наблюдении, госпитализацию и увольняемость — на 10 тыс. сотрудников, или 10⁻⁴.

Таблица 1. Группы психических расстройств по V классу болезней по МКБ-10, изученные у сотрудников МВД России
Table 1 Groups of mental disorders according to V Chapter Mental and behavioural disorders ICD-10, studied among employees of the Ministry of Internal Affairs of Russia

Группа/Group	Название/Name	Таксон/Taxon
1-я	Органические, включая симптоматические, психические расстройства/Organic, including symptomatic, mental disorders	F00–F09
2-я	Психические расстройства и расстройства поведения, связанные с употреблением психоактивных веществ/Mental and behavioural disorders due to psychoactive substance use	F10–F19
3-я	Шизофрения, шизотипическое и бредовые расстройства/Schizophrenia, schizotypal and delusional disorders	F20–F29
4-я	Расстройства настроения (аффективные расстройства)/Mood (affective) disorders	F30–F39
5-я	Невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства/Neurotic, stress-related and somatoform disorders	F40–F48
6-я	Поведенческие синдромы, связанные с физиологическими нарушениями и физическими факторами/Disorders of adult personality and behaviour	F50–F59
7-я	Расстройства личности и поведения в зрелом возрасте/Disorders of adult personality and behaviour	F60–F69
Прочие/Others	Другие нозологии/Other nosologies	F00–F99

Вычислили показатель хронизации заболеваемости путем соотношения уровня общей заболеваемости к первичной. Показатель отображал, сколько обращений за медико-санитарной помощью в календарном году было у пациентов по поводу вновь выявленной патологии. Если показатель общей заболеваемости демонстрировал доступность медицинской помощи, то индекс хронизации — определенные недостатки в оказании профилактических мероприятий, медицинской помощи и реабилитации [10].

Полученные данные сравнили с показателями психических расстройств взрослого населения трудоспособного возраста с 2011 по 2022 г. [11–14] и военнослужащих, проходящих службу по контракту (офицеры, прапорщики, старшины, сержанты и рядовые) в Вооруженных силах России, опубликованными в открытых изданиях с 2008 по 2021 г. [15].

В тексте указаны среднееголетние уровни, рассчитанные по абсолютным показателям, среднегодовые уровни в виде среднееарифметических величин и их ошибок ($M \pm m$). Среднееголетние значения уровня заболеваемости (среднееголетний уровень, СМУ) определяли как отношение суммы показателей случаев заболеваний к общему количеству обследованных лиц за весь период наблюдения, среднегодовые уровни в виде среднееарифметических величин и их ошибок ($M \pm m$). При округлении процентов до десятых величин сумма в колонках таблиц может незначительно различаться. Изменение показателей за длительный период изучили при помощи анализа динамических рядов и полиномиального тренда 2-го порядка с расчетом коэффициента детерминации (R^2). Чем больше был R^2 (максимальный 1,0), тем более приближался построенный тренд к объективным данным.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ АНАЛИЗ

Обобщенные сведения по психическим расстройствам, выявленным у сотрудников МВД России, представлены в табл. 2. Отмечено уменьшение величин

обобщенных показателей видов регистрации психических расстройств. Несмотря на экстремальный вид деятельности, у сотрудников МВД России выявлены невысокие показатели психических расстройств. В частности, в 2011–2022 гг. у взрослого населения трудоспособного возраста среднегодовой показатель общей заболеваемости психическими расстройствами был $51,14 \pm 1,55\%$, первичной заболеваемости — $4,40 \pm 0,22\%$, их доля в структуре заболеваемости по всем классам болезней оказалась 4,2 и 0,8%, ранг — 10-й и 15-й соответственно [9].

За аналогичный период времени среднегодовой показатель общей заболеваемости психическими расстройствами сотрудников МВД России был $5,41 \pm 0,26\%$, первичной заболеваемости — $3,26 \pm 0,13\%$, доля в структуре всех болезней 0,7 и 0,8%, ранг — 15-й (для обоих видов заболеваемости) [9]. По сравнению с населением общая и первичная заболеваемость психическими расстройствами у сотрудников МВД России оказалась статистически значимо меньше ($p < 0,001$ для обоих показателей).

Конгруэнтность трендов динамики уровней общей и первичной заболеваемости сотрудников МВД России и взрослого населения в трудоспособном возрасте с 2011 по 2022 г. положительная и статистически значимая ($r = 0,802$; $p < 0,01$ и $r = 0,631$; $p < 0,05$ соответственно), что свидетельствует о влиянии в их развитии одинаковых (однонаправленных) факторов, например генетических, психологических, социальных и других, в формировании психических расстройств.

Как уже было сказано, деятельность сотрудников МВД России относится к экстремальным. В структуре обобщенных видов заболеваемости у этого контингента значительное место занимают невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства. Однако можно полагать, что влияние профессиональных факторов на развитие у этих лиц других психических расстройств минимально. Это умозаключение нуждается в дополнительном исследовании с учетом особенностей деятельности сотрудников МВД России.

Таблица 2. Обобщенные сведения о психических расстройствах, выявленных у сотрудников МВД России
Table 2 General information on mental disorders identified among the employees of the Ministry of Internal Affairs of Russia

Группа в V классе МКБ-10/Group in V class of ICD-10	СМУ/Average annual level	Структура/Structure, %	Ранг/Rank	R ²	Динамика/Dynamics	M ± m
Общая заболеваемость/General morbidity, ‰						
1-я /1 st	0,44	14,7	2-й*	0,93	↓	1,06 ± 0,15
2-я /2 nd	0,11	4,0	3-й	0,87	↓	0,29 ± 0,07
3-я /3 rd	0,05	0,8	7-й	0,79	↓	0,06 ± 0,01
4-я /4 th	0,08	2,4	5-й	0,82	↓	0,18 ± 0,03
5-я /5 th	2,84	73,1	1-й	0,86	↘	5,29 ± 0,47
6-я /6 th	0,20	3,6	4-й	0,43	↘	0,26 ± 0,02
7-я /7 th	0,03	1,2	6-й	0,83	↓	0,08 ± 0,02
Прочие Others	0,01	0,2	8-й	0,15	↘	0,01 ± 0,00
Всего/Total	7,10	100,0		0,89	↓	7,24 ± 0,73
Первичная заболеваемость/Incidence, ‰						
1-я /1 st	0,44	11,7	2-й	0,92	↓	0,44 ± 0,06
2-я /2 nd	0,11	3,0	4-й	0,79	↓	0,12 ± 0,03
3-я /3 rd	0,05	1,2	6-й	0,71	↓	0,05 ± 0,01
4-я /4 th	0,08	2,0	5-й	0,71	↓	0,08 ± 0,01
5-я /5 th	2,84	75,8	1-й	0,70	↘	2,89 ± 0,22
6-я /6 th	0,20	5,3	3-й	0,41	↘	0,20 ± 0,02
7-я /7 th	0,03	0,8	7-й	0,57	↓	0,03 ± 0,01
Прочие/Others	0,01	0,2	8-й	0,30	↓	0,01 ± 0,00
Всего/Total	3,74	100,0		0,79	↓	3,81 ± 0,32
Нуждаемость в диспансерном наблюдении, 10 ⁻⁴ /The need for dispensary observation, 10 ⁻⁴						
1-я /1 st	3,20	14,7	2-й	0,82	↓	3,30 ± 0,58
2-я /2 nd	1,43	6,6	3-й	0,89	↓	1,50 ± 0,37
3-я /3 rd	0,14	0,7	6-й	0,79	↓	0,14 ± 0,03
4-я /4 th	0,72	3,3	4-й	0,85	↘	0,75 ± 0,13
5-я /5 th	15,64	71,8	1-й	0,91	↘	15,98 ± 1,82
6-я /6 th	0,40	1,9	5-й	0,32	↘	0,41 ± 0,05
7-я /7 th	0,16	0,7	7-й	0,82	↓	0,17 ± 0,04
Прочие/Others	0,06	0,3	8-й	0,24	↓	0,06 ± 0,02
Всего / Total	21,76	100,0		0,91	↘	22,32 ± 2,96
Госпитализация, 10 ⁻⁴ /Hospitalization, 10 ⁻⁴						
1-я /1 st	1,80	16,5	2-й	0,64	↓	1,83 ± 0,19
2-я /2 nd	0,23	2,1	5-й	0,78	↘	0,24 ± 0,08
3-я /3 rd	0,41	3,7	3-й	0,75	↘	0,42 ± 0,05
4-я /4 th	0,35	3,2	4-й	0,71	↓	0,36 ± 0,04
5-я /5 th	7,99	73,0	1-й	0,58	↓	8,20 ± 0,85
6-я /6 th	0,07	0,6	7-й	0,68	↘	0,07 ± 0,02
7-я / 7 th	0,07	0,7	6-й	0,85	↘	0,07 ± 0,02
Прочие/Others	0,03	0,2	8-й	0,07	↘	0,03 ± 0,02
Всего/Total	10,94	100,0		0,64	↓	11,23 ± 1,20
Увольняемость, 10 ⁻⁴ /Dismissal rate, 10 ⁻⁴						
1-я /1 st	0,58	42,9	1-й	0,67	↘	0,58 ± 0,06
2-я /2 nd	0,07	4,9	5-й	0,69	↓	0,07 ± 0,01
3-я /3 rd	0,33	24,3	2-й	0,78	↘	0,33 ± 0,05
4-я /4 th	0,13	9,5	4-й	0,23	↓	0,13 ± 0,01
5-я /5 th	0,21	15,8	3-й	0,32	↘	0,21 ± 0,04
6-я / 6 th	0,003	0,2	7-й	0,10	↘	0,003 ± 0,002
7-я /7 th	0,03	2,4	6-й	0,63	↘	0,33 ± 0,01
Прочие/Others	–	–	–	–	–	–
Всего/Total	1,35	100,0		0,69	↓	1,36 ± 0,01

Примечание: полужирным шрифтом выделены 1–3-й ранги значимости.
Note: significant ranks are bold.

Валидность данного феномена подтверждается результатами наукометрического анализа около 900 отечественных научных статей по боевому стрессу с 2005 по 2021 г. Оказалось, что в содержании публикаций выявлено смещение акцента исследований последствий боевого стресса с психиатрических аспектов на психологические [2].

Среднегодовой уровень первичной заболеваемости психическими расстройствами у военнослужащих ВС России в 2009–2021 гг. был $2,59 \pm 0,11\%$, у сотрудников МВД России в аналогичный период времени оказался статистически значимо меньше $3,74 \pm 0,32\%$ ($p < 0,01$). Очень вероятно, что сотрудники МВД России в указанный период времени чаще, чем военнослужащие ВС России, привлекались к проведению контртеррористических мероприятий с высоким уровнем риска.

При очень высоких коэффициентах детерминации полиномиальные тренды общей заболеваемости показывают уменьшение частоты психических расстройств как у взрослого населения в трудоспособном возрасте, так и у сотрудников МВД России (рис. 1).

При разных по значимости коэффициентах детерминации тренды первичной заболеваемости психическими расстройствами у взрослого населения трудоспособного возраста и сотрудников МВД России напоминали пологие U-кривые с некоторым увеличением данных за последний период наблюдения, у военнослужащих — тенденцию уменьшения показателей (рис. 2).

Как правило, к 1–3-му рангу значимости проанализированных показателей выявления и учета психических расстройств у сотрудников МВД России отнесены невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства (5-я группа), органические, включая симптоматические, психические расстройства (1-я группа) и психические расстройства и расстройства поведения, связанные с употреблением психоактивных веществ, в основном алкоголя (2-я группа). Нозологическая структура причин обобщенных сведений психических расстройств у сотрудников МВД России (2008–2023 гг.) показана на рис. 3.

Среднегодовой уровень хронизации психических расстройств у взрослого населения трудоспособного возраста России оказался 11,6, т.е. на каждый случай впервые выявленной патологии ежегодно было около 12 обращений к врачу, у сотрудников МВД России — 1,9, т.е. только два обращения. С одной стороны, этот показатель может свидетельствовать о более тщательном в МВД России медицинском обслуживании сотрудников ведомства, включая профилактику психических расстройств, что позволяет сводить к минимуму хронизацию патологии, а с другой — при снижении надежности выполнения профессиональной деятельности такие сотрудники подлежали увольнению из МВД России, и они получали дальнейшую медицинскую помощь в территориальных медицинских организациях Минздрава России по месту жительства. Например, при первичном выявлении шизофрении,

шизотипического и бредовых расстройств (3-я группа) средний уровень хронизации составил 1,3, при поведенческих синдромах, связанных с физиологическими нарушениями и физическими факторами, — 2,8.

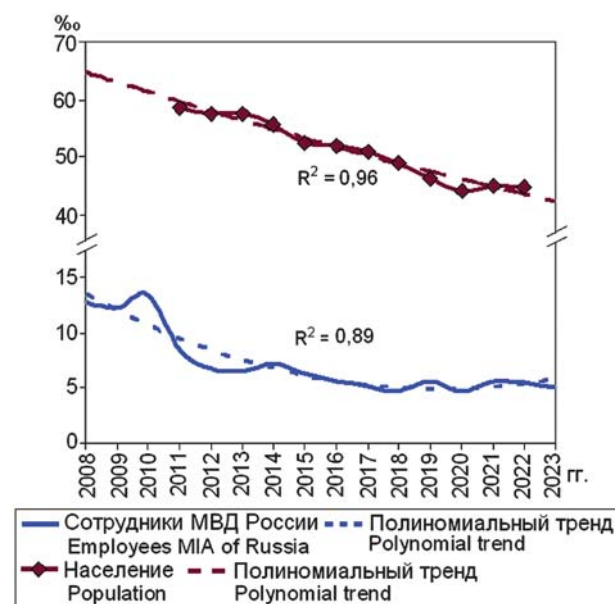


Рис. 1. Уровень общей заболеваемости психическими расстройствами у взрослого населения трудоспособного возраста и сотрудников МВД России

Fig. 1 The level of general morbidity of mental disorders in adults of working age and employees of the Ministry of Internal Affairs of Russia

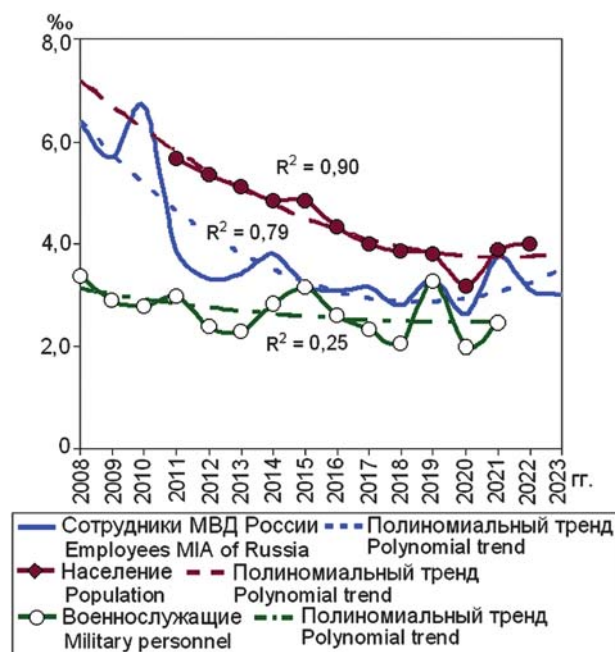


Рис. 2. Уровень первичной заболеваемости психическими расстройствами у взрослого населения трудоспособного возраста, сотрудников МВД России и военнослужащих

Fig. 2 Primary incidence level of mental disorders in adult population of working age, employees of the Russian Ministry of Internal Affairs and military personnel

Уместно также напомнить, что при поступлении на службу в МВД России сотрудники проходят медицинский и психологический отбор с высокими требованиями к здоровью кандидатов.

Наиболее частыми причинами профессиональной дисквалификации по состоянию здоровья или увольнения сотрудников МВД России были органические, включая симптоматические, психические расстройства (1-я группа) с уровнем $0,58 \times 10^{-4}$ и долей в структуре 42,9%, шизофрении, шизотипического и бредовые расстройства — $0,33 \times 10^{-4}$ и 24,3% соответственно и невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства (5-я группа) — $0,21 \times 10^{-4}$ и 15,8% соответственно. Совокупный удельный вес таких заболеваний и нарушений составил 83% (см. рис. 2). В динамике отмечается снижение их частоты как причин демобилизации или увольнения (см. табл. 2).

Структура показателей групп психических расстройств социально-эпидемиологической оценки у сотрудников МВД России представлена на рис. 3. 1-й ранг значимости оценки составили показатели невротических, связанных со стрессом и соматоформных

расстройств (5-я группа) с долей 50,4%, 2-й ранг — органических, включая симптоматические, психических расстройств (2-я группа) — 25,6%, 3-й ранг — шизофрении, шизотипического и бредовых расстройств (3-я группа) — 10,7%. Совокупный удельный вес случаев указанных причин составил 86,7% (рис. 3).

Вместе с тем полученные показатели в значительной степени зависят от характера профессиональной службы. «Экстремальность» стрессового воздействия существенно различается у разных категорий сотрудников МВД. Так, в структуру министерства входят: криминальная полиция, патрульно-постовая служба полиции, дорожно-патрульная служба, подразделения по экономической безопасности, транспортная полиция, миграционная служба, служба участковых инспекторов, подразделения по пресечению незаконного оборота наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров [4]. Имеются также подразделения, которые выполняют и специфические функции в рамках обеспечения общественного порядка и безопасности населения России [5].

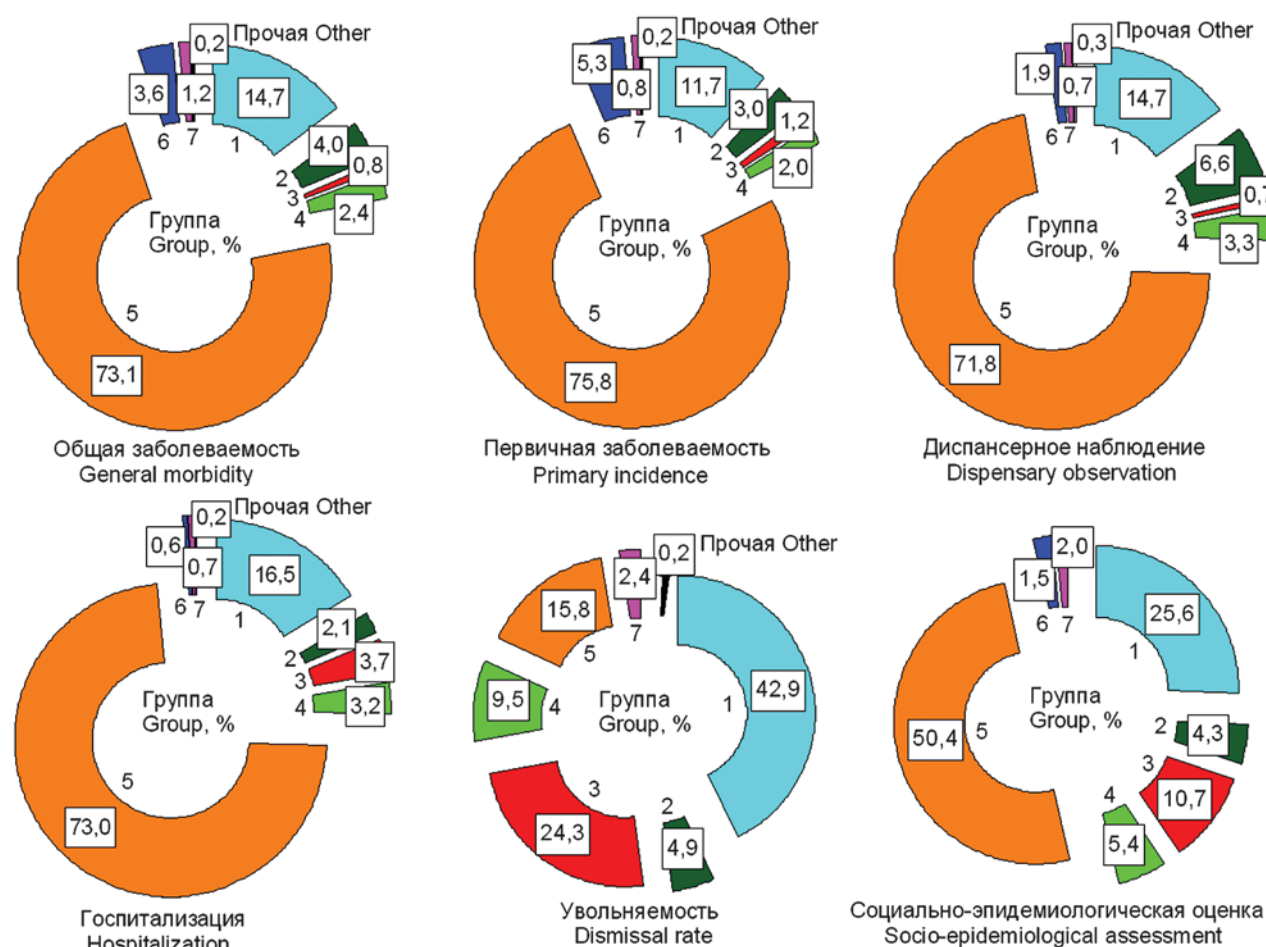


Рис. 3. Нозологическая структура психических расстройств (%) у сотрудников МВД России (2008–2023 гг.)

Примечание: цифрами 1–5 (и цветом) обозначены группы расстройств по МКБ-10.

Fig. 3 Nosological structure of mental disorders (%) in employees of the Ministry of Internal Affairs of Russia (2008–2023)

Note: ICD-10 groups of disorders are marked by numbers (and colour).

Данное обстоятельство предполагает дополнительный к проведенному анализ состояния и динамики психического здоровья различных категорий сотрудников МВД и, соответственно, более дифференцированный характер профилактических мероприятий (эти результаты будут представлены в следующем сообщении). Однако даже общий анализ динамики психического здоровья сотрудников МВД свидетельствует о том, что своевременно проведенные профилактические мероприятия у лиц экстремальных профессий во многом определяют не только их психическое здоровье, но и профессиональное долголетие.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Среднегодовалый уровень общей заболеваемости психическими расстройствами сотрудников МВД России составил 7,1‰, первичной заболеваемости — 3,7‰, нуждаемости в диспансерном наблюдении по результатам профилактических осмотров — $21,8 \times 10^{-4}$, госпитализации — $10,9 \times 10^{-4}$, дисквалификации по состоянию здоровья — $1,35 \times 10^{-4}$. Отмечается динамика уменьшения перечисленных видов заболеваемости.

Уровень общей и первичной заболеваемости психическими расстройствами у сотрудников МВД России был статистически достоверно ниже ($p < 0,001$), чем у взрослого населения в трудоспособном возрасте, а показатель первичной заболеваемости выше, чем у военнослужащих Вооруженных сил России, но статистически незначимо.

Среднегодовалый уровень хронизации психических расстройств у взрослого населения трудоспособного возраста России оказался 11,6, у сотрудников МВД России — 1,9. 1-й ранг значимости сконструированной социально-эпидемиологической оценки составили показатели невротических, связанных со стрессом и соматоформных расстройств (5-я группа по МКБ-10) с долей 50,4%, 2-й ранг — органических, включая симптоматические, психических расстройств (2-я группа) — 25,6%, 3-й ранг — шизофрении, шизотипического и бредовых расстройств (3-я группа) — 10,7%. Совокупный удельный вес случаев указанных причин составил 86,7%.

Структура и динамика заболеваемости психическими расстройствами сотрудников МВД России диктуют необходимость совершенствования подходов к профилактике невротических, связанных со стрессом и соматоформных расстройств. Необходимо организовать системный мониторинг состояния психического здоровья сотрудников по месту их прикрепления на медицинское обслуживание. Целесообразно осуществлять психопрофилактические мероприятия в кабинетах медико-психологической помощи и медико-психологического консультирования в ведомственных медицинских учреждениях первичного амбулаторного звена, оказывающих первичную специализированную медико-санитарную помощь.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Двинских МВ, Ичитовкина ЕГ, Соловьев АГ, Жернов СВ. Особенности донозологических стресс-ассоциированных расстройств у комбатантов в зависимости от профиля их профессиональной деятельности. *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях*. 2023;(4):83–89. doi: 10.25016/2541-7487-2023-0-4-83-89
Dvinskikh MV, Ichitovkina EG, Soloviev AG, Zhernov SV. Pre-disease detection of stress-associated disorders in combatants depending on professional activity profile. *Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations*. 2024;(4):83–89. (In Russ.). doi: 10.25016/2541-7487-2023-0-4-83-89
2. Евдокимов ВИ, Шамрей ВК, Плужник МС. Боевой стресс: анализ направлений научных исследований (2005–2021 гг.): научное издание. СПб.: Издательский, 2023:98 (Серия «Чрезвычайные ситуации в мире и России»; вып. 2).
Evdokimov VI, Shamrey VK, Pluzhnik MS. Bolevoj stress: analiz napravlenij nauchnyh issledovanij (2005–2021 gg.): nauchnoe izdanie. St. Petersburg, 2023:98 (Serija Chrezvychajnye situacii v mire i Rossii; vyp. 2). (In Russ.).
3. Ичитовкина ЕГ, Злоказова МВ, Соловьев АГ. Системный мониторинг психического здоровья комбатантов — сотрудников полиции: монография. Архангельск: Изд-во Северного государственного медицинского университета, 2017:205.
Ichitovkina YeG, Zlokazova MV, Solov'ev AG. Sistemnyy monitoring psikhicheskogo zdorov'ya kombatan-tov — sotrudnikov politzii: monografiya. Arkhangel'sk, 2017:205. (In Russ.).
4. Рассоха АА, Ичитовкина ЕГ, Злоказова МВ, Соловьев АГ. Динамика формирования психических расстройств у комбатантов МВД России. *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях* 2022;(2):52–59. doi: 10.25016/2541-7487-2022-0-2-52-59
Rassokha AA, Ichitovkina EG, Zlokazova MV, Soloviev AG. Dynamics of the formation of mental disorders in combatants from the Ministry of Internal Affairs of Russia. *Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations*. 2022;(2):52–59. (In Russ.) doi: 10.25016/2541-7487-2022-0-2-52-59
5. Луговик ВФ, Сургутсков ВИ. Функции и задачи МВД России: соотношение и проблемы конкретизации. *Научный вестник Омской академии МВД России*. 2023;29(4):354–357. doi: 10.24412/1999-625X-2023-491-354-357
Lugovik VF, Surgutskov VI. Functions and tasks of the Russian ministry of internal affairs: correlation and problems of concretization. *Scientific Bulletin of the*

- Omsk Academy of the MIA of Russia*. 2023;29(4):354–357. (In Russ.). doi: 10.24412/1999-625X-2023-491-354-357
6. Соломатина ЕА. Реализация новых задач МВД России и осуществление государственной службы сотрудниками органов внутренних дел за год проведения специальной военной операции. *Вестник Московского университета МВД России*. 2023;(5):201–212. doi: 10.24412/2073-0454-2023-5-201-212.
Solomatina EA. Implementation of new tasks of the Ministry of internal affairs of Russia and the implementation of public service by employees of internal affairs bodies during the year of a special military operation. *Vestnik Moskovskogo universiteta MVD Rossii*. 2023;(5):201–212. (In Russ.). doi: 10.24412/2073-0454-2023-5-201-212
 7. Шамрей ВК, Евдокимов ВИ, Григорьев СГ, Лобачев АВ, Сивашенко ПП. Показатели психических расстройств у военнослужащих Вооруженных сил Российской Федерации (2003–2016 гг.): монография. СПб.: Политехника-сервис, 2017:129.
Shamrey VK, Evdokimov VI, Grigor'ev SG., Lobachev AV, Sivaschenko PP. Pokazateli psihicheskikh rasstrojstv u voennosluzhashhih Vooruzhennyh sil Rossijskoj Federacii (2003–2016 gg.): monografiya. St. Petersburg, 2017:129. (In Russ.).
 8. Ичитовкина ЕГ. Анализ заболеваемости психическими расстройствами сотрудников органов внутренних дел Российской Федерации. *Медицинский вестник МВД*. 2022;118(3):35–38. doi: 10.52341/20738080_2022_118_3_35
Ichitovkina EG. Analysis of mental disorders incidence in officers of the Internal affairs agencies of the Russian Federation. *MIA Medical Bulletin*. 2022;118(3):35–38. (In Russ.). doi: 10.52341/20738080_2022_118_3_35
 9. Евдокимов В.И., Иванов Н.М., Ичитовкина Е.Г., Лихолетов А.Г. Оценка состояния здоровья и заболеваемости сотрудников МВД России (2008–2023 гг.): монография / Департамент по материально-техническому и медицинскому обеспечению МВД России, Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. СПб.: ИПЦ «Измайловский», 2024:105. (Серия «Заболеваемость военнослужащих». Выпуск 22). Evdokimov VI, Ivanov NM, Ichitovkina EG, Liholeto AG. Ocenka sostojanija zdorov'ja i zaboлеваemosti sotrudnikov MVD Rossii (2008–2023 gg.): monografiya. St. Petersburg, 2024:105. (Seriia "Zaboлеваemost' voennosluzhashhih"; vyp. 22). (In Russ.).
 10. Медик ВА. Заболеваемость населения, история, современное состояние и методология изучения: монография, 2-е изд., перераб. и доп. М.: КноРус, 2023:526.
Medik VA. Zaboлеваemost' naseleniia, istoriia, sovremennoe sostoianie i metodologija izuchenii: monografiia, 2-e izd., pererab i dop. M.: KnoRus, 2023:526. (In Russ.).
 11. Заболеваемость всего населения России в 2023 году с диагнозом, установленным впервые в жизни: статистические материалы/ И.А. Деев, О.С. Кобякова, В.И. Стародубов, Г.А. Александрова, Н.А. Голубев, Ю.И. Оськов, А.В. Поликарпов, Е.А. Шелепова и др. М.: ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России, 2024:152.
Zaboлеваemost' vsego naseleniia Rossii v 2023 godu s diagnozom, ustanovlennym v pervye v zhizni: statisticheskie materialy/ I.A. Deev, O.S. Kobiakova, V.I. Starodubov, G.A. Aleksandrova, N.A. Golubev, Iu.I. Os'kov, A.V. Polikarpov, E.A. Shelepova i dr. M.: FGBU "TsNIIOIZ" Minzdrava Rossii, 2024:152. (In Russ.).
 12. Котова ЕГ, Кобякова ОС, Стародубов ВИ, Александрова ГА, Голубев НА, Оськов ЮИ, Поликарпов АВ, Шелепова ЕА. Заболеваемость населения старше трудоспособного возраста по России в 2020 году с диагнозом, установленным впервые в жизни: статистические материалы. Ч. VII. Москва: Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения, 2021:184. ISBN: 978-5-94116-046-4. doi: 10.21045/978-5-94116-046-4
Kotova EG, Kobiakova OS, Starodubov VI, Aleksandrova GA, Golubev NA, Os'kov IuI, Polikarpov AV, Shelepova EA. Zaboлеваemost' naseleniia starshe trudospobnogo vozrasta po Rossii v 2020 godu s diagnozom, ustanovlennym v pervye v zhizni: statisticheskie materialy. Ch. VII. Moskva: Tsentral'nyi nauchno-issledovatel'skii institut organizatsii i informatizatsii zdravookhraneniia, 2021:184. ISBN: 978-5-94116-046-4 (In Russ.). doi: 10.21045/978-5-94116-046-4
 13. Котова ЕГ, Кобякова ОС, Стародубов ВИ, Александрова ГА, Голубев НА, Оськов ЮИ, Поликарпов АВ, Шелепова ЕА. Общая заболеваемость взрослого населения России в 2021 году: статистические материалы. Ч. VI. Москва: Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения, 2011–2023. doi: 10.21045/978-5-94116-074-7-2022
Kotova EG, Kobiakova OS, Starodubov VI, Aleksandrova GA, Golubev NA, Os'kov IuI, Polikarpov AV, Shelepova EA. Obshchaia zaboлеваemost' vzroslogo naseleniia Rossii v 2021 godu: statisticheskie materialy. Ch. VI. Moskva: Tsentral'nyi nauchno-issledovatel'skii institut organizatsii i informatizatsii zdravookhraneniia, 2011–2023. (In Russ.). doi: 10.21045/978-5-94116-074-7-2022
 14. Котова ЕГ, Кобякова ОС, Стародубов ВИ, Александрова ГА, Голубев НА, Оськов ЮИ, Поликарпов АВ, Шелепова ЕА. Общая заболеваемость взрослого населения старше трудоспособного возраста по России в 2020 году: статистические материалы. Ч. VIII. Москва: Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации

здравоохранения, 2011–2023:196. ISBN: 978-5-94116-049-5

Kotova EG, Kobiakova OS, Starodubov VI, Aleksandrova GA, Golubev NA, Os'kov IuI, Polikarpov AV, Shelepova EA. Obshchaia zabollevaemost' v zroslogo naseleniia starshe trudosposobnogo vozrasta po Rossii v 2020 godu: statisticheskie materialy. Ch. VIII. Moskva: Tsentral'nyi nauchno-issledovatel'skii institut organizatsii i informatizatsii zdravookhraneniia, 2011–2023:196. ISBN: 978-5-94116-049-5 (In Russ.).

15. Григорьев СГ, Евдокимов ВИ, Сивашенко ПП. Медико-статистические показатели состояния здоровья военнослужащих Вооруженных сил Российской

Федерации (2003–2016 гг.): монография / Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России. СПб.: Политехника-сервис, 2017:119.

Grigor'ev SG, Evdokimov VI, Sivashchenko PP. Mediko-statisticheskie pokazateli sostoiianiia zdorov'ia voennosluzhashchikh Vooruzhennykh sil Rossiiskoi Federatsii (2003–2016 gg.): monografiia / Voenno-meditsinskaia akademiia im. S.M. Kirova, Vserossiiskii tsentr ekstretnoi i radiatsionnoi meditsiny im. A.M. Nikiforova MChS Rossii. SPb.: Politekhnikaservis, 2017:119. (In Russ.).

Сведения об авторах

Владимир Иванович Евдокимов, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова; преподаватель кафедры психиатрии, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0771-2102>

9334616@mail.ru

Елена Геннадьевна Ичитовкина, доктор медицинских наук, доцент, врач-психиатр, главный внештатный психиатр МВД России, ФКУЗ «Центральная поликлиника № 2 МВД России», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8876-6690>

elena.ichitovckina@yandex.ru

Владислав Казимирович Шамрей, доктор медицинских наук, профессор, главный психиатр Минобороны России, начальник кафедры, кафедра психиатрии, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-1165-6465>

shamreyv.k@yandex.ru

Андрей Горгоньевич Соловьев, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой, кафедра психиатрии и клинической психологии, Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0350-1359>

ASoloviev1@yandex.ru

Михаил Сергеевич Плужник, курсант, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0009-0002-0535-533X>

pluzhnikms@yandex.ru

Information about the authors

Vladimir I. Evdokimov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Principal Researcher, Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia; Lecturer, Department of Psychiatry, Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0771-2102>

9334616@mail.ru

Elena G. Ichitovkina, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Psychiatrist (Chief Freelance Psychiatrist of the Ministry of Internal Affairs of Russia), FSHI "Central polyclinic 2, Ministry of Internal Affairs of Russia", Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8876-6690>

elena.ichitovckina@yandex.ru

Vladislav K. Shamrey, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Psychiatrist of the Russian Ministry of Defense, Head of the Department, Department of Psychiatry, Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1165-6465>

shamreyv.k@yandex.ru

Andrey G. Soloviev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Department of Psychiatry and Clinical Psychology, Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0350-1359>

ASoloviev1@yandex.ru

Mikhail S. Pluzhnik, cadet, Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0009-0002-0535-533X>

pluzhnikms@yandex.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interests.

Дата поступления 13.06.2024
Received 13.06.2024

Дата рецензирования 22.07.2024
Revised 22.07.2024

Дата принятия к публикации 24.09.2024
Accepted for publication 24.09.2024

Этологовидеографические корреляты психических расстройств в невербальном поведении (Сообщение I: характеристики частоты и длительности мимико-пантомимических реакций)

А.А. Марченко¹, А.В. Лобачев¹, О.С. Виноградова¹, Д.В. Моисеев¹, П.И. Дмитриев², Е.С. Щелканова³, М.Р. Назарова³, А.А. Володарская¹, К.В. Рудакова¹, В.Ч. Данг¹

¹ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

² ООО «НПП «Видеомикс», Санкт-Петербург, Россия

³ Военный инновационный технополис «Эра», Анапа, Россия

Автор для корреспонденции: Александр Васильевич Лобачев, lobachev_alexand@mail.ru

Резюме

Обоснование: отсутствие наглядных признаков психических расстройств, доступных объективной регистрации, является известной проблемой в психиатрии. Изучение невербального поведения на базе этологической парадигмы с использованием технологий автоматической детекции может быть одним из подходов к решению этой проблемы. **Цель работы:** провести сравнительное контролируемое исследование мимико-пантомимической активности больных с невротическими расстройствами и патологией шизофренического спектра для поиска поведенческих биомаркеров этих нарушений. **Пациенты, группа контроля и методы:** обследованы 19 пациентов с расстройствами шизофренического спектра (РШС), 23 человека — с невротическими расстройствами (НР), 22 здоровых испытуемых контрольной группы (КГ). У лиц с РШС выраженность симптоматики определялась по Шкале позитивных и негативных синдромов (PANSS), при НР — по шкалам Гамильтона для оценки тревоги (Hamilton Anxiety Rating Scale, HAMA-14) и депрессии (Hamilton Rating Scale for Depression, HAMD-17). Анализ невербального поведения осуществляли с помощью аппаратно-программного комплекса (АПК) биометрической видеоаналитики «МИКС ВР-19» по двигательным единицам (ДЕ) системы кодирования лицевых действий (The Facial Action Coding System, FACS). **Результаты:** по показателям частоты и длительности мимико-пантомимические реакции пациентов с РШС характеризовались большей активностью областей рта и глаз и снижением активности мимики в области бровей и уменьшением движений головы. При НР более редко наблюдалась фронтальная ориентация к собеседнику, отмечена большая длительность выражения печали и меньшая продолжительность — реакции удивления. Факторный анализ показал, что двигательные единицы в КГ образовывали мимические комплексы «задумчивость», «вспоминание», «отсутствие негативизма», «отсутствие недоверчивости»; в группе НР — «поиск решения», «удивление», «беспомощность», «смущение/застенчивость», «недоверчивость»; в группе РШС — «недоверчивое удивление», «переживание неудачи», «скепсис/недоверчивость», «удовлетворенность/превосходство». **Выводы:** мимико-пантомимическое реагирование КГ в норме отражало когнитивные процессы и характеризовалось эмоциональной нейтральностью в структуре поведенческих комплексов внимания, контакта и поискового поведения. При НР наблюдалось сочетание когнитивных и аффективно-личностных мимических реакций в рамках избегающего/оборонительного агонистического поведения и неопобий. При РШС преобладали мимические реакции эмоционально-насыщенного содержания в пределах комплекса предупредительно-агрессивного агонистического поведения.

Ключевые слова: невербальное поведение, мимика, кодирование лицевой активности (FACS), биометрическая видеоаналитика, этологовидеографический метод, шизофрения, невротические расстройства

Для цитирования: Марченко А.А., Лобачев А.В., Виноградова О.С., Моисеев Д.В., Дмитриев П.И., Щелканова Е.С., Назарова М.Р., Володарская А.А., Рудакова К.В., Данг В.Ч. Этологовидеографические корреляты психических расстройств у военнослужащих (Сообщение 1: характеристики частоты и длительности мимико-пантомимических реакций). *Психиатрия*. 2024;22(6):43–53. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-6-43-53>

RESEARCH

UDC 616.891

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-6-43-53>

Ethologicovideographic Correlates of Mental Disorders in Nonverbal Behavior (Part I: Frequency and Duration Characteristics of Facial-Pantomimic Reactions)

A.A. Marchenko¹, A.V. Lobachev¹, O.S. Vinogradova¹, D.V. Moiseev¹, P.I. Dmitriev², E.S. Shchelkanova³, M.R. Nazarova³, A.A. Volodarskaya¹, K.V. Rudakova¹, V.Ch. Dang¹

¹ S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

² LLC "NPP "Videomix", St. Petersburg, Russia

³ Military innovative technopolis "Era", Anapa, Russia

Corresponding author: Alexander Vasilievich Lobachev, lobachev_alexand@mail.ru

Summary

Background: the lack of obvious signs of mental disorders available for objective registration is known problems of psychiatry. The study of nonverbal behavior based on the ethological paradigm using automatic detection technologies may be one of the approaches to solving this problem. **The aim of study** was to compare the facial and pantomimic activity of patients with neurotic disorders and pathology of the schizophrenia spectrum in a controlled ethologovideographic study to search for behavioral biomarkers of these disorders. **Patients, Control Group and Methods:** 19 patients with schizophrenia spectrum disorders (SSD), 23 with neurotic disorders (ND), and 22 healthy subjects of control group (CG) were examined. The severity of SSD symptoms was determined using the PANSS scale; for ND on used the Hamilton Anxiety (HAMA-14) and Depression (HAMD-17) scales. Analysis of non-verbal behavior was carried out using the biometric video analytics complex "MIX VR-19" based on action units (AU) of the Facial Action Coding System (FACS). **Results:** according to the frequency and duration of facial and pantomimic reactions, facial mimics in patients with Sch was characterized by greater activity in the areas of the mouth and eyes, with a decrease of mimic activity in the area of eyebrows and head movements. Frontal orientation towards the interviewer was less frequent, while a longer duration of sadness expression and a shorter duration of surprise reactions were revealed in ND patients. Factor analysis showed that AU formed the facial complexes "thoughtfulness", "remembering", "lack of negativism", "lack of distrust" in control; "search for a solution", "surprise", "helplessness", "embarrassment/shyness", "distrust" characterized NR group while "incredulous surprise", "experience of failure", "skepticism/distrust", "satisfaction/superiority" were found in SSD group. **Conclusions:** the mimic-pantomimic response of mentally healthy persons reflected cognitive processes and was characterized by emotional neutrality in the structure of behavioral complexes of attention and contact as well as of exploring behavior. A combination of cognitive and affective facial reactions was observed within the framework of avoidant-defensive agonistic behavior and neophobia in ND. Facial reactions of emotionally charged content predominated within the complex of preventive-aggressive agonistic behavior were the most frequent patterns of nonverbal behavior in SSD.

Keywords: facial expression analysis, behavior descriptors, nonverbal behavior, FACS, biometric video analytics, ethologovideographic method, schizophrenia, neurotic disorders

For citation: Marchenko A.A., Lobachev A.V., Vinogradova O.S., Moiseev D.V., Dmitriev P.I., Shchelkanova E.S., Nazarova M.R., Volodarskaya A.A., Rudakova K.V., Dang V.Ch. Ethologovideographic correlates of mental disorders in military personnel (Part I: Frequency and Duration Characteristics of Facial-Pantomimic Reactions). *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2024;22(6):43–53. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-6-43-53>

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что проблема диагностики была и остается одной из ключевых в психиатрии. Объективная сложность психопатологического обследования, обусловленная необходимостью одновременного анализа и осмысления разнородных по сути единиц наблюдения (семантика, прагматика и фонационные особенности речевых высказываний пациента, его поза, мимика, жесты, локомоции и т.п.), при внедрении в практику МКБ-10 привела к редукции клинко-психопатологического метода до формальной калькуляции «ограниченного количества относительно независимых стандартных признаков» [1], где лишь в единичных случаях фигурируют элементы наблюдения (например, наличие ажитации или заторможенности в критериях соматического синдрома при депрессивном эпизоде). Следует при этом учитывать, что большинство симптомов/критериев как основных единиц анализа представляет собой конвенциональные, т.е. установленные в результате соглашения, знаки, что, безусловно, приводит к разночтению и различной оценке их диагностической роли [2]. Поэтому следует согласиться с мнением автора цитируемого исследования, что «поиск наглядных, иконических знаков, доступных объективной регистрации с помощью инструментальных, лабораторных, генетических и прочих методов исследования, т.е. соответствующих “золотому стандарту” диагностики», является одной из ключевых задач психиатрии.

В этом контексте особый интерес представляет изучение таких, довольно простых (по сравнению, например, с генетическими и нейровизуализационными исследованиями) с материально-технической

и экономической точки зрения подходов, как оценка поведенческих паттернов на базе этологической парадигмы.

Так А.Н. Корнетов и соавт. [3] показали, что типология невербального поведения при психозах определяется диссоциацией мимических выражений верхней и нижней частей лица, жестами отстранения и отвращения, демонстрации, латентной тревоги, выдвиганием нижней челюсти как признаком агрессивно-предупредительных намерений. При нарастании негативной симптоматики отмечаются диссоциация правой и левой половин лица, насильственные формы улыбки, жесты смущения, отстранения, покорности.

И.В. Ганзин [4] приводит следующие кинетические характеристики эндогенных психических расстройств: снижение динамики и уменьшение информативности кинетических показателей, признаки диссоциации как в рамках одного канала, так и в структуре кинетики в целом, высокая частота субмиссивно-статичных признаков, стереотипий, низко специфичных и семантически недифференцированных характеристик. Депрессивные расстройства, по мнению того же автора, определяются снижением динамики основных кинетических показателей (особенно по каналам мимики и жестов) и статично-субмиссивными характеристиками семантики мимических реакций. Для тревожно-фобических расстройств характерна череда сменяющихся выражений тревоги, смущения, волнения, раздражения, неловкости на фоне «искусственной» гипомимии с фиксацией взгляда на нейтральных объектах, минимизация жестового компонента при доминировании знаков латентной тревоги (касание пальцами области рта и глаз, жесты-акценты в местах прегнантного

(в контексте гештальт-терапии) манипулирования, манипуляции объектами).

S. Scherer и соавт. [5] на основании обобщения научных публикаций указывают, что для депрессии характерны уменьшение подвижности рта, количества улыбок, жестов, объема речи, реакций искренней радости, эмоциональной выразительности поведения, снижение уровня невербального взаимодействия с собеседником и визуального контакта и, напротив, отмечается увеличение числа реакций груминга, нахмуриваний, пролонгированных пауз, отворачиваний головы, взглядов вниз и отведения взгляда, «неспецифичности» взгляда; а при ПТСР выявляется повышенное число реакций гнева, при тревоге — суетливости.

Вместе с тем очевидная трудоемкость подобного анализа привела к постепенному внедрению в исследования методов цифровых технологий на базе компьютерного зрения и аффективных вычислений. Так, при расстройствах аутистического спектра анализ этограммы с 88 элементами поведения, включавшими позы тела, выражения лица, наклоны головы, характеристики взгляда, жесты и др., позволил L.F. Pegoraro и соавт. [6] построить дифференциальную модель с диагностической надежностью 98,4%.

Сходная модель была разработана J.T. Fiquet и соавт. [7] для диагностики депрессивных расстройств. По данным авторов, мимика и пантомимика пациентов с депрессивным расстройством отличаются большей частотой «отрицательных» двигательных единиц (ДЕ), таких как пожимание плечами, наклон головы вниз, опускание уголков губ, защитные жесты рук, нахмуривание бровей, плач, и меньшей — «положительных» ДЕ, включая поддержание зрительного контакта и улыбку.

В работе T. Gupta [8] показано, что у лиц с расстройствами шизофренического спектра (РШС) во время нейтрального сегмента клинического интервью наблюдалось нивелирование мимики радости при усилении мимических выражений гнева. По мнению автора, эти характеристики могут служить поведенческими биомаркерами психотических расстройств.

Ранее и авторами настоящего исследования была показана перспективность такого подхода, позволяющего обнаружить принципиальные различия сложных комплексов поведенческих реакций у здоровых лиц и у больных с РШС. Оказалось, что у психически здоровых мимико-пантомимические паттерны группировались в кластеры «заигрывание», «оборонительно-агонистическое поведение», «реакция неуверенности» и «поисковое поведение», в то время как у больных РШС эти паттерны образовывали такие комплексы, как «суетливость», «защитная реакция», «контроль собеседника», «запрос поддержки» и «защита центра тела» [9].

Большинство работ по этой тематике посвящено изложению технических деталей и алгоритмов математического анализа поведенческих актов и лишь в незначительной степени освещает особенности мимико-пантомимического реагирования при разных формах психических расстройств. При этом,

наряду с подходом, основанным на регистрации мимических движений (Facial Action Coding System, FACS, eFACS [10]), все чаще предлагается использовать для диагностики в качестве базовых единиц анализа выделенные с помощью сетей глубокого обучения комплексные выражения ряда ведущих эмоций [11, 12]. Однако следует отметить, что при реализации данного решения игнорируется тот факт, что диагностика проводится в рамках коммуникативных актов, где выражение эмоций зачастую отражает лишь эффект воспринятого объектом сообщения (перлокутивный компонент), тогда как иллокутивная функция (цель говорящего) остается за рамками этих понятий. Причиной этого является описание реагирования менее известными в научной среде конструктами (например, подача или запрос обратной связи, регулирование очередности речевых актов, принятие/непринятие и др. [13]), имеющими свое характерное поведенческое оформление.

Цель — провести сравнительное контролируемое этологовидеографическое исследование мимико-пантомимической активности больных с невротическими расстройствами и с патологией шизофренического спектра и предпринять поиск поведенческих биомаркеров этих нарушений.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В качестве обследованной выборки послужили две группы военнослужащих, проходивших лечение в клинике психиатрии ВМедА. В первую группу было включено 19 пациентов с расстройствами шизофренического спектра (рубрика F2 МКБ-10), средний возраст которых составил $23,8 \pm 5,6$ года, средняя длительность заболевания — $4,6 \pm 5,9$ года. В диагностическом распределении РШС преобладала параноидная форма шизофрении (F20 — 54,6%). Шизоаффективное расстройство (F25) было диагностировано в 24,2% случаев, и еще в 21,2% выявлены острые и преходящие психотические расстройства (F23). Вторую группу (НР) составили 23 пациента с невротическими расстройствами (F4), средний возраст — $24,6 \pm 3,2$ года, средняя длительность заболевания — $4,2 \pm 4,1$ года. В эту группу были включены пациенты с расстройствами адаптации (F43.2 — 48,2%), тревожно-фобическими (F40 — 21,7%) и другими тревожными (F41 — 30,4%) расстройствами.

Клинические выборки были дополнительно обследованы с помощью стандартизированных методик, по результатам которых выраженность позитивной симптоматики по шкале PANSS у лиц с РШС составила $19,9 \pm 6,5$ балла, негативной — $29,1 \pm 5,1$ балла, суммарный показатель — $61,2 \pm 14,7$ балла, что соответствует относительно лёгкой степени тяжести клинических проявлений (~3 балла по шкале CGI [14]). У лиц с НР тяжесть состояния составила $8,0 \pm 3,9$ по шкале оценки тревоги Гамильтона (НАМА-14), что соответствует легким нарушениям. Суммарный балл по шкале HAMD-17 $6,3 \pm 3,6$ отражал отсутствие депрессии.

По шкале самооценки тревоги Шихана $33,2 \pm 21,9$ балла соответствовали субъективно тяжелым нарушениям, по Опроснику страха Маркса–Метьюса (Marks–Mathews fear questionnaire) общий индекс фобии определялся в $22,0 \pm 15,4$ балла, уровень избегания — в $13,3 \pm 9,9$ балла, что также соответствует субъективно тяжелым нарушениям [15].

В контрольную группу (КГ) вошли 22 сопоставимых по возрасту психически здоровых военнослужащих Западного военного округа.

Этические аспекты

Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие на участие в программе. Протокол научного исследования и информированное согласие были одобрены Этическим комитетом при ВМедА имени С.М. Кирова (протокол № 269 от 18 октября 2022 г.). Исследование соответствовало положениям Хельсинкской декларации 1964 г., пересмотренной в 1975–2013 гг.

Ethical considerations

All examined participants of study signed the informed consent to take part in a study. The scientific research protocol and informed consent were approved by the Ethics Committee at the S.M. Kirov (protocol No. 269, Oct. 18, 2022). The study complied with the provisions of the 1964 Declaration of Helsinki, as revised 1975–2013.

Анализ поведенческих реакций осуществляли с помощью АПК биометрической видеоаналитики (БМВА) «МИКС ВР-19» на основании проводившегося с обследуемыми структурированного интервью. Интервью содержало вопросы об анамнестических сведениях, задания на воспоминание и представление зрительных образов (описать обстановку в комнате пациента, несуществующее животное «сункарот»), счет в уме (умножение двузначного числа на однозначное), речевую беглость (называние существительных на определенную букву на скорость), скрининговые вопросы на наличие расстройств психотического и невротического спектра, признаков девиантного поведения, тест «Решение анаграмм» (последнее задание включало 6 обычных задач — «панкка» (капкан), «иозмци» (эмоции), «отлеп» (полет), «яялогансс» (согласная), «враниеце» (вращение), «равплои» (правило), «оркоб» (короб) — и три задания, не имеющих решения («иакплл, форяиивнца, куубал»). В случае невозможности предъявить ответ экспериментатор с целью индукции фрустрации у обследуемого демонстрировал ему свое разочарование и высказывал порицание.

АПК был оснащен двумя (для портретной съемки и для съемки общего плана) видеокамерами, идентичными по характеристикам (модель асА2040-90um на базе сенсора CMOSIS CMV4000). Для формирования изображения общего плана использовали фиксированный объектив с фокусным расстоянием 35 мм; для формирования портретного изображения использовался вариофокальный объектив 25–55 мм, регулировка фокусировки осуществлялась автоматически на базе

анализа резкости получаемых изображений. Камеры проводили съемку с частотой 30 кадров в секунду. Разрешение кадра 1920 на 1080 элементов, что соответствует стандарту FHD.

Алгоритм детектирования изображения построен на базе метода Viola–Jones [16]. Детектировались следующие мимические и пантомимические ДЕ (Action Unit, AU): фронтальная ориентация головы (аналог AU0 в системе кодирования мимических движений FACS [15]), одиночный поворот головы в сторону (AU51–52), наклон головы вниз (AU54), поднятие головы вверх (AU53), трясение головой (жест «нет»), кивок головой (жест «да», AU85), односторонний скос уголка губ («кривая ухмылка», AU14L/R), улыбка (AU12/13), зевание (AU27–3), приоткрывание рта (AU26), ретракция губ (AU24), подъем обеих бровей (AU2), нахмуривание бровей (AU4), поднятие внутренних углов бровей (AU1), взгляд горизонтально влево (AU61), взгляд горизонтально вправо (AU62), взгляд вертикально вверх (AU63), взгляд вертикально вниз (AU64), прищуривание обоих глаз (AU6), закрытие обоих глаз (AU43), широкое раскрытие глаз (AU5), асимметричная ширина глазных щелей (прищуривание одного глаза, подмигивание (AU46)). На каждом этапе и для интервью в целом регистрировали суммарное и среднее (за один вопрос интервью) количество последовательных серий ДЕ, занимающих > 1 кадра, для исключения ложных срабатываний (в условных единицах), а также их суммарную и среднюю (за 1 минуту) длительность (мс/мин). В обработку включали эпизоды «активной» коммуникации пациента, начинавшиеся с конца вопроса интервьюера и завершавшиеся окончанием ответа пациента. Анализировались как периоды ответов на каждый вопрос интервью, так и всех его этапов по отдельности и интервью в целом. В связи с отсутствием или только единичными случаями регистрации из статистического анализа были исключены следующие ДЕ: поднятие головы вверх (AU53), отрицательное покачивание головой (жест «нет»), кивок головой (жест «да», AU85), зевание (AU27–3) и нахмуривание бровей (AU4), широкое раскрытие глаз (AU5).

Статистическую обработку результатов клинических исследований выполняли с использованием программы «StatSoft Statistica 12.0 for Windows». При проведении статистического анализа вычисляли средние групповые значения аргументов, дисперсию, кривизну и эксцесс. Распределение принимали как нормальное при величине последних двух параметров менее 2. Для последующего анализа устанавливали различия показателей между исследуемыми группами. При этом если распределение генеральной совокупности показателей соответствовало критериям нормального распределения, использовали t-критерий Стьюдента. Не соответствующие нормальному распределению признаки (непараметрические) оценивали с использование t-критерия Вилсона для зависимых выборок. С целью статистической проверки гипотез рассчитывали хи-квадрат Фишера для всех исследуемых групп.

Таблица 1. Среднегрупповые показатели суммарного количества и суммарной длительности детектируемых двигательных единиц (ДЕ) на протяжении всего интервью (усл. ед.)

Table 1 Mean sum number and sum duration of detected movement unit (AU) during the interview (conventional unit)

Название ДЕ/Name of MU	№ ДЕ (AU) по Экману/ Eckman Action Unit (AU)	РШС/ Schizophrenia spectrum disorders	HP/Neurotic disorder	Контрольная группа/Control
Суммарное количество ДЕ на протяжении всего интервью (усл. ед.)/Mean sum number of AU during the interview (conventional unit)				
Фронтальная ориентация головы/Frontal head orientation	AU0	72,3 ± 51,5	17,1 ± 14,0	29,2 ± 32,2
Одиночный поворот головы в сторону/Head turn	AU51-52	34,4 ± 53,3	52,4 ± 44,5	29,8 ± 21,7
Наклон головы вниз/Head down	AU54	31,6 ± 17,9*	16,9 ± 19,5	9,6 ± 12,3
Односторонний скос уголка губ («кривая ухмылка»)/Dimpler	AU14L/R	251,8 ± 184,8	168,0 ± 220,9	127,7 ± 94,4
Улыбка/Lip corner puller/Sharp lip puller	AU12/13	22,2 ± 21,4	11,3 ± 30,0	8,3 ± 15,0
Приоткрывание рта/Jaw drop	AU26	87,0 ± 88,0*	17,1 ± 14,3	26,3 ± 40,5
Сжатие губ/Lip pressor	AU24	50,4 ± 81,0	15,3 ± 53,8	25,9 ± 58,9
Подъем внешних краев бровей/Outer brow raiser	AU2	32,8 ± 73,1	35,0 ± 76,1	26,4 ± 21,4
Подъем внутренних краев бровей/Inner brow raiser	AU1	24,2 ± 21,5	15,1 ± 12,3	15,5 ± 46,6
Взгляд влево/Eyes turn left	AU61	18,0 ± 24,2*	22,5 ± 46,2	49,3 ± 29,1
Взгляд вправо/Eyes turn right	AU62	50,9 ± 40,8	45,2 ± 48,8	58,2 ± 81,1
Взгляд вверх/Eyes up	AU63	89,4 ± 77,5*	15,3 ± 18,7	2,7 ± 8,8
Взгляд вниз/Eyes down	AU64	42,9 ± 84,9*	7,7 ± 9,5	1,2 ± 3,9
Прищуривание/Cheek raiser	AU6	34,2 ± 78,2	68,7 ± 70,3	21,8 ± 26,9
Прикрытие обоих глаз/Eyes closed	AU43	151,0 ± 133,8	91,6 ± 92,9	74,8 ± 86,7
Прищуривание одного глаза, подмигивание/Wink	AU46	287,8 ± 112,7*	208,4 ± 171,1	133,3 ± 104,8
Суммарная длительность детектируемых ДЕ на протяжении всего интервью (мс)/Mean sum duration of AU during the interview (conventional unit)				
Фронтальная ориентация головы/Frontal head orientation	AU0	14 641,8 ± 16 949,6	11132,1 ± 12223,0	20 649,5 ± 9705,6
Одиночный поворот головы в сторону/Head turn	AU51-52	1211,4 ± 3634,3*	11136,4 ± 10113,0	5942,4 ± 5530,5
Наклон головы вниз/Head down	AU54	10056,2 ± 12374,1	5839,4 ± 5873,7	6414,0 ± 5296,8
Односторонний скос уголка губ («кривая ухмылка»)/Dimpler	AU14L/R	50292,2 ± 44995,1	69578,1 ± 98805,9	69430,8 ± 25343,1
Подниматель уголка губы (острый)/Lip corner puller (sharp)	AU12/13	4380,9 ± 4884,7*	2491,6 ± 2102,6	1620,4 ± 1623,3
Приоткрывание рта/Jaw drop	AU26	8241,0 ± 5933,9	6473,7 ± 5107,6	5718,5 ± 7081,6
Сжатие губ/Lip pressor	AU24	3179,4 ± 4023,8	1821,2 ± 2012,1	7004,8 ± 7250,3
Подъем внешних краев бровей/Outer brow raiser	AU2	9391,3 ± 9375,7*	9447,1 ± 9132,4#	39915,8 ± 39190,6
Подъем внутренних краев бровей/Inner brow raiser	AU1	3967,0 ± 4030,2	11005,0 ± 8520,9#	2672,7 ± 3829,3
Взгляд влево/Eyes turn left	AU61	1101,0 ± 1011,5*	1254,1 ± 2309,0	2030,3 ± 639,1
Взгляд вправо/Eyes turn right	AU62	818,4 ± 737,0	1342,1 ± 872,0	1245,4 ± 930,6
Взгляд вверх/Eyes up	AU63	601,3 ± 505,5	173,6 ± 422,7	167,5 ± 374,5
Взгляд вниз/Eyes down	AU64	536,8 ± 806,6	123,3 ± 318,0	64,8 ± 144,8
Прищуривание/Cheek raiser	AU6	968,8 ± 908,9	1984,5 ± 1908,3	800,8 ± 831,3
Прикрытие обоих глаз/Eyes closed	AU43	10743,7 ± 8583,2	6462,0 ± 7364,7	12220,9 ± 11651,6
Прищуривание одного глаза, подмигивание/Wink	AU46	3036,0 ± 2709,9*	2986,0 ± 2282,2	962,8 ± 1 020,2

Примечания: * — различия между контрольной группой и группой ШП статистически значимы при $p < 0,05$, # — различия между контрольной группой и группой НР статистически значимы при $p < 0,05$.
Notes: * — significant difference between CG and SCH; # — significant difference between CG and ND.

Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Результаты представлялись в виде среднего значения и стандартного отклонения.

Для корреляционного анализа параметрических данных использовали метод Пирсона, а для непараметрических признаков — метод Спирмена (соответствующие модули «Statistica 12.0 for Windows»). Факторный анализ осуществляли с помощью соответствующего

модуля программы «Statistica 12.0 for Windows», использовали метод главных компонент на основе корреляционной матрицы с вращением Varimax (сырые данные); в случае, если матрица корреляций являлась сингулярной, вычисления основывались на обобщенной обратной матрице. При выборе количества факторов основывались на пороге объясненной дисперсии в 70%.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ общего количества ДЕ на протяжении всего интервью показал, что у лиц с РШС по сравнению с контролем значимо чаще ($p < 0,05$) наблюдались ориентация головы (фронтально) на собеседника, приоткрывание рта, прищуривание одного глаза и взгляды, направленные вдоль вертикальной оси (вверх и вниз), но с меньшей частотой детектировался взгляд влево. Значимых различий по этому показателю между группами НР и здоровых лиц выявлено не было (табл. 1).

Средняя длительность мимико-пантомимических актов на протяжении всего интервью была значимо большей у военнослужащих с РШС по сравнению с КГ в отношении ДЕ «улыбка» и «прищуривание одного глаза» и меньшей — по ДЕ «одинокый поворот головы в сторону», «подъем внешних краев бровей» и «взгляд влево». Лица с НР отличались от КГ меньшей длительностью мимики удивления («подъем внешних краев бровей») и большей — мимики печали/«загруженности» («подъем внутренних краев бровей») (табл. 1).

Сходными были и показатели средних частот встречаемости ДЕ. Так, у лиц с РШС значимо более частыми, чем в КГ, были «наклон головы вниз», «приоткрывание рта», «взгляд вверх» и «взгляд вниз», а более редкими — «одинокый поворот головы в сторону» и «взгляд влево». При НР реже, чем в КГ, наблюдались «фронтальная ориентация головы» и «одинокый поворот головы в сторону» (табл. 2).

Показатели средней длительности ДЕ характеризовались у лиц с РШС более длительными, чем в КГ, взглядами вверх и вниз и менее продолжительными поворотами головы в сторону и взглядами влево. У больных с НР выявлена меньшая длительность сжатия губ и подъема внешних краев бровей, но большая — подъема внутренних краев бровей (табл. 2).

В целом больные с РШС отличались от группы здоровых лиц большими значениями усредненных суммарных и средних частот двигательных единиц области

рта — AU14L/R, AU12/13, AU26, AU24 ($102,9 \pm 81,4$ vs $47,1 \pm 37,9$ и $2,0 \pm 1,4$ vs $1,0 \pm 0,6$ соответственно) и глаз — AU6, AU43, AU46 ($76,6 \pm 35,6$ vs $157,7 \pm 108,6$ и $3,5 \pm 1,5$ vs $2,0 \pm 0,7$ соответственно), тогда как различий между группами НР и КГ по этим параметрам выявлено не было, равно как не отмечено и значимой разницы в показателях длительности ДЕ между группами ШР/КГ и НР/КГ.

Корреляционный анализ показал наличие прямой умеренной силы связи между регистром тяжести состояния (по вектору от более тяжелого к более легкому: РШС → НР → КГ) и количествами наклонов головы вниз (AU54, КК = 0,40), случаев приоткрывания рта (AU26, КК = 0,36), взглядов вверх (AU63, КК = 0,33) и вниз (AU64, КК = 0,33). Кроме того, у лиц с РШС выраженность позитивных симптомов по шкале PANSS прямо коррелировала с количеством серий фронтального положения головы (AU0, КК = 0,66) и обратно — с числом взглядов вниз (AU64, КК = -0,75); выраженность негативных симптомов обнаруживала обратные корреляции с количеством взглядов вниз (AU64, КК = -0,72) и прищуриваний одного глаза (AU46, КК = -0,83).

У лиц с НР обнаруживались только обратные корреляции между количеством наклонов головы вниз (AU54), с одной стороны, и общим индексом фобии (КК = -0,38) и уровнем избегания (КК = -0,39) по Шкале фобий Маркса-Шихана (Marks-Sheehan Phobia Scale) — с другой (рис. 1).

Факторный анализ показал различия группирования ДЕ в обследованных группах. Так, у здоровых испытуемых (КГ) они образовывали мимические комплексы, которые объясняли 86% дисперсии признаков и условно были обозначены, согласно частичному соответствию описаниям [4], как:

- «задумчивость» (37% дисперсии) — включал в себя ДЕ «приоткрытие рта» (AU26, КК = 0,86), «подъем внутренних краев бровей» (AU1, КК = 0,98), взгляды вправо (AU62, КК = 0,84), вверх (AU63, КК = 0,98), вниз (AU64, КК = 0,98), «прикрытие обоих глаз» (AU43, КК = 0,82);



Рис. 1. Корреляционные связи психометрических характеристик с количественными показателями мимико-пантомимической активности у лиц с шизофреническими (слева) и невротическими (справа) расстройствами
Fig. 1 Correlations of psychometric characteristics of facial-pantomimic activity in patients with schizophrenic and neurotic disorders

Таблица 2. Среднегрупповые показатели средней частоты и средней длительности детектируемых ДЕ на протяжении всего интервью (ед/мин)**Table 2** Mean frequency and mean duration of detected AU during the interview

Название ДЕ/Name of AU	№ ДЕ (AU) по Экману/Eckman Action Unit (AU)	РШС/ Schizophrenia spectrum disorders	HP/Neurotic disorder (ND)	Контрольная группа/ Control
<i>Среднегрупповые показатели средней частоты детектируемых ДЕ на протяжении всего интервью (ед/мин)/Mean frequency of detected AU during the interview</i>				
Фронтальная ориентация головы/Frontal head orientation	AU0	1,9 ± 1,8	0,7 ± 0,4 [#]	1,4 ± 1,0
Одиночный поворот головы в сторону/Head turn	AU51-52	0,4 ± 1,3 [*]	0,7 ± 1,2 [#]	1,5 ± 1,3
Наклон головы вниз/Head down	AU54	1,2 ± 0,7 [*]	0,6 ± 0,7	0,4 ± 0,7
Односторонний скос уголка губ («кривая ухмылка»)/Dimpler	AU14L/R	3,9 ± 4,1	2,4 ± 2,8	2,5 ± 1,5
Подниматель уголка губы (острый)/Lip corner puller (sharp)	AU12/13	0,3 ± 0,6	0,1 ± 0,4	0,3 ± 0,5
Приоткрывание рта/Jaw drop	AU26	3,0 ± 3,2 [*]	0,7 ± 0,5	0,9 ± 1,0
Сжатие губ/Lip pressor	AU24	1,0 ± 1,7	0,2 ± 0,6	0,4 ± 1,0
Подъем внешних краев бровей/Outer brow raiser	AU2	0,4 ± 0,9	0,6 ± 1,5	0,6 ± 0,5
Подъем внутренних краев бровей/Inner brow raiser	AU1	0,9 ± 0,9	0,5 ± 0,5	0,4 ± 1,0
Взгляд влево/Eyes turn left	AU61	0,9 ± 1,3 [*]	1,3 ± 2,5	2,6 ± 2,3
Взгляд вправо/Eyes turn right	AU62	1,8 ± 1,6	1,7 ± 1,3	2,1 ± 1,7
Взгляд вверх/Eyes up	AU63	1,2 ± 1,5 [*]	0,2 ± 0,6	0,1 ± 0,2
Взгляд вниз/Eyes down	AU64	0,7 ± 1,3 [*]	0,1 ± 0,2	0,0 ± 0,1
Прищуривание/Cheek raiser	AU6	0,4 ± 1,0	0,7 ± 2,1	0,6 ± 0,8
Прикрытие обоих глаз/Eyes closed	AU43	5,4 ± 5,7	3,1 ± 3,2	2,5 ± 1,8
Прищуривание одного глаза, подмигивание/Wink	AU46	4,5 ± 4,8	2,5 ± 5,2	2,8 ± 1,9
<i>Среднегрупповые показатели средней длительности детектируемых ДЕ на протяжении всего интервью (ед/мин)/Mean duration of detected AU during the interview</i>				
Фронтальная ориентация головы/Frontal head orientation	AU0	489,5 ± 594,0	531,1 ± 427,3	615,7 ± 649,6
Одиночный поворот головы в сторону/Head turn	AU51-52	15,0 ± 44,9 [*]	175,7 ± 323,5	107,2 ± 92,3
Наклон головы вниз/Head down	AU54	389,4 ± 400,6	232,4 ± 222,1	252,9 ± 180,4
Односторонний скос уголка губ («кривая ухмылка»)/Dimpler	AU14L/R	1162,6 ± 1713,2	1005,3 ± 1204,6	1775,7 ± 1199,8
Подниматель уголка губы (острый)/Lip corner puller (sharp)	AU12/13	72,7 ± 109,7	34,0 ± 98,6	34,5 ± 77,1
Приоткрывание рта/Jaw drop	AU26	289,2 ± 222,9	258,7 ± 212,9	170,3 ± 139,6
Сжатие губ/Lip pressor	AU24	69,2 ± 93,8	21,6 ± 66,9 [#]	114,9 ± 162,9
Подъем внешних краев бровей/Outer brow raiser	AU2	120,7 ± 300,1	167,9 ± 352,1 [#]	1436,8 ± 2544,6
Подъем внутренних краев бровей/Inner brow raiser	AU1	258,1 ± 309,9	486,2 ± 393,9 [#]	74,2 ± 88,5
Взгляд влево/Eyes turn left	AU61	18,7 ± 15,7 [*]	18,8 ± 33,0 [#]	45,7 ± 15,8
Взгляд вправо/Eyes turn right	AU62	32,9 ± 26,8	59,3 ± 66,5	42,6 ± 22,9
Взгляд вверх/Eyes up	AU63	8,2 ± 6,2 [*]	2,2 ± 2,4	3,6 ± 4,0
Взгляд вниз/Eyes down	AU64	8,7 ± 7,6 [*]	1,4 ± 3,3	1,4 ± 2,1
Прищуривание/Cheek raiser	AU6	13,1 ± 20,8	19,2 ± 67,6	24,2 ± 29,8
Прикрытие обоих глаз/Eyes closed	AU43	327,5 ± 333,6	342,4 ± 362,8	312,0 ± 399,4
Прищуривание одного глаза, подмигивание/Wink	AU46	46,8 ± 39,2	35,9 ± 75,6	21,7 ± 22,8

Примечания: * — различия между контрольной группой и группой ШР статистически значимы при $p < 0,05$, # — различия между контрольной группой и группой НР статистически значимы при $p < 0,05$.

Notes: *significant difference between CG and SCH; # significant difference between CG and ND.

- «вспоминание» (21% дисперсии) — наклон головы вниз (AU54, КК = 0,90), взгляд влево (AU61, КК = 0,72), прищуривание (AU6, КК = 0,87) при снижении частоты поворотов головы в стороны (AU51-52, КК = -0,71);
- «отсутствие негативизма» (15% дисперсии) — отрицательные связи с ДЕ «односторонний скос уголка губ» (AU14L/R, КК = -0,96) и «сжатие губ» (AU24, КК = -0,96);

- «отсутствие недоверчивости» (13% дисперсии) — отрицательные связи с ДЕ «Фронтальная ориентация головы» (AU0, КК = -0,76) и «Прищуривание одного глаза» (AU46, КК = -0,78).

У больных с невротическими расстройствами мимические реакции группировались в следующие факторы, суммарно объяснявшие 87% дисперсии признаков:

- «поиск решения»/«внутренний диалог» (21%) — сжатие губ (AU24, KK = 0,90), взгляды вверх (AU63, KK = 0,86) и вниз (AU64, KK = 0,96);
- «удивление» (16%) — подъем внешних краев бровей (AU2, KK = 0,85), подъем внутренних краев бровей (AU1, KK = 0,94) и взгляд вправо (AU62, KK = 0,75);
- «беспомощность» (17%) — наклон головы вниз (AU54, KK = 0,77), приоткрытие рта (AU26, KK = 0,92) и взгляд влево (AU61, KK = 0,92);
- «смущение/застенчивость» (16%) — улыбка (AU12/13, KK = 0,71), взгляд влево (AU61, KK = 0,74) при снижении частоты серий фронтальной ориентации головы (AU0, KK = -0,77);
- «недоверчивость» (16%) — одностороннее и двустороннее прищушивание (AU6, KK = 0,89 и AU46, KK = 0,90).

В группе лиц с расстройствами шизофренического спектра были выделены следующие факторы (объясняли 88% дисперсии):

- «недоверчивое удивление» (31%) — фронтальная ориентация головы (AU0, KK = 0,97), одиночные повороты головы в сторону (AU51-52, KK = 0,99), подъем внешних краев бровей (AU2, KK = 0,97) и прищушивание (AU6, KK = 0,95);
- «переживание неудачи» (24%) — приоткрытие рта (AU26, KK = 0,78), сжатие губ (AU24, KK = 0,79), подъем внутренних краев бровей (AU1, KK = 0,79), взгляд вправо (AU62, KK = 0,95) и прикрытие обоих глаз (AU43, KK = 0,93);
- «скепсис/недоверчивость» — односторонний скос уголка губ (AU14L/R, KK = 0,93), взгляды вверх (AU63, KK = 0,72) и вниз (AU64, KK = 0,94) и прищушивание одного глаза (AU46, KK = 0,97);
- «удовлетворенность/превосходство» — улыбка (AU12/13, KK = 0,79) при снижении частоты наклонов головы вниз (AU54, KK = -0,71).

В целом у здоровых лиц мимико-пантомимические реакции носили, скорее, когнитивно-ориентированный характер с эмоционально-нейтральным фоном (задумчивость, воспоминание) в рамках преобладающих сложных комплексов поведения внимания и контакта и поискового поведения. У лиц с НР отмечалось сочетание когнитивных («поиск решения», «внутренний диалог») и, в большей степени, аффективно-личностных мимических выражений (удивление, беспомощность, смущение, недоверчивость), что можно трактовать с позиций В.П. Самохвалова [17] как компоненты комплекса избегающе-оборонительного агонистического поведения и неophobia, как искаженного поискового поведения в виде вытеснения влияния реального потенциально опасного объекта — интервьюера при избыточности «сканирования» окружающего пространства в поисках вероятного потенциально опасного объекта.

При РШС поведенческие реакции в основном были аффективного типа (недоверчивое удивление, переживание неудачи, скепсис/недоверчивость,

удовлетворенность/превосходство), что указывало на доминирование ассертивных [18] или предупредительно-агрессивных агонистических [19] тенденций в поведении.

Сопоставление полученных нами данных с опубликованными в других работах [4, 6] свидетельствует о том, что, если в ранее проведенных исследованиях мимико-пантомимических реакций указывалось, что пациентам с шизофреническими и невротическими расстройствами свойственно преимущественно обеднение мимики в сравнении со здоровыми испытуемыми, то полученные в настоящем исследовании результаты продемонстрировали увеличение частоты и длительности некоторых ДЕ, характерных для разных групп больных (например, ДЕ «улыбка» и «прищушивание одного глаза» для группы РШС и ДЕ «подъем внутренних краев бровей» для группы НР). При этом выявленное нами увеличение частот ДЕ области рта у больных с РШС согласуется с представлением [16], что при шизофрении происходит не обеднение небального поведения, а увеличение его разнообразия, состоящего из регрессивных элементов, а также появление новых элементов, вызванных вытеснением, ритуализацией и «переадресацией» поведения. В частности, такие мимические элементы, как высокая подвижность оральной зоны, включая оскал, щель, хоботок, раструб («рот рыбы»), наряду со складкой Верагута, горизонтальными морщинами на лбу, отсутствием мигания, относят к регрессивным, т.е. эволюционно более древним элементам по сравнению, например, со сжатием губ, сниженной подвижностью области рта, морганием (флэш в системе FACS), вертикальными морщинами на лбу, избеганием взгляда [19].

Также можно предположить, что полученные результаты о больших частотах фронтальной ориентации головы, согласующиеся с данными [17], и прищушивания одного глаза являются элементом агрессивно-предупредительного поведения, включающего в себя по [18] также увеличение продолжительности взгляда, жевательные движения, демонстрацию таза, увеличение частоты сжатия руки в кулак, резкие жесты, угрозу бровями (фиксированный флэш), выпячивание губы, увеличение плеча, или комплекса ассертивного поведения наряду с трясением головой (жест «нет»), выпадами (резкие движения головы вперед по направлению к интервьюеру), наклонами вперед (сокращение дистанции к интервьюеру), нахмуриванием, пожиманием плечами, сведением уголков губ друг к другу, сморщиванием носа.

Результаты корреляционного анализа, показавшие взаимосвязь серий фронтального положения головы с продуктивной (прежде всего, параноидной) симптоматикой, которая очевидно опосредуется через так называемый «контроль собеседника, также свидетельствуют в пользу такого соображения. Большая частота взглядов в направлении вертикальной оси может рассматриваться в рамках неophobiaического симптомокомплекса [19], характерного для дефицитарных нарушений

при шизофрении и включающего в себя, помимо избегания глазного контакта, также таксис избегания, жесты «игры пальцев», субмиссивную позу, избегание новой территории и новых объектов. Аналогичным образом у испытуемых с невротическими расстройствами обратные корреляционные связи между фронтальным положением головы, количеством наклонов головы вниз и фобическими индексами, вероятно, свидетельствуют о так называемом сканирующем поведении в рамках сверхбдительности/настороженности. Данные корреляционного анализа, показавшего прямые связи между регистром тяжести состояния и количествами наклонов головы вниз, приоткрытий рта, взглядов вверх и вниз, т.е. элементов, входящих в субмиссивный комплекс поведения, свидетельствуют о влиянии формы заболевания на тенденцию к понижению ранга в доминантном поведении.

Некоторые различия в группировке поведенческих реакций, установленные в данном исследовании в сравнении с приведенными нами ранее [6], вероятно, можно объяснить изменившейся структурой интервью: если в первой серии экспериментов оно имело формат опроса по классической схеме «жалобы/анамнез», то в настоящей работе было основано преимущественно на индукции различных вариантов когнитивной нагрузки.

Ограничения работы в первую очередь касаются технической составляющей и связаны с несовершенством системы распознавания мимико-пантомимических реакций, которая, в нашем случае, несмотря на превышающую 80% точность (по сравнению с ручной разметкой), все еще не достигает 100% результата. Также некоторые ДЕ (например, нахмуривание бровей (AU4), сморщивание носа (AU9)) были исключены из анализа из-за низкой степени их детекции у некоторых обследованных, связанной с особенностями базового профиля их мимики. Кроме того, в использовавшемся в работе АПК была реализована дихотомическая система распознавания (признак есть/нет), поэтому анализ ДЕ по амплитудным характеристикам был недоступен.

Вторым ограничением следует считать специфику обследованного контингента, состоявшего из военнослужащих, в силу чего нельзя исключить возможность более низких частот отдельных мимических реакций в изученных выборках по сравнению с общепопуляционными.

Третьим ограничением можно рассматривать структуру проводившегося интервью, которое включало в себя различные виды когнитивной нагрузки, вызывавшей различные типы поведенческих реакций, в том числе и в зависимости от успешности их выполнения. Однако общепринятых стандартизированных методик в области этологических исследований, тем более с применением биометрической видеорегистрации, до настоящего времени не разработано, в связи с чем эталонов для сравнения полученных в ходе работы результатов нами найдено не было.

ВЫВОДЫ

1. По показателям частоты и длительности мимико-пантомимических реакций пациенты с расстройствами шизофренического спектра характеризовались большей активностью движений в области рта и глаз при некоторой недостаточности мимических реакций области бровей и движений головы в целом.

2. Для пациентов с невротическими расстройствами, в отличие от лиц с расстройствами шизофренического спектра и психически здорового контроля, характерны, напротив, более редкая ориентация лица к собеседнику (фронтальное положение головы), а также большая длительность выражения печали (подъем внутренних краев бровей), а в сравнении с контролем — меньшая длительность реакции удивления (подъем внешних краев бровей).

3. Сопоставление паттернов мимико-пантомимического реагирования в обследованных группах с характером стимулов, определявшимся преобладанием когнитивной нагрузки (задания на воспоминание, представление, счет в уме и т.д.), показало, что у здоровых лиц реакции отражали преимущественно когнитивные процессы и характеризовались эмоциональной нейтральностью в структуре комплексов поискового поведения и поведения внимания и контакта. У пациентов с невротическими расстройствами наблюдалось сочетание когнитивных и аффективных мимических реакций в рамках избегающе-оборонительного агонистического поведения и неophobia; а у больных с расстройствами шизофренического спектра мимико-пантомимические реакции характеризовались преимущественно паттернами ДЕ в пределах комплекса предупредительно-агрессивного агонистического поведения также неophobia поведенческого комплекса.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

- Бобров АЕ. Методологические вопросы диагностики психических расстройств и современные программы подготовки специалистов в психиатрии. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2014;24(2):50–54.
Bobrov AE. Methodological issues of mental disorders diagnosis and modern programs for training psychiatrists. *Social and clinical psychiatry*. 2014;24(2):50–54.
- Самохвалов ВП. Эволюционная психиатрия. ИМИС, 1993:286.
Samokhvalov VP. Evolutionary psychiatry. IMIS, 1993:286. (In Russ.).
- Корнетов АН, Самохвалов АА, Коробов АА, Корнетов НА. Этология в психиатрии. Киев, 1990:217.
Kornetov AN, Samokhvalov AA, Korobov AA, Kornetov NA. Ethology in psychiatry. Kyiv, 1990:217. (In Russ.).
- Ганзин ИВ. Кинесические маркеры психических расстройств. *Таврический журнал психиатрии*. 2003;3:40–43.

- Ganzin IV. Kinesic markers of mental disorders. *Taurida journal of psychiatry Taurida journal of psychiatry = Acta psychiatrica, psychologica, psychotherapeutica et ethologica Tavrica*. 2003;3:40–43. (In Russ.).
5. Scherer S, Stratou G, Mahmoud M, Boberg J, Gratch J, Rizzo A (Skip), Morency L-P. Automatic Behavior Descriptors for Psychological Disorder Analysis. *Image and Vision Computing*. doi: 10.1145/2522848.2522886
 6. Pegoraro LF, Setz EZ, Dalgalarondo P. Ethological approach to autism spectrum disorders *Evol. Psychol.* 2014;12(1):223–244. doi: 10.1177/147470491401200116. PMID: 25299761; PMCID: PMC10481087.
 7. Fiquer JT, Moreno RA, Brunoni AR, Barros VB, Fernandes F, Gorenstein C. What is the nonverbal communication of depression? Assessing expressive differences between depressive patients and healthy volunteers during clinical interviews. *J Affect Disord*. 2018 Oct 1;238:636–644. doi: 10.1016/j.jad.2018.05.071. Epub 2018 Jun 9. PMID: 29957481.
 8. Gupta T. The Experience and Expression of Emotion in Psychosis-Risk. Evanston, Illinois, 2022:166. doi: 10.21985/n2-7k2a-4521
 9. Шамрей ВК, Марченко АА, Лобачев АВ, Тарумов ДА. Современные методы объективизации психических расстройств у военнослужащих. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2021;31(2):51–57. Shamrey VK, Marchenko AA, Lobachev AV, Tarumov DA. Modern methods of objectification of mental disorders in military personnel. *Social and clinical psychiatry*. 2021;31(2):51–57. (In Russ.).
 10. Ekman P, Friesen WV, Hager JC. Facial Action Coding System. The Manual. Salt Lake City UT; 2002:514.
 11. Fei Z, Yang E, Day-Uei Li D, Butler S, Ijomah W, Li X, Zhou H. Deep convolution network based emotion analysis towards mental health care. *Neurocomputing*. 2020;388:212–227. doi: 10.1016/j.neucom.2020.01.034
 12. Yao L, Wan Y, Ni H, Xu B. Action unit classification for facial expression recognition using active learning and SVM. *Multimed Tools 2021; Appl* 80, 24287–24301. doi: 10.1007/s11042-021-10836-w.
 13. Allwood J, Cerrato L, Jokinen K, Navaretta K. The MUMIN coding scheme for the annotation of feedback, turn management and sequencing phenomena. *Language Resources and Evaluation*. 2007;41(3–4):273–287. doi: 10.1007/s10579-007-9061-5
 14. Марченко АА. Невротические расстройства у военнослужащих: клиника, диагностика, патоморфоз. СПб., 2009:46. Marchenko AA. Neurotic disorders in military personnel: clinical presentation, diagnostics, pathomorphosis. SPb., 2009:46. (In Russ.).
 15. Leucht S. Measurements of response, remission, and recovery in schizophrenia and examples for their clinical application. *J Clin Psychiatry*. 2014;75 Suppl 1:8–14. doi: 10.4088/JCP.13049su1c.02. PMID: 24581453.
 16. Viola P, Jones MJ. Robust Real-time Object Detection. *International Journal of Computer Vision*. 2004;57(2):137–154.
 17. Samokhvalov VP, Samokhvalova OE. Toward a Neuroethology of Schizophrenia: Findings from the Crimean Project. Handbook of Schizophrenia Spectrum Disorders, Volume II: Phenotypic and Endophenotypic Presentations. 2011;121-164.
 18. Brüne M, Sonntag C, Abdel-Hamid M, Lehmkaemper C, Juckel G, Troisi A. Nonverbal behavior during standardized interviews in patients with schizophrenia spectrum disorders. *J Nerv Ment Dis*. 2008 Apr;196(4):282–288. doi: 10.1097/NMD.0b013e31816a4922. PMID: 18414122.
 19. Сидякин ВГ. Вопросы этологической физиологии человека и животных. Симферополь, 2000:464. Sidiyakin VG. Issues of ethological physiology of humans and animals. Simferopol, 2000:464. (In Russ.).

Сведения об авторах

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

Ольга Сергеевна Виноградова, преподаватель, кафедра психиатрии, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, <http://orcid.org/0009-0000-9042-4832>
lanskaja.lady2016@yandex.ru

Даниил Вячеславович Моисеев, младший научный сотрудник, научно-исследовательский центр, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-3509-898X>
rosenzwieggioe@mail.ru

Павел Иванович Дмитриев, кандидат технических наук, научный руководитель проектов ООО «Проинтех», Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0009-0000-1691-2838>
dmitriev@prointech.ru

Елена Сергеевна Щелканова, кандидат биологических наук, научный сотрудник, ВИТ «ЭРА» Министерства обороны Российской Федерации, Анапа, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-0672-8820>
era_otd6@mail.ru

Марина Ризаевна Назарова, научный сотрудник, ВИТ «ЭРА» Министерства обороны Российской Федерации, Анапа, Россия, <https://orcid.org/0009-0000-7368-9222>
era_otd6@mail.ru

Анастасия Андреевна Володарская, преподаватель, кафедра психиатрии, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/20000-0002-6014-5872>
anastasiavolodarskaya7@gmail.com

Кристина Вадимовна Рудакова, ведущий нейропсихолог, Центр детской абилитации «Дар речи», Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0009-0001-3021-5147>
kristina.vad.rud@mail.ru

Ван Чан Данг, адъюнкт кафедры психиатрии, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0009-0001-2607-1072>
vanchandang@gmail.com

Information about the authors

Andrey A. Marchenko, Dr. 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. 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/0000-0001-9082-107>

lobachev_alexand@mail.ru

Olga S. Vinogradova, Lecturer, Department of Psychiatry, FSBMEI HE “S.M. Kirov Military Medical Academy” of the Ministry of Defense of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia, <http://orcid.org/0009-0000-9042-4832>

lanskaja_lady2016@yandex.ru

Daniil V. Moiseev, Junior Researcher, Research Center, FSBMEI HE “S.M. Kirov Military Medical Academy” of the Ministry of Defense of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-3509-898X>

rosenzwieggjoe@mail.ru

Pavel I. Dmitriev, Cand. Sci. (Techn.), Scientific director of projects, Prointech LLC, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0009-0000-1691-283>

dmitriev@prointech.ru

Elena S. Shchelkanova, Cand. Sci. (Biol.), Researcher, MIT “Era” of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Анапа, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-0672-8820>

era_otd6@mail.ru

Marina R. Nazarova, researcher, MIT “Era” of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Анапа, Россия, <https://orcid.org/0009-0000-7368-9222>

era_otd6@mail.ru

Anastasia A. Volodarskaya, 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/0000-0002-6014-5872>

anastasiavolodarskaya7@gmail.com

Kristina V. Rudakova, Leading neuropsychologist, Children’s Rehabilitation Center “Gift of Speech”, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0009-0001-3021-5147>

kristina.vad.rud@mail.ru

Vang Chan Dang, Postgraduate student, 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/0009-0001-2607-1072>

vanchandang@gmail.com

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare about no conflict of interests.

Дата поступления 28.06.2024

Received 28.06.2024

Дата рецензирования 11.08.2024

Revised 11.08.2024

Дата принятия к публикации 24.09.2024

Accepted for publication 24.09.2024

© Позднякова А.Н. и др., 2024

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

УДК 616.895.8, 577.151.62, 54.066

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-6-54-62>

Сравнительное исследование свойств системы комплемента в крови больных шизофренией: сопоставление результатов активации комплемента в присутствии инфузорий *Tetrahymena pyriformis* и определение терминального комплекса комплемента методом иммуноферментного анализа

А.Н. Позднякова, И.Н. Отман, С.А. Зозуля, Н.В. Кост, Е.Г. Черемных
ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Анастасия Николаевна Позднякова, fanianastya@gmail.com

Резюме

Обоснование: по данным многочисленных исследований, система комплемента (СК) вовлечена в развитие патологического процесса при многих психических заболеваниях. Одним из методов изучения влияния компонентов СК на развитие патологического процесса при шизофрении является разработанный авторами способ оценки функциональной активности СК с помощью фиксирования гибели инфузорий *Tetrahymena pyriformis* в растворах сыворотки/плазмы крови посредством образования на поверхности простейших терминального компонента каскада СК — мембраноатакующего комплекса (МАК). **Цель исследования:** изучение особенностей работы СК у больных шизофренией путем сопоставления оценки действия сыворотки/плазмы на *Tetrahymena pyriformis* и иммуноферментного анализа, определяющего количественное содержание терминального комплекса комплемента в крови пациентов. **Пациенты и методы:** в исследование были включены 28 женщин в возрасте 16–40 лет с диагнозом параноидной шизофрении (F20 по МКБ-10), обследованных до начала психофармакотерапии. Функциональную активность СК (faCS) оценивали на приборе БиоЛаТ, фиксирующем скорость гибели инфузорий *Tetrahymena pyriformis*. Количественное определение терминального комплекса комплемента (Terminal complement complex, ТСС) в плазме крови оценивали с помощью набора ELISA KIT НК328. **Результаты:** результаты двух методов определения свойств СК оказались только частично сопоставимы. В плазме пациентов были обнаружены значительные колебания faCS: у 25% обследованных показатели оказались выше нормы, у 32% — ниже. Варьирование солевого состава среды инкубации простейших показало активацию СК по альтернативному пути. Медиана ТСС в группе больных в два раза превышала этот показатель в группе контроля. Методом ранговой корреляции Спирмена установлена слабая связь между параметрами faCS и ТСС, что может свидетельствовать как о присутствии в терминальном комплексе комплемента несвязанного МАК, так и о вкладе в активацию компонентов классического и лектинового путей СК. **Заключение:** подтвержденная вовлеченность СК в патогенез шизофрении, предположительно, может служить основанием для использования в терапии препаратов, снижающих уровень терминального комплекса СК.

Ключевые слова: шизофрения, иммунитет, комплемент, инфузории, мембраноатакующий комплекс, воспаление

Для цитирования: Позднякова А.Н., Отман И.Н., Зозуля С.А., Кост Н.В., Черемных Е.Г. Сравнительное исследование свойств системы комплемента в крови больных шизофренией: сопоставление результатов активации комплемента в присутствии инфузорий *Tetrahymena pyriformis* и определения терминального комплекса комплемента методом иммуноферментного анализа. *Психиатрия*. 2024;22(6):54–62. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-6-54-62>

RESEARCH

УДК 616.895.8, 577.151.62, 54.066

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-6-54-62>

Comparative Study of the Complement System Properties in the Schizophrenia Patients' Blood: the Results of Complement Activation in the Presence of *Tetrahymena Pyriformis* Ciliates and Determination of the Terminal Complement Complex by Enzyme Immunoassay

A.N. Pozdnyakova, I.N. Otman, S.A. Zozulya, N.V. Kost, E.G. Cheremnykh
FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

Corresponding author: Anastasia N. Pozdnyakova, fanianastya@gmail.com

Summary

Background: according to the numerous data the complement system (CS) is involved in many mental disorders pathological process development. However, the results are contradictory and require the new methodological approaches being established.

One way of studying CS components impact on the pathological process in schizophrenia development is elaborated by the authors the method of assessing the CS functional activity by the recording the biological objects *Tetrahymena pyriformis* ciliates death in serum/plasma solutions through the CS cascade formation of the terminal component — the membrane attack complex (MAC) on the protozoa membrane. **Aim:** to study the specificities of the schizophrenia patients CS functioning by comparing the results of serum/plasma assessing effect on *Tetrahymena pyriformis* and enzyme immunoassay, which determines the quantitative content of the terminal complement complex in the patients' blood. **Patients and methods:** the study included 28 women aged 16–40 years with paranoid schizophrenia (F20 according to ICD-10), examined before the start of psychopharmacotherapy. The functional activity of CS (faCS) was assessed using the BioLaT device, which records the death rate of *Tetrahymena pyriformis* ciliates. Quantitative determination of the terminal complement complex (TTC) in blood plasma was assessed using the ELISA KIT HK328. **Results:** the results of the two methods of clarifying CS features were only partially comparable. FaCS in patient plasma is characterized by significant fluctuations: 25% of the examined patients were above the normal rate, 32% — below. The alternative pathway of CS activation was indicated by varying the salt composition of the protozoa incubation medium. The TCC midpoint in the patients' group was twice as high as in reference group. According to Spearman's rank correlation, a weak relationship was established between the faCS and TCC parameters, which may be a sign of fluid-phase MAC presence in the terminal complement complex and also the contribution of the classical and lectin CS pathways components to the activation. **Conclusion:** CS involvement in pathogenesis of schizophrenia, presumably, can serve as a basis for complex treatment using medicine to decrease the terminal CS level.

Keywords: schizophrenia, immunity, complement, ciliates, MAC, neuroinflammation

For citation: Pozdnyakova A.N., Otman I.N., Zozulya S.A., Kost N.V., Cheremnykh E.G. Comparative Study of the Complement System Properties in the Schizophrenia Patients' Blood: the Results of Complement Activation in the Presence of *Tetrahymena Pyriformis* Ciliates and Determination of the Terminal Complement Complex by Enzyme Immunoassay. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2024;22(6):54–62. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-6-54-62>

ВВЕДЕНИЕ

Система комплемента (СК) является одним из центральных компонентов врожденного иммунитета. Она состоит из более чем 50 различных белков, как растворимых в плазме крови, так и экспрессируемых на мембранах клеток хозяина, в том числе выполняющих регуляторные функции [1]. Белки СК крови синтезируются в основном в гепатоцитах, частично в моноцитах, адипоцитах и энтероцитах. Они составляют примерно 15% глобулинов плазмы крови.

СК выполняет множество функций, одна из которых заключается в защите организма от бактериальных и вирусных инфекций. СК обеспечивает связь между врожденным и адаптивным иммунитетом, участвует в регуляции иммунного ответа, распознавании поврежденных или апоптотических клеток, фагоцитозе, клиренсе иммунных комплексов, инициации синтеза медиаторов воспаления [2].

Выявлена тесная взаимосвязь СК с другими протеолитическими системами, и в первую очередь с системой гемостаза [3]. Показано, что активированные компоненты коагуляции — тромбин, факторы VIII — XII повышают содержание активных компонентов СК [4]. Взаимосвязь с калликреин-кининовой [5] и ренин-ангиотензин-альдостероновой [6] системами также ускоряет образование активных компонентов комплемента [7].

При активации белки СК взаимодействуют между собой и формируют сложный каскад биохимических реакций, в котором каждый последующий фермент образуется за счет протеолиза предыдущего.

В норме активация СК представляет собой регулируемый процесс, точность настройки которого во многом обеспечивается активатором и ингибиторами системы. Чрезмерная или, наоборот, недостаточная активация СК может усугублять патологический процесс,

усиливать развитие периферического воспаления и нейровоспаления [8].

В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что активация СК может осуществляться тремя путями — классическим, лектиновым и альтернативным [9]. Центральным белком СК является белок острой фазы воспаления С3. Образовавшиеся в каскаде реакций анафилотоксины С3а и С5а обладают провоспалительным действием и повышают сосудистую проницаемость. Отделяющиеся в каскаде опсонины обеспечивают связь с поверхностью патогена для дальнейшего формирования мембраноатакующего комплекса (МАК) и создания метки для фагоцитирующих клеток.

Классический путь активируется при связывании стартового белка C1q (компонент комплемента 1q) с иммунными комплексами антиген–антитело, лектиновый путь не требует участия антител, связь с полисахаридами поверхности патогенов происходит через лектины (связывающий маннозу лектин, Mannan-binding lectin, MBL) или группу фиколинов. Важно отметить, что белковые компоненты начального этапа классического и лектинового путей зависят от ионов кальция.

Альтернативный механизм действует без участия антител через связывание конвертазы C3bBb с компонентами мембран патогена или гидратным комплексом белка C3, который в небольших количествах всегда присутствует в крови благодаря процессу «холостой активации» C3 жидкой фазы. Альтернативный путь зависит от ионов магния. Результатом активации СК становится формирование на поверхности чужеродной клетки МАК, представляющего собой пору или воронку в мембране патогена, собранную из белков C5b, C6, C7, C8, C9, вследствие чего осмотическое давление в клетке-патогене изменяется, и она разрушается. Пути активации СК регулируются ингибиторами комплемента на поверхности клеток хозяина, которые

предотвращают чрезмерную активность системы. При неэффективной регуляции может образовываться избыточное количество анафилотоксинов, что способствует развитию воспаления, а также формированию избыточного количества терминальных комплексов (рис. 1).

Существуют данные, свидетельствующие о синтезе компонентов СК в мозге [10]. Показано, что в нормальных физиологических условиях СК выполняет нейропротекторную роль и участвует в регуляции нейропластичности. Микроглия является одним из основных индукторов образования C3 при психических и нейродегенеративных заболеваниях (шизофрения [11], болезнь Альцгеймера [12], болезнь Паркинсона [13], аутизм [14]). Продуцентами C3 становятся также активированные астроциты, особенно в ответ на воздействие LPS (липополисахаридов). В процессе каскада расщепления C3 вырабатываются анафилотоксины C3a и C5a, которые регулируют активацию глиальных клеток и хемотаксис (рецепторы C3aR и C5aR). Несмотря на то что пути СК частично регулируются ингибиторами комплемента, которые предотвращают нежелательную активность системы, при неэффективной регуляции образование анафилотоксинов может привести к патологическому воспалению, а также излишнему образованию литических терминальных комплексов МАК. В ЦНС это может приводить к нейровоспалению и снижению когнитивных функций, связанных со многими нейродегенеративными заболеваниями.

Не так давно была открыта защитная роль умеренного количества комплексов эффекторных белков СК

с их рецепторами (C3a-rC3a и C5a-rC5a) на мембранах нейронов и астроглии [15].

Нейропротекторное действие этих комплексов состоит в ингибировании глутамат-опосредованной активации каспазы-3 и, соответственно, апоптоза нейронов. Также защитную роль при воздействии нейротоксических агентов, таких как фибриллярные образования β -амилоида, играет C1q-ингибитор (C1q-INH), который предотвращает активацию классического и лектинового путей СК.

Комплемент принимает непосредственное участие в синаптическом прунинге (synapse pruning), т.е. процессе обрезки избыточных синапсов с целью оптимизации нейронных сетей, необходимых для нормального развития и функционирования мозга [16]. В ЦНС факторы комплемента влияют на фагоцитоз избыточных (или неэффективных) нейронов и трансформацию дендритных шипиков, а также усиленную глиальными клетками секрецию провоспалительных цитокинов, вызывающих повреждение и гибель нейронов. Сокращение синаптических связей происходит главным образом в постнатальный период [17] онтогенеза и опосредуется через классический путь активации СК. Основным источником синтеза компонента классического пути C1q — микроглия. C1q локализуется в непосредственной близости от дендритных шипиков и помечает синапсы для последующей активации классического пути, что приводит к отложению продуктов расщепления C3, особенно iC3b, и дальнейшему поглощению меченого синапса микроглией, либо втягиванию излишних шипиков. Существует предположение, что

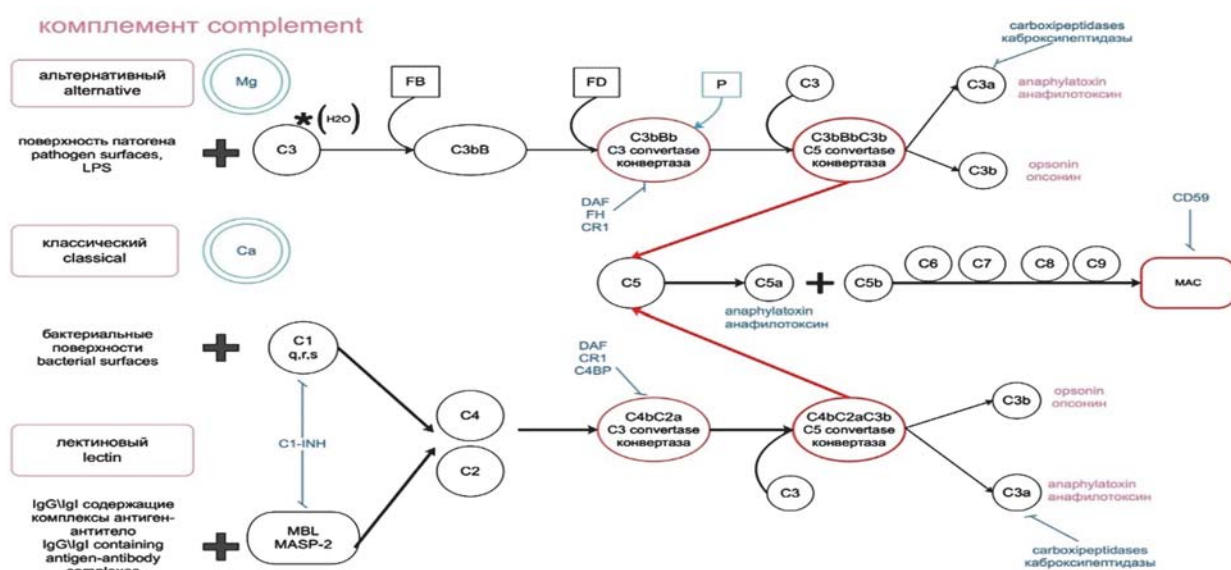


Рис. 1. Активация СК (цит. по [9] в модификации авторов)

Сокращения: LPS — липополисахариды, MBL — маннан-связывающий лектин; MASP — сериновые протеазы, MAC — мембраноатакующий комплекс; FB, FD, P — факторы альтернативного пути активации, DAF, FH, CR1, C4BP, CD59 — ингибиторы.

Fig. 1 Complement activation (cited [9] modified by the authors)

Abbreviations: LPS — lipopolysaccharides, MBL — mannan-binding lectin; MASP — serine proteases, MAC — membrane attack complex; FB, FD, P — factors of the alternative activation pathway, DAF, FH, CR1, C4BP, CD59 — inhibitors.

комплемент-опосредованный прунинг биохимически связан с механизмами, подобными апоптозу [17].

О вовлеченности СК в патогенез шизофрении свидетельствуют данные отечественных и зарубежных авторов. Согласно теории Файнберга (1983), причиной, лежащей в основе шизофрении, является нарушение процесса синаптического прунинга (избыточной обрезки дендритных шипиков) в подростковом возрасте [18, 19]. Дальнейшие исследования показали, что уменьшение объема мозга и толщины коры при шизофрении вызвано изменением морфологических особенностей нейропиля (включающего немиелинизированные аксоны, дендриты, глиальные клеточные отростки), что может привести к значительным изменениям корковых связей во взрослом возрасте и в конечном итоге к появлению характерных симптомов заболевания [20].

Генетические исследования показали корреляцию с аллелями, увеличивающими экспрессию C4a (продукт распада C4, анафилотоксин). Более высокая экспрессия C4a наблюдалась в образцах мозга пациентов с шизофренией по сравнению с контрольной группой, также была обнаружена положительная корреляция между числом копий C4 и сокращением нейропиля в различных областях мозга у пациентов, что свидетельствует о том, что повышенный уровень C4 может быть фактором риска возникновения или возобновления симптомов шизофрении.

Исследования сыворотки крови больных шизофренией [21] показали более выраженную активность классического пути комплемента у пациентов по сравнению с контролем, что подтверждается увеличенным количеством белков C1, C2, C3 и C4, и, соответственно, повышенным уровнем прикрепленного к иммунным комплексам C1q и повышенной экспрессией его рецептора CR1 на клетках крови.

Роль лектинового пути активации СК при шизофрении изучена недостаточно. Немногочисленные данные свидетельствуют о выявлении в сыворотке крови пациентов высокой активности MASP2 (маннан-связывающей лектинсериновой протеазы 2), связанной с MBL. Результаты исследований, отражающие активацию при шизофрении альтернативного пути СК, неоднозначны, что требует дальнейшего изучения.

Изучение особенностей активации системы комплемента при шизофрении представляет значительный интерес для понимания механизмов развития заболевания, оценки состояния больных и разработки новых диагностических и терапевтических подходов.

Ранее функциональную активность СК оценивали по гемолизу эритроцитов барана сывороткой крови больных. Используемые в настоящее время методы оценки СК ограничиваются определением количества отдельных компонентов системы в сыворотке крови. Результаты собственных исследований [22] убедительно свидетельствуют о том, что наименее изученный путь активации СК при шизофрении — альтернативный — можно оценивать с помощью биологических инструментов (модельных организмов).

Цель исследования: изучение особенностей работы СК у больных шизофренией путем сопоставления результатов оценки токсического действия сыворотки/плазмы на *Tetrahymena pyriformis* и иммуноферментного анализа, определяющего количественное содержание терминального комплекса комплемента в крови пациентов.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в лаборатории нейробиологии и лаборатории клинической биохимии совместно с отделом эндогенных психических расстройств и аффективных состояний ФГБНУ «Научный центр психического здоровья».

В исследование включили 28 женщин в возрасте 16–40 лет (Me 20 (15,5–37)). Все пациентки были госпитализированы в клинику НЦПЗ с диагнозом параноидной шизофрении (F20 по МКБ-10) в стадии обострения и обследованы до начала психофармакотерапии. Общая длительность заболевания пациенток составила менее 5 лет.

Критерии включения в исследование:

- верифицированный диагноз шизофрении F20 по классификации МКБ-10;
- острое психотическое состояние;
- возраст 16–40 лет;
- женский пол;
- информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения:

- возраст пациенток моложе 16 и старше 40 лет;
- органическое поражение ЦНС, травмы головного мозга, тяжелые соматические заболевания в стадии декомпенсации, обострение воспалительных или инфекционных заболеваний, употребление психоактивных веществ.

В контрольную группу вошли 12 условно здоровых женщин соответствующего возраста, не состоящие на диспансерном учете и на момент включения в исследование не имеющие обострения хронических соматических заболеваний и признаков острых инфекций.

Этические аспекты

Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие на участие в программе. Проведение исследования выполнено с соблюдением современных этических норм и правил биомедицинских исследований, утвержденных Хельсинкским соглашением Всемирной медицинской ассоциации (в редакции 1975/2000 гг.) и одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦПЗ (протокол № 301 от 05.09.2016).

Ethical aspects

All examined participants of study signed the informed consent to take part in a study. The study carried out in compliance with modern ethical standards and rules of biomedical research approved by the Helsinki Agreement

of the World Medical Association (as amended 1975/2000) and was approved by the Local Ethics committee of FSBSI "Mental Health Research Centre" (protocol No. 301 from 05.09.2016).

Взятие крови для исследования проводили утром, натощак, в вакутейнеры с активатором свертывания (сыворотка) и напылением К3-ЭДТА (плазма).

Оценку функциональной активности СК (faCS) в крови осуществляли методом, основанным на реакции гибели инфузорий *Tetrahymena pyriformis* в растворах сыворотки или плазмы крови [23], с помощью разработанного нами прибора БиоЛаТ [24] для циклического подсчета подвижных организмов и компьютерной программы обработки изображений AutoCiliata.

FaCS вычисляли по формуле: $faCS = 100 \cdot 1/T50$, где T50 — время гибели половины клеток *Tetrahymena pyriformis* (мин), концентрация сыворотки/плазмы 1,25%.

Оценку faCS проводили в плазме и сыворотке крови пациентов и контрольной группы с использованием четырех буферных растворов.

1. Буфер № 1 (0,3М ТРИС (pH = 7,5), 0,09М NaCl, 0,025 CaCl₂, 0,015М MgCl₂).

2. Буфер № 2 (0,3М ТРИС (pH = 7,5), 0,09М NaCl, 0,015М MgCl₂).

3. Буфер № 3 (0,3М ТРИС (pH = 7,5), 0,09М NaCl, 0,025 CaCl₂).

4. Буфер № 4 (0,3М ТРИС (pH = 7,5), 0,09М NaCl).

Количественное определение терминального комплекса комплемента (ТСС) в плазме крови проводили методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческой тест-системы ELISA KIT HK328 (Nucult Biotech, Голландия). Принцип метода основан на связывании антигенов с двумя видами мембрано-атакующего комплекса — мембранно-связанной формой МАК, образующейся в результате активации СК, и МАК, присутствующего в жидкой фазе [24]. В плазме здорового человека ТСС содержится в концентрации < 1 усл. ед./мл.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью программы Statistica 10. Оценка соответствия выборки закону нормального распределения проводилась путем расчета асимметрии, эксцесса и критерия Шапиро–Уилка (W) [25]. Несоответствие вероятности распределения величин нормальному закону послужило основанием для использования в работе непараметрических методов анализа, включающих определение медиан, 0,25 и 0,75 процентилей, а также применение непараметрического метода ранговых корреляций Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты исследования faCS и ТСС отдельно для пациентов и группы контроля представляют собой совокупности случайных величин, закон распределения вероятностей которых не является нормальным, так как они не удовлетворяют трем критериям:

асимметрии, эксцессу и критерию Шапиро–Уилка (W). Критерии нормальности распределения вероятностей [25] для группы пациентов: асимметрия $\leq 0,66$ (0,95), эксцесс $\leq 1,98$ ($p = 0,05$), $W \geq 0,924$ ($p = 0,05$). Критерии для группы контроля: асимметрия $\leq 0,91$ (0,95), эксцесс $\leq 1,64$ ($p = 0,05$), $W \geq 0,859$ ($p = 0,05$). В соответствии с двумя оценками выборки пациентов (28) и выборки лиц контрольной группы (12) вероятность распределения в этих выборках не подчиняется нормальному закону.

Результаты оценки faCS и определения ТСС в плазме крови пациентов с шизофренией и их сопоставление с результатами, полученными в контрольной группе, приведены в табл. 1.

В результате проведенного анализа показано, что различий между медианными значениями faCS в двух группах обследованных не выявлено, однако в группе пациентов наблюдались значительные колебания изучаемого показателя: у 25% пациентов faCS была выше нормы, а у 32% — ниже нормы. В группе контроля все значения faCS находились в пределах нормы.

Определение ТСС иммуноферментным методом выявило превышение медианного значения этого маркера у больных шизофренией в два раза по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$). Следует отметить, что все значения ТСС в контрольной группе были ≤ 1 усл. ед./мл, т.е. соответствовали норме. Напротив, в группе пациентов значения показателей faCS и ТСС характеризовались большим разбросом (для faCS — от 1,87 до 12,99 мин, для ТСС — от 0,54 до 5,01 усл. ед./мл).

Подробный анализ полученных результатов показал, что у 9 больных (32,1%) показатели активности СК не отличались от контроля или умеренно сниженной faCS на фоне нормального уровня ТСС в плазме крови, т.е. характеризовались относительной сбалансированностью СК. У 7 пациентов (25%) faCS и концентрация ТСС в плазме были повышены, что свидетельствовало об излишней активации СК. У 12 человек (42,9%) наблюдалось разнонаправленное изменение уровней faCS и ТСС. Далее с использованием непараметрического метода ранговых корреляций Спирмена была проведена оценка взаимосвязи между faCS и ТСС в группе пациентов с шизофренией. Полученная величина коэффициента корреляции составила 0,32 ($p < 0,05$), что указывает на наличие слабой связи между изучаемыми параметрами.

Причина выявленной слабой связи между значениями faCS и ТСС может быть объяснена различиями определяемых параметров и может свидетельствовать лишь о частичной сопоставимости использованных методов. Иммуноферментным методом оценивается наличие суммарного количества терминального комплекса в крови обследованных, который включает, собственно, лизирующий клетки и растворенный МАК [26], не прикрепляющийся к мембране клеток и не запускающий их лизис. Метод определения faCS по времени гибели *Tetrahymena pyriformis* позволяет оценить

Таблица 1. Результаты определения faCS и TCC в крови пациентов с шизофренией и контрольной группы (Медиана; 25%; 75%)
Table 1 Results of determination of faCS and TCC in the blood of patients with schizophrenia and control group (Median; 25%; 75%)

Пациенты/Patients (n = 28)						Контроль/Control (n = 12)		
№	faCS, мин	TCC, усл. ед./мл	№	faCS, мин	TCC, усл. ед./мл	№	faCS, мин	TCC, усл. ед./мл
1	2,99	0,7	15	3,57	5,01	1	6,61	0,55
2	8,77	2,79	16	7,75	1,59	2	4,9	0,89
3	3,41	0,85	17	4,5	0,73	3	7,13	0,9
4	3,01	0,7	18	6,29	1,26	4	6,86	1,01
5	8,85	1,41	19	8,06	1,06	5	5,24	0,65
6	3,11	1,46	20	4,88	1,37	6	4,22	0,98
7	4,83	1,82	21	4,27	4,0	7	6,50	0,77
8	8,77	1,84	22	2,91	1,32	8	7,81	0,74
9	5,43	0,97	23	4,27	4,0	9	4,32	0,91
10	1,87	0,54	24	4,74	1,64	10	7,3	0,84
11	6,21	1,23	25	10,99	1,44	11	5,44	0,49
12	2,31	1,45	26	8,4	1,43	12	5,64	0,78
13	4,93	0,94	27	12,99	1,71			
14	4,63	1,66	28	4,48	0,897			
Медиана, %/ Median, %; 25–75				4,79 (3,49–7,91)	1,42 (0,96–1,68)	Медиана, %/ Median, %; 25–75		
						6,07 (5,07–7,0)		
						0,81 (0,7–0,91)		
p				0,247	< 0,001			

Примечание: статистически значимые различия с контролем ($p < 0,05$).
Note: statistically significant differences with control ($p < 0.05$).

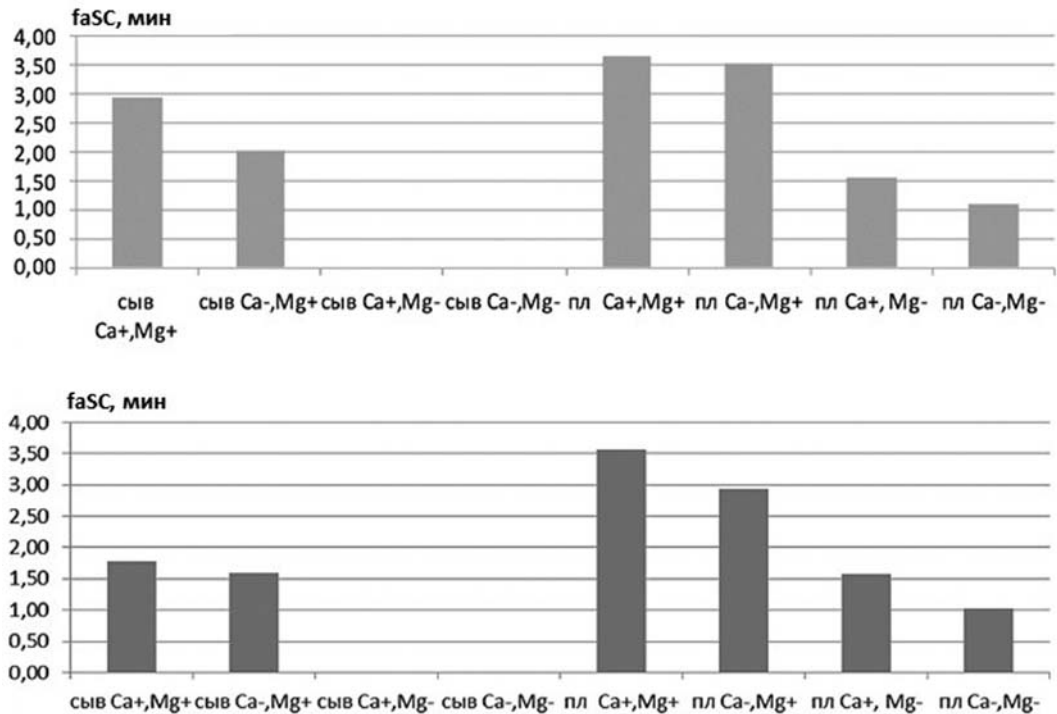


Рис. 2. Сравнение faCS в сыворотке и плазме крови здоровых испытуемых (а) и пациентов с шизофренией (б) с использованием буферных растворов с разным составом — буфер 1 (Ca⁺, Mg⁺), буфер 2 (Ca⁻, Mg⁺), буфер 3 (Ca⁺, Mg⁻), буфер 4 (Ca⁻, Mg⁻)
Fig. 2 Comparison of faCS in serum and blood plasma of healthy subjects (a) and schizophrenia patients (b) using buffer solutions with different compositions — buffer 1 (Ca⁺, Mg⁺), buffer 2 (Ca⁻, Mg⁺), buffer 3 (Ca⁺, Mg⁻), buffer 4 (Ca⁻, Mg⁻)

функциональную активность СК. Для уточнения роли СК у этих пациентов требуется проведение дальнейших исследований с использованием других методов и сопоставление с клиническими данными.

Поскольку образование МАК возможно при активации трех путей, то для уточнения метода оценки активности СК на *Tetrahymena pyriformis* был проведен опыт с буферами разного состава с концентрацией сыворотки/плазмы 1,25%, а именно с ионами Ca^+ и Mg^+ , без этих ионов Ca^- и Mg^- и в присутствии одного из ионов — $\text{Ca}^+/-$ или $\text{Mg}^+/-$. Полученные результаты приведены на рис. 2 (а, б).

Показано, что в сыворотке крови лиц контрольной группы разность между величиной faCS, определяемой с использованием буфера 1 (Ca^+ , Mg^+) и буфера 2 (Ca^- , Mg^+), составила около 0,9; а у пациентов с шизофренией — 0,2. Выявленные различия статистически значимы ($p < 0,05$) что, предположительно, указывает на наличие компонентов кальций-зависимого классического или лектинового пути. При этом, поскольку в отсутствии магния (буфер 3 (Ca^+ , Mg^-) и 4 (Ca^- , Mg^-)) сыворотка крови как больных, так и здоровых лиц была не токсична для инфузорий *Tetrahymena pyriformis*, то стоит учитывать вклад магний-зависимого альтернативного пути активации СК.

В плазме крови картина была иной. Во-первых, уровни faCS плазмы со всеми вариантами буфера были значимо выше, чем в сыворотке ($p < 0,05$), а во-вторых, без магния (буфер 3 и 4) уровень faCS был не нулевым, как в сыворотке, что, вероятно, определяется вкладом в активацию СК компонентов коагуляции. Допустимо, что при использовании в эксперименте раствора плазмы крови происходит активация обоих каскадов — и СК, и коагуляции.

Таким образом, результаты проведенного эксперимента показывают, что активация СК при внесении инфузорий в раствор сыворотки или плазмы крови происходит по альтернативному механизму, так как удовлетворяются оба условия: наличие ионов магния и отсутствие антител для активации классического или лектинового пути. Кроме того, уровень faCS в растворах плазмы дополнительно определяется взаимодействием компонентов каскадных процессов коагуляции и СК, поэтому исследование faCS целесообразно проводить в плазме крови, а не в сыворотке, так как полученный результат более адекватно отражает состояние системы комплемента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование указывает на участие СК в патогенезе шизофрении, в том числе акцентирует малоисследованный вклад альтернативного пути активации СК.

Сопоставление двух методов работы СК: оценки функциональной активности с использованием биологических объектов инфузорий *Tetrahymena pyriformis* и иммуноферментного анализа определения ТСС

показало, что эти методы могут быть взаимодополняющими и позволяют оценить участие различных механизмов активации и белков СК в крови.

Метод на инфузориях позволяет выявить индивидуальные критические значения функциональной активности СК, а иммуноферментный метод позволяет дополнительно к другим маркерам устанавливать принадлежность респондента к группе больных шизофренией.

С использованием иммуноферментного метода выявлено, что медиана значений ТСС в группе пациентов в два раза превышала этот параметр в группе контроля.

Второй метод исследования показал, что различий между медианными значениями faCS в двух группах выявлено не было. При этом faCS в плазме пациентов характеризуется значительными колебаниями: у 25% обследованных показатели находились выше нормы, у 32% — ниже. В группе контроля все значения faCS находились в пределах нормы.

Предположительно, данные о повышении обоих показателей в крови пациентов могут служить критерием для использования в комплексной терапии таких больных противовоспалительных препаратов, уменьшающих образование терминального комплекса СК [27].

Варьирование солевого состава среды инкубации показало активацию СК по альтернативному пути, таким образом, метод оценки функциональной активности СК на инфузориях *Tetrahymena pyriformis* позволяет оценить наименее исследованный в патогенезе шизофрении альтернативный путь активации СК.

Однако для лучшего понимания роли и путей активации СК в патогенезе шизофрении необходимо более тщательное изучение этих вопросов с проведением дополнительных исследований, включающих клиническую оценку состояния больных.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Inglis JE, Radziwon KA, Maniero GD. The serum complement system: a simplified laboratory exercise to measure the activity of an important component of the immune system. *Adv Physiol Educ.* 2008;32(4):317–321. doi: 10.1152/advan.00061.2007
2. Markiewski M, Lambris J. The Role of Complement in Inflammatory Diseases. *Am J Pathol.* 2007;171(3):715–727. doi: 10.2353/ajpath.2007.070166
3. Amara U, Rittirsch D, Flierl M, Bruckner U, Klos A, Gebhard F, Lambris J, Huber-Lang M. Interaction between the coagulation and complement system. *Adv Exp Med Biol.* 2008;632:71–79. doi: 10.1007/978-0-387-78952-1_6
4. Bossi F, Peerschke E, Ghebrehiwet B, Tedesco F. Crosstalk between the complement and the kinin system in vascular permeability. *Immunol Lett.* 2011;140(1–2):7–13. doi: 10.1016/j.imlet.2011.06.006
5. Bekassy Z, Lopatko Fagerström I, Bader M, Karpman D. Crosstalk between the renin–angiotensin,

- complement and kallikrein–kinin systems in inflammation. *Nature Reviews Immunology*. 2022;22(7):411–428. doi: 10.1038/s41577-021-00634-8
6. Ghebrehwet B, Peerschke E. Complement and coagulation: key triggers of COVID-19-induced multiorgan pathology. *J Clin Invest*. 2020;130(11):5674–5676. doi: 10.1172/JCI142780
 7. Merle N, Church SE, Fremeaux-Bacchi V, Roumenina LT. Complement system part I — molecular mechanisms of activation and regulation. *Front Immunol*. 2015;02:6262. doi: 10.3389/fimmu.2015.00262
 8. Ключник ТП. Воспаление как универсальный патофизиологический механизм хронических неинфекционных заболеваний. *Психиатрия*. 2023;21(5):7–16. doi: 10.30629/2618-6667-2023-21-5-7-16
Klyushnik TP. Inflammation as a Universal Pathophysiological Mechanism of Chronic Non-Communicable Diseases. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2023;21(5):7–16. (In Russ.) doi: 10.30629/2618-6667-2023-21-5-7-16
 9. Sarma JV, Ward PA. The complement system. *Cell Tissue Res*. 2011;343:227–235. doi: 10.1007/s00441-010-1034-0
 10. Bohlson S, Tenner A. Annual Review of Immunology Complement in the Brain: Contributions to Neuroprotection, Neuronal Plasticity, and Neuroinflammation. *Annu Rev Immunol*. 2023;41:431–452. doi: 10.1146/annurev-immunol-101921-035639
 11. Morgan BP. Complement in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Semin Immunopathol*. 2018;40(1):113–124. doi: 10.1007/s00281-017-0662-9
 12. Loeffler DA, Camp DM, Conant SB. Complement activation in the Parkinson's disease substantia nigra: an immunocytochemical study. *J Neuroinflammation*. 2006 Oct 19;3:29. doi: 10.1186/1742-2094-3-29. PMID: 17052351; PMCID: PMC1626447.
 13. Druart M, Le Magueresse C. Emerging Roles of Complement in Psychiatric Disorders. *Front Psychiatry*. 2019 Aug 21;10:573. doi: 10.3389/fpsy.2019.00573. PMID: 31496960; PMCID: PMC6712161.
 14. Черемных ЕГ, Иванов ПА, Фактор МИ, Чикина ЕЮ, Никитина СГ, Симашкова НВ, Брусов ОС. Система комплемента как маркер иммунной дисфункции у детей с расстройством аутистического спектра. *Медицинская иммунология*. 2019;21(4):773–780. doi: 10.15789/1563-0625-2019-4-773-780
Cheremnykh EG, Ivanov PA, Factor MI, Chikina EY., Nikitina SG, Simashkova NV, Brusov OS. The complement system as a marker of immune dysfunction in children with autism spectrum disorder. *Medical immunology*. 2019;21(4):773–780. (In Russ.). doi: 10.15789/1563-0625-2019-4-773-780
 15. Persson M, Pekna M, Hansson E, Rönnbäck L, Neurosci E. The complement-derived anaphylatoxin C5a increases microglial GLT-1 expression and glutamate uptake in a TNF-alpha-independent manner. *Eur J Neurosci*. 2009;29(2):267–274. doi: 10.1111/j.1460-9568.2008.06575.x
 16. Cardozo P, Lima I, Maciela E, Silva N, Dobranskyb T, Ribeiro F. Synaptic Elimination in Neurological Disorders. *Curr Neuroparmacol*. 2019;17:1071–1095. doi: 10.2174/1570159X17666190603170511
 17. Rice DS, Barone J. Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models. *Environ. Health Perspect*. 2000;108:511–533. doi: 10.1289/ehp.00108s3511
 18. Wang M, Zhang L, Gage F. Microglia, complement and schizophrenia. *Nat Neurosci*. 2019;22(3):333–334. doi: 10.1038/s41593-019-0343-1
 19. Keshavan M, Lizano P, Prasad K. The synaptic pruning hypothesis of schizophrenia: promises and challenges. *World Psychiatry*. 2022;19(1):110–111. doi: 10.1002/wps.20725
 20. Cardozo P, Lima IB, Maciel E, Silva N, Dobransky T, Ribeiro F. Synaptic Elimination in Neurological Disorders. *Curr Neuroparmacol*. 2019;17(11):1071–1095. doi: 10.2174/1570159X17666190603170511
 21. Magdalon J, Mansur F, Teles e Silva A, Abreu de Goes V, Reiner O, Laurato Sertié A. Complement System in Brain Architecture and Neurodevelopmental Disorders. *Front Neurosci*. 2020 Feb 5;14:23. doi: 10.3389/fnins.2020.00023
 22. Черемных ЕГ, Иванов ПА, Фактор МИ, Карпова НС, Васильева ЕФ, Гусев КВ, Брусов ОС. Новый метод оценки функциональной активности системы комплемента. *Медицинская иммунология*. 2015;17(5):479–488. doi: 10.15789/1563-0625-2015-5-479-488
Cheremnykh EG, Ivanov PA, Factor MI, Karpova NS, Vasilyeva EF, Gusev KV, Brusov OS. A new method to assess the functional activity of serum complement system. *Medical Immunology*. 2015;17(5):479–488. (In Russ.). doi: 10.15789/1563-0625-2015-5-479-488
 23. Иванов ПА, Фактор МИ, Карпова НС, Черемных ЕГ, Брусов ОС. Комплемент-опосредованная гибель инфузорий *Tetrahymena pyriformis* под воздействием сыворотки крови человека. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2015;160(12):739–743.
Ivanov PA, Factor MI, Karpova NS, Cheremnykh EG, Brusov OS. Complement-mediated death of the ciliates *Tetrahymena pyriformis* under the influence of human blood serum. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2015;160(12):739–743. (In Russ.).
 24. Черемных ЕГ, Покатаев АС, Гридунова ВН. Прибор для биологических исследований. *Патент RU*. 2361913C2. 2009;20.
Cheremnykh EG, Pokataev AS, Gridunova VN. Device for biological research. *Patent RU*. 2361913C2. 2009;20. (In Russ.).
 25. Royston TP. Approximating the Shapiro-Wilk W-Test for non-normality. *Statistics and Computing*. 1992;10:11:585108. doi: 10.3389/fimmu.2020.585108
 26. Barnum SR, Bubeck D, Schein TN. Soluble Membrane Attack Complex: Biochemistry and Immunobiology.

Front Immunol. 2020 Nov 10;11:585108. doi: 10.3389/fimmu.2020.585108. PMID: 33240274; PMCID: PMC7683570.

27. Harder MJ, Kuhn N, Schrezenmeier H, Höchsmann B, von Zabern I, Weinstock C, Simmet T, Ricklin D, Lambris JD, Skerra A, Anliker M, Schmidt CQ. Incomplete

inhibition by eculizumab: mechanistic evidence for residual C5 activity during strong complement activation. *Blood.* 2017 Feb 23;129(8):970–980. doi: 10.1182/blood-2016-08-732800. Epub 2016 Dec 27. PMID: 28028023; PMCID: PMC5324716.

Сведения об авторах

Анастасия Николаевна Позднякова, младший научный сотрудник, лаборатория нейроиммунологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9137-0167>
fanianastya@gmail.com

Ирина Николаевна Отман, кандидат биологических наук, научный сотрудник, лаборатория нейроиммунологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3745-8413>
irinaot@mail.ru

Светлана Александровна Зозуля, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория нейроиммунологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5390-6007>
s.ermakova@mail.ru

Наталья Всеволодовна Кост, доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник, лаборатория нейроиммунологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1118-1137>
nat-kost@yandex.ru

Елена Григорьевна Черемных, кандидат технических наук, старший научный сотрудник, лаборатория клинической биохимии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5166-4462>
elcher10@yandex.ru

Information about the authors

Anastasia N. Pozdnyakova, Junior Researcher, Laboratory of Neuroimmunology, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9137-0167>
fanianastya@gmail.com

Irina N. Otman, Cand. Sci. (Biol.), Researcher, Laboratory of Neuroimmunology, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3745-8413>
irinaot@mail.ru

Svetlana A. Zozulya, Cand. Sci. (Biol.), Leading Researcher, Laboratory of Neuroimmunology, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5390-6007>
s.ermakova@mail.ru

Natalya V. Kost, Dr. Sci. (Biol.), Professor, Chief Researcher, Laboratory of Neuroimmunology, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1118-1137>
nat-kost@yandex.ru

Elena G. Cheremnykh, Cand. Sci. (Tech.), Senior Researcher, Laboratory of Biochemistry, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5166-4462>
elcher10@yandex.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare about no conflict of interests.

Дата поступления 18.03.2024
Received 18.03.2024

Дата рецензирования 30.08.2024
Revised 30.08.2024

Дата принятия к публикации 24.09.2024
Accepted for publication 24.09.2024

Факторы риска формирования первичных органических психических расстройств, осложненных алкогольной зависимостью в среднем и пожилом возрасте

Руслан Антраникович Кардашян^{1,2}, Александр Александрович Ефремов³

¹ ФGAOU ВПО Российский университет дружбы народов, Медицинский институт, Москва, Россия

² ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 13 Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ ПКБ № 13 ДЗМ), Москва, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Руслан Антраникович Кардашян, rakar_26@mail.ru

Резюме

Обоснование: происходящие в последние годы экономические и политические преобразования влияют на психологическую адаптацию, что в свою очередь может способствовать обострению или развитию разнообразных психических расстройств, в том числе органических психических расстройств (ОПР). Особенно чувствительны к изменениям и подвержены возникновению различных расстройств лица пожилого возраста. Некоторые из них прибегают к приему алкоголя для смягчения различных психологических переживаний. В связи с вышеперечисленным изучение проблемы сочетания органических психических расстройств и алкоголизма обосновано. **Цель исследования** — изучить факторы риска (ФР), влияющие на развитие первичных органических психических расстройств, осложненных алкогольной зависимостью у пациентов зрелого и пожилого возраста. **Пациенты и методы:** участвовали 83 пациента мужского пола в возрасте $67,5 \pm 7,2$ лет с первичными органическими психическими расстройствами (ПОПР), осложненными алкогольной зависимостью (АЗ) средней стадии. С учетом возрастного параметра манифестации болезни больные были разделены на две группы: в 1-ю группу вошли 49 человек (59%), во 2-ю — 34 (41%), у которых симптомы ПОПР возникли соответственно в $38,2 \pm 2,0$ и $46,5 \pm 2,2$ года, а АЗ сформировалась соответственно в $53,8 \pm 1,2$ года и $66,8 \pm 0,9$ года. Использованы следующие методы: анкетирование, клинично-катamnестический, статистический. **Результаты:** использование «Анамнестической карты» больного позволило установить этиологические ФР формирования ПОПР и неспецифические факторы риска (антенатальные, интранатальные, постнатальные, закрытая черепно-мозговая травма, хронические соматические заболевания). **Заключение:** на формирование ПОПР оказывают влияние перенесенные в прошлом травма головы, другие экзогенно-органические вредности и их сочетания, перенесенные в детстве хронические соматические заболевания. Возраст формирования ПОПР обусловлен количеством, возможно, и тяжестью перенесенных детских соматических хронических заболеваний и сочетаний ФР, а также возрастом закрытой ЧМТ. Прогрессирование алкоголизма ассоциировано с возрастом ЧМТ, с наследственной отягощенностью алкоголизмом по 1-й линии родства, количеством и возрастом развития сопутствующей соматической патологии.

Ключевые слова: первичные органические психические расстройства, алкогольная зависимость, факторы риска

Для цитирования: Кардашян Р.А., Ефремов А.А. Факторы риска формирования первичных органических психических расстройств, осложненных алкогольной зависимостью в среднем и пожилом возрасте. *Психиатрия*. 2024;22(6):63–71. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-6-63-71>

RESEARCH

UDC 616-06, 616-071.1

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-6-63-71>

Risk Factors Impact for the Formation of Primary Organic Mental Disorders Complicated by Alcohol Dependence in Middle-aged and Aged

Ruslan A. Kardashyan^{1,2}, Alexander A. Efremov³

¹ FGAOU HE Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Medical Institute, Moscow, Russia

² SBI HCD of Moscow "Psychiatric hospital number 3", Moscow, Russia

³ FSBI of CPE "Central State Medical Academy", the Administrative Directorate of the President of the RF, Moscow, Russia

Corresponding author: Ruslan A. Kardashyan, rakar_26@mail.ru

Summary

Background: the economic and political transformations taking place today reduce adaptation, cause a variety of psychological reactions and mental disorders, including organic psychic disorders (OPD). Elderly people are especially susceptible to these reforms and the emergence of various disorders. Some persons resort to drinking alcohol to alleviate various psychological disorders. In connection with the above, the study of the problem of the formation of organic mental disorders and alcoholism is very justified. **The aim** was: to study risk factors (RF) influencing the development of primary organic mental disorders complicated

by alcohol dependence in middle-aged and elderly patients. **Patients and Methods:** 83 male patients aged 67.5 ± 7.2 years with primary organic psychic disorders (POPD) complicated by middle stage alcohol dependence (AD) were included. Taking into account the age parameter of disease manifestation, patients were divided into 2 groups: the 1st group included 49 people (59%), the 2nd group included 34 (41%), in whom symptoms of POPD appeared at 38.2 ± 2.0 and 46.5 ± 2.2 years, respectively, and AD formed at 53.8 ± 1.2 years and 66.8 ± 0.9 years, respectively. Methods used: survey, clinical follow-up, statistical. **Results:** as a result of the study using the "Anamnestic Card", etiological RF for the formation of POPD were identified — internal biophysiological (nonspecific) risk factors (antenatal, intranatal, postnatal, closed TBI, chronic somatic diseases). **Conclusion:** the formation of POPD is influenced by past closed TBI and other exogenous-organic harms, combinations of RF, hereditary burden of alcoholism in the 1st line of kinship, and childhood chronic somatic diseases. The age of formation of POPD is determined by the quantity, and possibly quality, of childhood somatic chronic diseases and combinations of RF, as well as the age of closed TBI. The progression of alcoholism is combined with the age of onset of TBI, hereditary burden of alcoholism in the 1st line of kinship, the number and age of subsequent somatic pathology.

Keywords: primary organic mental disorders, alcohol dependence, risk factors

For citation: Kardashian R.A., Efremov A.A. Risk Factors Impact for the Formation of Primary Organic Mental Disorders Complicated by Alcohol Dependence in Middle and Old Age. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2024;22(6):63–71. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-6-63-71>

ВВЕДЕНИЕ

Органическое психическое расстройство — это поражение головного мозга, для которого характерны стойкие нарушения когнитивных функций и внимания и/или расстройства сознания. Первичное органическое психическое расстройство (ПОПР) возникает в результате непосредственного либо преимущественного поражения головного мозга (перенесенная экзогенная вредность), вторичное — когда, наряду с поражением систем и органов, повреждается и головной мозг. Изучение особенностей течения органических психических расстройств является актуальной задачей, поскольку наблюдается увеличение их частоты, рост факторов риска (ФР), предрасполагающих и способствующих возникновению органических психических расстройств, когнитивных нарушений [1–14], а присоединение злоупотребления алкоголем привносит изменения в клиническую картину и течение этих заболеваний [15–25].

Признается, что скорость и массивность поражения головного мозга, оформление психопатологических синдромов зависят не только от интенсивности (массивности), длительности (латентности) действия экзогенного фактора и возраста пациента [26–28], но и от состояния организма человека, так же как от особенностей «среды обитания» (социально-бытовых, природно-климатических, доступности специализированной помощи и др.) [29–31]. Органические психические расстройства, возникшие в раннем детстве (от 1 года до 3 лет), в дошкольном (от 3 до 7 лет) и младшем школьном возрасте (у девочек — от 7 до 11 лет, у мальчиков — от 7 до 12 лет), старшем школьном периоде (девочки с 12 лет, мальчики с 13 до 18 лет), претерпевают разнообразные изменения, в некоторых случаях компенсируются к моменту совершеннолетия [10, 28, 31, 32].

Первичные органические психические расстройства (экзогенно-органические) полиморфны по своим проявлениям, но этиопатогенетические факторы, приводящие к церебральной дисфункции и заболеваниям, сходны. Для этих состояний характерно психическое

истощение, снижение когнитивных функций, неустойчивость эмоциональных состояний и изменчивость настроения, заострение характерообразующих черт личности. В настоящее время допускается представление о множественных причинах происхождения большинства психических нарушений — их полиэтиологичности [14].

Цель исследования — изучить факторы риска, влияющие на формирование первичных органических психических расстройств, осложненных алкогольной зависимостью в среднем и пожилом возрасте.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в ГБУЗ «Подольский наркологический диспансер» Министерства здравоохранения Московской области с 2019 по 2022 г.

Объектом исследования стали 83 пациента мужского пола в возрасте от 60 до 74 лет (средний возраст $67,5 \pm 7,2$), находившиеся на стационарном лечении с последующим диспансерным наблюдением.

Критерии включения: возраст 60 лет и старше; диагноз первичного органического психического расстройства, осложненного алкогольной зависимостью II стадии (F06, F10 — другие психические расстройства, обусловленные повреждением и дисфункцией головного мозга или соматической болезнью, осложненные алкогольной зависимостью).

Все пациенты были разделены на две группы с учетом возраста развития органического психического расстройства и возраста формирования алкоголизма. В 1-ю группу вошли 49 человек (59%), у которых симптомы ПОПР возникли в возрасте $38,2 \pm 2,0$ года, а алкогольная зависимость сформировалась в среднем возрасте — $53,8 \pm 1,2$ года. Вторая группа была представлена 34 пациентами (41%), у которых симптомы ПОПР возникли в возрасте $46,5 \pm 2,2$ года, а алкогольный синдром отмены сформировался в пожилом возрасте — $66,8 \pm 0,9$ года.

Группы были сопоставимы по возрасту на момент обследования и социально-демографическим показателям.

Критерии не включения: эндогенные психические заболевания, тяжелые органические поражения головного мозга, острое нарушение мозгового кровообращения, эпилепсия, тяжелые соматические заболевания в стадии обострения, сочетанное злоупотребление алкоголем с другими психоактивными веществами (ПАВ), кроме табака.

Все больные были осмотрены терапевтом и неврологом.

Обследование проводилось после купирования алкогольного синдрома отмены, чтобы исключить искажение результатов, обусловленное абстинентным синдромом (аффективные расстройства, снижение темпа и продуктивности психической деятельности, ухудшение концентрации внимания).

На основании тщательно собранных анамнестических и катамнестических данных, результатов изучения раннего онтогенеза, клинического и инструментального исследования пациентов, выделения типичных клинических синдромов, данных ЭЭГ, рентгенографии черепа, УЗИ головного мозга, доплерографии сосудов головного мозга, неврологического и патопсихологического обследования, использования «Анамнестической карты больного алкогольной зависимостью» [33], адаптированной к пациентам с коморбидной патологией («Анамнестическая карта пациентов пожилого возраста с органическими психическими расстройствами, коморбидными с алкогольной зависимостью»), установлены этиологические факторы развития ПОПР и особенности формирования алкоголизма.

Верификация диагноза осуществлялась на основе оценки актуального психического и наркологического состояния, данных анамнеза из материалов медицинской документации, субъективных жалоб и оценок своего состояния.

Основные использованные методы: 1) анкетирование (социальное интервью); 2) клинико-катамнестический (сбор анамнеза, динамическое наблюдение); 3) статистический (параметрический и непараметрический).

Для статистического анализа и обработки данных применили параметрический и непараметрический методы [34, 35].

Для установления значимых различий между группами использованы описательная статистика и непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Для установления статистической достоверности различий в случаях, подчиняющихся закону нормального распределения, использовался параметрический t-критерий Стьюдента для несвязанных выборок. U-критерий Манна-Уитни в отличие от t-критерия Стьюдента не требует наличия нормального распределения сравниваемых совокупностей. При анализе частот значений признаков в группах применяли критерий χ^2 . В случаях, где ожидаемое явление принимало значение менее 10, нами применялся критерий χ^2 с поправкой Йейтса для сравнения двух групп. Различия считали статистически достоверными при значении $p < 0,05$.

Этические аспекты

Все пациенты до начала процедур, предусмотренных настоящим исследованием, подписали добровольное информированное согласие на участие в программе. Исследование проведено с соблюдением норм современной биомедицинской этики и этических стандартов, разработанных в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА 1964 г. с поправками 1975–2013 гг.

Проведение исследования одобрено комитетом по этике научных исследований Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» (Протокол № 6 от 18 ноября 2020 г.).

Ethical aspects

All patients signed a voluntary informed consent prior to the start of the procedures provided for in this study. The conducted research compliance with the norms of modern biomedical ethics and ethical standards developed in accordance with the Helsinki Declaration of the BMA 1964 with amendments 1975–2013.

The research was approved by the Committee on Ethics of Scientific Research of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Peoples' Friendship University of Russia" (Protocol No. 6 from November 18, 2020).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В 53,0% ($n = 44$) случаев состояние больных определялось органическим эмоционально лабильным (астеническим) расстройством (F06.6), наиболее вероятно обусловленным особенностями родов у матерей (антенатальными и интранатальными факторами риска, $n = 19$), травмой головного мозга ($n = 25$). В 25,3% ($n = 21$) случаев легкое когнитивное расстройство (F06.7) можно было связать с постнатальными факторами риска ($n = 14$) и соматическими заболеваниями ($n = 7$). В 21,7% ($n = 18$) наблюдений из диагностической группы других органических непсихотических расстройств не выявлено признаков когнитивного снижения.

На основании полученных анамнестических данных можем отметить, что у пациентов 1-й группы симптомы ПОПР впервые возникли в возрасте $38,2 \pm 2,0$ года ($n = 49$). Факторы риска обнаружены у 39 человек (79,6%) и представлены отдельными факторами риска и сочетанием факторов риска. Монофакторы риска выявлены у 25 человек (51,0%). Закрытая черепно-мозговая травма (ЗЧМТ) зафиксирована в анамнезе у 6 человек (12,2%), детские хронические соматические заболевания (ДХСЗ) — у 9 человек (18,4%), постнатальные факторы риска (ПНФР) — у 5 пациентов (10,2%), интранатальные факторы риска (ИНФР) — у 3 больных (6,1%), антенатальные факторы риска (АНФР) — у 2 лиц (4,1%). Сочетание факторов риска выявлено у 14 больных (28,6%). В двух случаях (14,3%) было сочетание трех факторов риска (ЗЧМТ, АНФР, ДХСЗ), у 5 больных (35,7%) — двух факторов риска (ЗЧМТ, ДХСЗ), у двух

больных (14,3%) иное сочетание двух факторов риска (ЗЧМТ, ПНФР); в одном случае (7,1%) — сочетание факторов риска (АНФР, ИНФР); у двух больных (14,3%) — сочетание факторов риска (ИНФР, ПНФР); у двух больных (14,3%) сочетание факторов риска (АНФР, ДХСЗ). У 10 больных (20,4%) не удалось установить факторы риска.

Из всех случаев перенесенной ЗЧМТ, в 46,7% ($n = 7$) пациенты получили травму в возрасте до 10 лет, в 33,3% наблюдений ($n = 5$) — в возрасте от 10 до 20 лет, в 20% эпизодов ($n = 3$) — в возрасте от 20 до 40 лет. При сочетании факторов риска ЧМТ также чаще наблюдалась в возрасте до 10 лет ($p < 0,05$).

Наследственная отягощенность алкоголизмом по 1-й линии родства встречалась в 22,4% случаев ($n = 11$), а по 2-й линии родства — в 8,2% наблюдений ($n = 4$).

У пациентов 2-й группы первые симптомы ПОПР возникли в возрасте $46,5 \pm 2,2$ года ($n = 34$). Этиологические факторы, приводящие к формированию расстройства, представлены на рис. 2. Факторы риска были установлены у 22 лиц (64,7%) в виде монофакторов риска или сочетания факторов риска. Монофакторы риска выявлены у 16 человек (47,1%). ЗЧМТ в анамнезе зафиксирована у 6 лиц (17,6%), постнатальные факторы риска (ПНФР) — у 4 пациентов (11,7%), детские хронические соматические заболевания (ДХСЗ) — у 3 человек (8,9%), интранатальные факторы риска (ИНФР) — у 2 больных (5,9%), антенатальные факторы риска (АНФР) — у 1 лица (2,9%). У 6 человек (17,6%) наблюдались следующие сочетания факторов риска: у 1 человека (16,7%) сочетание трех факторов риска — ЗЧМТ, ИНФР, ДХСЗ; у 1 лица (16,7%) иное сочетание трех факторов риска — ЗЧМТ, АНФР, ДХСЗ; у 1 пациента (16,7%) сочетание двух факторов риска — АНФР, ДХСЗ; у 1 больного (16,7%) сочетание двух других факторов риска — АНФР, ИНФР; у 2 лиц (33,2%) сочетание трех факторов риска — ЗЧМТ, ПНФР, ДХСЗ. У 12 больных (35,3%) не удалось установить факторы риска.

Среди всех случаев перенесенной в анамнезе ЗЧМТ в 20% ($n = 2$) наблюдений травма головы зафиксирована в возрасте до 10 лет, в 30% случаев ($n = 3$) — в возрасте от 10 до 20 лет, в остальных 50% случаев ($n = 5$) ЗЧМТ имела место в возрасте от 20 до 40 лет.

Следует отметить, что ЗЧМТ в возрасте до 10 лет встречалась чаще ($p < 0,05$) у лиц 1-й группы, а в возрасте от 20 до 40 лет — чаще ($p < 0,05$) у лиц 2-й группы. В возрастном интервале от 10 до 20 лет частота ЗЧМТ статистически достоверно не отличалась в сравниваемых двух группах пациентов.

Наследственная отягощенность алкоголизмом по 1-й линии родства встречалась в 20,6% случаев ($n = 7$), а по 2-й линии родства — в 11,7% наблюдений ($n = 4$).

Частота детских соматических заболеваний представлена в табл. 1, из которой следует, что частота детских соматических заболеваний у лиц 1-й группы встречается чаще ($p < 0,05$).

Соматическая патология в среднем и пожилом возрасте является фактором, приводящим к снижению функционирования и ухудшению психического состояния (табл. 2).

Частота сопутствующей соматической патологии в среднем и пожилом возрасте у лиц 1-й группы выявлялась в большем числе случаев ($p < 0,05$). Следует отметить, что у больных 1-й группы в 48,8% случаев ($n = 20$) присоединение соматической патологии происходило в $52,6 \pm 0,8$ года, в 36,6% — в $51,0 \pm 1,0$ год ($n = 15$), а в остальных случаях — в 14,6% ($n = 6$) в возрастном интервале 50,5 $\pm$ 0,5 лет.

У пациентов 2-й группы в 65,2% наблюдений ($n = 15$) соматическая патология возникала в $63,2 \pm 0,8$ лет, в 13,1% ($n = 3$) в $62,0 \pm 1,0$ лет, а в 21,7% случаев ($n = 5$) — в $64,0 \pm 0,5$ год.

Возраст возникновения алкогольного синдрома отмены (АСО) после формирования ПОПР, прогрессивность алкоголизма, длительность АЗ представлены в табл. 3. Мы видим, что возрастным интервалом начала систематического злоупотребления алкоголем у больных 2-й группы приходится на более поздний возраст ($p < 0,01$) сравнительно с пациентами 1-й группы. Средняя длительность алкоголизма у пациентов 1-й и 2-й группы статистически достоверно не отличалась. Алкогольный синдром отмены у лиц 1-й и 2-й группы сформировался соответственно в $53,8 \pm 1,2$ года и $66,8 \pm 0,9$ лет.

Медленное прогрессирование алкоголизма ($11,5 \pm 1,7$ года) у пациентов 1-й и 2-й групп наблюдалось соответственно в 53,1% ($n = 26$) и 32,3% ($n = 11$) случаев.



Рис. 1. Этиологические факторы, способствующие к формированию первичных органических психических расстройств пациентов 1-й группы

Fig. 1 Etiological factors leading to the formation of primary organic mental disorders in patients of the 1st group



Рис. 2. Этиологические факторы, способствующие к формированию ПОПР у пациентов 2-й группы

Fig. 2 Etiological factors leading to the formation of primary organic mental disorders in patients of the 2nd group

Таблица 1. Частота коморбидных детских хронических соматических и неврологических расстройств у больных 1-й и 2-й групп
Table 1 Frequency of comorbid childhood chronic somatic and neurological disorders in patients of the 1st and 2nd groups

Заболевания/Diseases	Количество больных/Number of patients (n = 83)			
	Группа 1/Group 1 (n = 49)		Группа 2/Group 2 (n = 34)	
	Абс./Abs.	%	Абс./Abs.	%
	Соматические расстройства/Somatic disorders			
Заболевания ЖКТ (гастрит, дуоденит)/Gastrointestinal diseases (gastritis, duodenitis)	3	6,1	2	5,8
Заболевания дыхательной системы (фарингит, ларингит, бронхит)/Diseases of the respiratory system (pharyngitis, laryngitis, bronchitis)	3	6,1	1	2,9
Патология зрения/Pathology of vision	2	4,1	–	–
Заболевания мочеполовой системы (пиелонефрит, фимоз)/Diseases of the genitourinary system (pyelonephritis, phimosis)	2	4,1	1	2,9
Кожные заболевания (акне)/Skindiseases (acne)	2	4,1	1	2,9
Эндокринные заболевания/Endocrine diseases				
Избыточный вес, ожирение/Overweight, obesity	1	2,0	–	–
Неврологические расстройства/Neurological disorders				
Нейроциркуляторная дистония/Neurocirculatory dystonia	3	6,1	2	5,8
Головные боли напряжения/Tension headaches	2	4,1	1	2,9
Итого/Total	18	36,7	8	23,5*

Примечание: *значимые различия ($p < 0,05$) по отношению к 1-й группе.
Note: *significant difference ($p < 0.05$) relative to the 1st group.

Таблица 2. Частота хронических соматических заболеваний у больных среднего и пожилого возраста 1-й и 2-й группы
Table 2 Frequency of chronic somatic diseases in middle-aged and elderly patients of the 1st and 2nd groups

Заболевания/Somatic diseases	Количество больных/Number of patients (n = 83)			
	Группа 1 (n = 49)		Группа 2 (n = 34)	
	Абс./Abs.	%	Абс./Abs.	%
Атеросклероз сосудов головного мозга/Atherosclerosis of the cerebral vessels	13	26,5	8	23,5
Гипертоническая болезнь/Hypertension	11	22,4	8	23,5
ИБС/Coronary heart disease	3	6,1	2	5,9
Заболевания ЖКТ/Gastrointestinal diseases	5	10,2	3	8,8
Заболевания дыхательной системы, бронхит/Diseases of the respiratory system, Bronchitis	3	6,1	2	5,9
Сахарный диабет/Diabetes mellitus	2	4,1	–	–
Заболевания мочеполовой системы (мочекаменная болезнь)/Diseases of the genitourinary system (urolithiasis)	4	8,2	–	–
Итого/Total	41	83,7	23	67,6*

Примечание: *значимые различия ($p < 0,05$) по отношению к 1-й группе.
Note: *significant difference ($p < 0.05$) relative to the 1st group.

Средний темп прогрессивности ($5,7 \pm 1,8$ лет) констатирована соответственно в 28,5% ($n = 14$) и 41,2% ($n = 14$) наблюдений. Высокопрогрессивное развитие алкоголизма ($3,1 \pm 1,6$ года) наблюдалось соответственно в 18,4% ($n = 9$) и 26,5% ($n = 9$) случаев. В большинстве эпизодов у больных 1-й группы преобладает низкопрогрессивное течение ($p < 0,01$), а у лиц 2-й группы — среднепрогрессивное ($p < 0,05$). По данным исследования, в иерархии влияния внутренних патофизиологических (неспецифических) факторов риска на формирование ПОПР первое место

занимают перенесенные в прошлом ЗЧМТ и другие экзогенно-органические вредности (соответственно $\chi^2 = 5,23$, $p < 0,01$ и $\chi^2 = 5,17$, $p < 0,01$), далее следует сочетание факторов риска ($\chi^2 = 5,13$, $p < 0,01$), а также перенесенные детские хронические соматические заболевания ($\chi^2 = 4,11$, $p < 0,05$). Полученные данные совпадают с данными других авторов [36, 37]. На прогрессивность алкоголизма оказывают влияние возраст перенесенных в прошлом ЗЧМТ ($\chi^2 = 5,10$, $p < 0,01$), наследственная отягощенность алкоголизмом по 1-й линии родства ($\chi^2 = 5,11$, $p < 0,01$), возраст и количество

Таблица 3. Клиническая характеристика алкогольной зависимости**Table 3** Clinical characteristics of alcohol dependence

Показатели/Indices	Количество больных/Number of patients (n = 83)	
	Группа 1/Group 1 (n = 49)	Группа 2/Group 2 (n = 34)
Возраст начала систематического злоупотребления/Age of onset of systematic abuse	48,6 ± 1,3	60,1 ± 1,2
Средняя длительность алкоголизма/Average duration of alcoholism	5,8 ± 0,7 (46,9%)	5,6 ± 0,8 (32,3%)
	7,4 ± 0,6 (34,7%)	7,2 ± 0,7 (41,2%)
	8,3 ± 1,1 (18,4%)	8,1 ± 1,0 (26,5%)
Возраст появления алкогольного синдрома отмены/Age of occurrence of alcohol withdrawal syndrome	57,2 ± 1,2 (53,1%)	70,3 ± 0,9 (32,3%)
	53,4 ± 1,3 (28,5%)	66,2 ± 1,2 (41,2%)
	50,8 ± 1,1 (18,4%)	64,1 ± 0,9 (26,5%)

видов присоединившейся в последующем соматической патологии ($\chi^2 = 4,75$, $p < 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный статистический анализ показал, что перенесенные в прошлом травмы головного мозга и другие экзогенно-органические вредности (антенатальные, интранатальные, постнатальные факторы риска), сочетания факторов риска, перенесенные детские хронические соматические заболевания, оказывают влияние на формирование ПОПР.

Возраст формирования ПОПР обусловлен количеством и тяжестью перенесенных детских соматических хронических заболеваний и сочетаний факторов риска, а также возрастом перенесенных закрытых ЧМТ. На прогрессивность алкоголизма оказывают влияние возраст перенесенной ЗЧМТ, наследственная отягощенность алкоголизмом по 1-й линии родства, возраст и количество присоединившейся соматической патологии в последующем.

В какой последовательности развиваются патологические состояния, неизвестно. Как отмечал А.Д. Сперанский [38], «отдельные симптомы заболевания друг с другом несомненно связаны, но исторически непосредственные причины каждого из них различны и не зависят друг от друга». Иначе говоря, неспецифические патофизиологические факторы риска могут привести к повреждению мозга, в том числе и к ограниченному, затем процесс может регрессировать, а психопатология будет формироваться далее по своим законам, что подтверждается работами Л.К. Хохлова и соавт. [39], а также R. Corr [40]. Следует отметить роль кумуляции вредных факторов, формирующих уязвимость к органическим расстройствам. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности дальнейших исследований.

ВЫВОДЫ

Установлено, что перенесенные патофизиологические (неспецифические) факторы риска (ЗЧМТ, антенатальные, интранатальные, постнатальные факторы

риска) в сочетании с детскими хроническими заболеваниями и различными сочетаниями факторов риска, оказывают влияние на формирование первичных органических психических расстройств. Возраст формирования ПОПР обусловлен количеством и тяжестью перенесенных детских соматических хронических заболеваний и сочетаний ФР, а также возрастом перенесенной ЗЧМТ. Возраст и количество присоединившейся в последующем соматической патологии, возраст перенесенных ЗЧМТ, наследственная отягощенность алкоголизмом по 1-й линии родства — все это оказывает влияние на прогрессивность алкоголизма.

Полученные результаты свидетельствуют о важности изучения факторов риска формирования органического психического расстройства.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

- Аксенов ММ, Стоянова ИЯ, Цыбульская ЕВ, Костин АК. Психологические особенности пациентов пожилого возраста с непсихотическими психическими расстройствами. *Вестник Томского государственного педагогического университета*. 2015;156(3):58–63. Aksenov MM, Stoyanova IYa, Tsybul'skaya EV, Kostin AK. Psychological characteristics of elderly patients with non-psychotic mental disorders. *Tomsk State Pedagogical University Bulletin*. 2015;156(3):58–63. (In Russ.).
- Скрипов ВС, Есина КМ. Комплексная оценка заболеваемости психическими расстройствами и расстройствами поведения в динамике за период 2015–2019 гг. в Российской Федерации. *Электронный научный журнал «Социальные аспекты здоровья населения»*. 2021;67(4):8. <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1287/30/lang,ru/> Skripov VS, Esina KM. Comprehensive analysis of dynamics in mental and behavior disorders in 2015–2019 in the Russian Federation. *e-journal Social'nye aspekty zdorov'ya naseleniya/Social aspects of population health*. 2021;67(4):8. (In Russ.). <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1287/30/lang,ru/>
- Wu Y, Tao Zh, Qiao Y, Chai Y, Liu Q, Lu Q, Zhou H, Li S, Mao J, Jiang M, Pu J. Prevalence and characteristics

- of somatic symptom disorder in the elderly in a community-based population: a large-scale cross-sectional study in China. *BMC Psychiatry*. 2022;22(1):257. doi: 10.1186/s12888-022-03907-1
4. Гатин ФФ, Волгина ФМ. Влияние медико-социальных факторов на формирование органических психических расстройств. *Современные проблемы науки и образования*. 2014;(6):1124. eLIBRARY ID: 22878403
Gatin FF, Volgina FM. Effect of medical and social factors on the formation of organic mental disorders. *Modern problems of science and education*. 2014;(6):1124. (In Russ.).
 5. Горошко НВ, Емельянова ЕК. Социально-демографические процессы в современной России как индикатор рынка гериатрических услуг и социальной поддержки граждан пожилого возраста. *Вестник Пермского университета*. 2019;(2):241–258. doi: 10.17072/2078-7898/2019-2-241-258
Goroshko NV, Emelyanova EK. Socio-demographic processes of modern Russia as an indicator of the market of geriatric services and social support for elderly citizens. *Bulletin of Perm University*. 2019;(2):241–258. (In Russ). doi: 10.17072/2078-7898/2019-2-241-258
 6. Ping Yang, Rui Tao, Chengsen He, Shen Liu, Ying Wang and Xiaochu Zhang. The Risk Factors of the Alcohol Use Disorders — Through Review of Its Comorbidities. *Front Neurosci*. 2018;12:303. doi: 10.3389/fnins.2018.00303. PMID: 29867316. PMCID: PMC5958183.
 7. Sidorenko A. Demographic transition and “demographic security” in post-Soviet countries. *Population and Economics*. 2019;3(3):1–22. doi: 10.3897/popecon.3.e47236
 8. Berg-Beckhoff G, Stock C, Bloomfield K. Association between one’s own consumption and harm from others’ drinking: Does education play a role? *Scand J Public Health*. 2022 Mar;50(2):205–214. doi: 10.1177/140349482095784
 9. Charlson F, van Ommeren M, Flaxman A, Cornett J, Whiteford H, Saxena S. New WHO prevalence estimates of mental disorders in conflict settings: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2019 Jul 20;394(10194):240–248. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30934-1. Epub 2019 Jun 12. PMID: 31200992; PMCID: PMC6657025.
 10. Torales J, Castaldelli-Maia JM, da Silva AG, Campos MW, González-Urbieta I, Barrios I. Even More Complex.... When Mental Disorder Meets Addiction in Youth: Dual Pathology. *Curr Drug Res Rev*. 2019;11(1):40–43. doi: 10.2174/2589977511666181128165358. PMID: 30829179.
 11. Szerman N, Torrens M, Maldonado R, Balhara YPS, Salom C, Maremmani I, Sher L, Didia-Attas J, Chen J, Baler R; World Association on Dual Disorders (WADD). Addictive and other mental disorders: a call for a standardized definition of dual disorders. *Transl Psychiatry*. 2022;12(1):446. doi: 10.1038/s41398-022-02212-5. PMID: 36229453; PMCID: PMC9562408.
 12. Maximiano-Barreto MA, Fabrício DM, Moura AB, de Brito TRP, Luchesi BM, Chagas MHN. Relationship of burden with depressive symptoms, mental disorders and older adults’ functional dependence: A study with paid and unpaid caregivers in Brazil. *Health Soc Care Community*. 2022 Sep;30(5):e1785–e1793. doi: 10.1111/hsc.13607
 13. Torrens M, Adan A. Recent Advances in Dual Disorders (Addiction and Other Mental Disorders). *J Clin. Med*. 2023 May 6;12(9):3315. doi: 10.3390/jcm12093315
 14. Lv Y, Su H, Li R, Yang Z, Chen Q, Zhang D, Liang S, Hu C, Ni X. A cross-sectional study of the major risk factor at different levels of cognitive performance within Chinese-origin middle-aged and elderly individuals. *J Affect Disord*. 2024;349:377–383. doi: 10.1016/j.jad.2024.01.069. Epub 2024 Jan 8. PMID: 38199420.
 15. Kraepelin E. Die Erscheinungsformen des Irreseins. *Zeitschr Neurol und Psychiat*. 1920;62:1–29.
 16. Clérambault G. Psychose à base d’automatisme et syndrome d’automatisme. *Ann Med Psychol*. 1927;1:193–239.
 17. Clérambault G. Syndrome mécanique et conception mécaniste des psychoses hallucinatoires. *Ann Med Psychol*. 1927;2:398–413.
 18. Дворин ДВ, Васюков СА. Судебно-психиатрическая оценка расстройств личности, коморбидных с синдромом зависимости от психоактивных веществ. *Наркология*. 2016;(18):94–99.
Dvorin DV, Vasyukov SA. Forensic psychiatric assessment of personality disorders, comorbid with substance dependence syndrome. *Narcology*. 2016;(18):94–99. (In Russ.).
 19. Лопатин В, Лопатина Т, Максимова Л. Особенности клинического течения алкоголизма у лиц пожилого возраста и их лечения. *Врач*. 2017;(6):63–65.
Lopatin V, Lopatina T, Maksimova L. Specific Features of clinical course and treatment of alcoholism in elderly. *Vrach*. 2017;(6):63–65. (In Russ.).
 20. Breslow RA, Castle IP, Chen CM, Graubard BI. Trends in Alcohol Consumption Among Older Americans: National Health Interview Surveys, 1997 to 2014. *Alcohol Clin Exp Res*. 2017;41(5):976–986. doi: 10.1111/acer.13365. Epub 2017 Mar 24. PMID: 28340502; PMCID: PMC5439499.
 21. Гофман АГ, Понизовский ПА. О сочетании психических заболеваний с зависимостью от алкоголя. *Вопросы наркологии*. 2018;162(2):102–113. eLIBRARY ID: 32647312
Hoffman AG, Ponizovsky PA. Comorbidity of mental disorders with alcohol addiction. *Journal of addiction problems*. 2018;162(2):102–113. (In Russ.). eLIBRARY ID: 32647312
 22. Кардашян РА, Пронин ВЮ, Медведев ВЭ. Органические психические расстройства у лиц пожилого возраста, коморбидные с алкоголизмом. *Журнал неврологии и психиатрии им.*

- C.C. Корсакова. 2023;123(12):27–33. doi: 10.17116/jnevro202312312127. PMID: 38147379.
- Kardashyan RA, Pronin VYu, Medvedev VE. Organic mental disorders with comorbid alcoholism in the elderly. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(12):27–33. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro202312312127. PMID: 38147379.
23. Рыбакова КВ. Алгоритм диагностики коморбидных психических расстройств при алкогольной зависимости. *Вопросы наркологии*. 2018;1(161):18–28. Rybakova KV. Algorithm of diagnosis of comorbid mental disorders in alcohol dependence. *Journal of addiction problems*. 2018;1(161):18–28. (In Russ.).
 24. Han BH, Moore AA, Sherman SE, Palamar JJ. Prevalence and correlates of binge drinking among older adults with multimorbidity. *Drug Alcohol Depend*. 2018 Jun 1;187:48–54. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2018.01.038. Epub 2018 Mar 31. PMID: 29627405; PMCID: PMC5959772.
 25. Fink-Jensen A. Alcohol use disorders and comorbidity. *Ugeskr Laeger*. 2021;183(14):V01210036. PMID: 33832553.
 26. Corrigan JD. Substance abuse as a mediating factor in outcome from traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 1995 Apr;76(4):302–309. doi: 10.1016/s0003-9993(95)80654-7
 27. Bjørkø VV, Skandsen T, Moen KG, Gulati S, Helseth E, Nilsen TIL, Vik A. Time of Injury and Relation to Alcohol Intoxication in Moderate-to-Severe Traumatic Brain Injury: A Decade-Long Prospective Study. *World Neurosurg*. 2019;122:e684–e689. doi: 10.1016/j.wneu.2018.10.122. PMID: 30385362.
 28. Weil ZM, Karelina K, Corrigan JD. Does pediatric traumatic brain injury cause adult alcohol misuse: Combining preclinical and epidemiological approaches. *Exp. Neurol*. 2019;317:284–290. doi: 10.1016/j.expneurol.2019.03.012. Epub 2019 Mar. 22. Exp. Neurol. 2019. PMID: 30910407Review.
 29. Петрова НН, Хвостикова ДА. Распространенность, структура и факторы риска психических расстройств у пожилых людей. *Успехи геронтологии*. 2021;34(1):152–159. PMID: 33993676. Petrova NN, Khvostikova DA. Prevalence, structure, and risk factors for mental disorders in older adults. *Adv Gerontol*. 2021;34(1):152–159. PMID: 33993676. (In Russ.).
 30. Xu G, Chen G, Zhou Q, Li N, Zheng X. Prevalence of Mental Disorders among Older Chinese People in Tianjin City. *Can J Psychiatry*. 2017;62(11):778–786. doi: 10.1177/0706743717727241. PMCID: PMC5697629. PMID: 28814099.
 31. Dervaux A, Laqueille X. Comorbidités psychiatriques de l'alcoolodépendance [Psychiatric comorbidities of Alcohol dependence]. *Presse Med*. 2018;47(6):575–585. (French.). doi: 10.1016/j.lpm.2018.01.005. PMID: 29773276.
 32. Шмакова ОП, Мазаева НА. Органические психические расстройства детско-подросткового возраста: результаты длительного наблюдения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(1):4–12. doi: 10.17116/jnevro2018118114-12 Shmakova OP, Mazaeva NA. Social adaptation of patients with organic mental disorders in childhood: the results of the long-term study. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(1):4–12. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro2018118114-12
 33. Понизовский ПА. Соматическая анозогнозия у больных алкогольной зависимостью. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2006;16(4):15–20. eLIBRARYID: 19031747 Ponizovsky PA. Somatic anosognosia in patients with alcohol dependence. *Social and Clinical Psychiatry*. 2006;16(4):15–20. (In Russ.). eLIBRARYID: 19031747
 34. Сергиенко ВИ, Бондарева ИБ. Математическая статистика в клинических исследованиях: практическое руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006:304. Sergienko VI, Bondareva IB. Mathematical statistics in clinical research: a practical guide. GEHOTAR-Media, 2006:304. (In Russ.).
 35. Шитиков В.К., Мاستицкий С.Э. (2017-04-07) Классификация, регрессия, алгоритмы Data Mining с использованием R. Электронная книга, URL: <https://github.com/ranalytics/data-mining> Shitikov VK, Mastitsky SE. (2017-04-07) Classification, regression, Data Mining algorithms using R. Elektronnaya kniga, URL: <https://github.com/ranalytics/data-mining> (In Russ.).
 36. Гатин ФФ, Волгина ФМ. Влияние медико-социальных факторов на формирование органических психических расстройств. *Научное обозрение. Медицинские науки*. 2015;(1):127–128. URL: <https://science-medicine.ru/ru/article/view?id=720> (дата обращения: 11.02.2024). Gatin FF, Volgina FM. The influence of medical and social factors on the formation of organic mental disorders. *Nauchnoe obozrenie. Meditsinskie nauki*. 2015;(1):127–128. URL: <https://science-medicine.ru/ru/article/view?id=720> (data obrashcheniya: 11.02.2024). (In Russ.).
 37. Dero K, van Alphen SPJ, Hoogenhout E, Rossi G. The role of maladaptive personality in behavioural and psychological symptoms in dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2023 Jul;38(7):e5971. doi: 10.1002/gps.5971. PMID: 37462412.
 38. Сперанский АД. Элементы построения теории медицины. М.: Изд. ВИЭМ, 1935:344. Speranskii AD. Elements of the construction of the theory of medicine. М.: Ed. М.: VIEHM, 1935:344. (In Russ.).
 39. Хохлов ЛК, Хохлов АЛ. Экзогенно-органическая психопатология: неврозоподобные состояния, острые, затяжные симптоматические психозы, психоорганические синдромы. Терапия когнитивных расстройств: монография. Ярославль: ООО «Фотолайф». 2019:413.

Khokhlov LK, Khokhlov AL. Ekzogenno-organicheskaia psikhopatologiya: nevrozopodobnye sostoianiia, os-trye, zatiazhnye simptomaticheskie psikhozy, psikhoorganicheskie sindromy. Terapiia kognitivnykh rasstroistv: monografiia. Iaroslavl': OOO "Fotolaif". 2019:413. (In Russ.).

40. Corr R, Pelletier-Baldelli A, Glier S, Bizzell J, Campbell A, Belger A. Neural mechanisms of acute stress and trait anxiety in adolescents. *Neuroimage Clin.* 2021;29:102543. doi: 10.1016/j.nicl.2020.102543. PMID: 33385881 PMCID: PMC7779323.

Сведения об авторах

Руслан Антраникович Кардашян, доктор медицинских наук, профессор кафедры психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии, медицинский институт, ФНМО, ФГАОУ ВПО Российский университет дружбы народов, врач-психиатр, ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 13 Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ ПКБ № 13 ДЗМ), Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5216-1813> rakar_26@mail.ru

Александр Александрович Ефремов, ассистент, кафедра психиатрии, ФГБУ ДПО «ЦГМА» УД Президента РФ, Москва, Россия, <https://orcid.org/0009-0006-3403-1747> Efremovealexandr.med@gmail.com

Information about the authors

Ruslan A. Kardashyan, Dr. Sci. (Med.), professor, Department of Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatic Pathology, Faculty of continuing medical education. Medical Institute, FGAOU HE Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, psychiatrist, SBI HCD of Moscow "Psychiatric hospital № 13", Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5216-1813> rakar_26@mail.ru

Alexander A. Efremov, assistant of professor, Department of Psychiatry, FSBI of CPE "Central State Medical Academy", the Administrative Directorate of the President of the RF, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0009-0006-3403-1747> Efremovealexandr.med@gmail.com

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

Дата поступления 05.05.2024 Received 05.05.2024	Дата рецензирования 30.07.2024 Revised 30.07.2024	Дата принятия к публикации 24.09.2024 Accepted for publication 24.09.2024
--	--	--

© Чинарев В.А. и др., 2024

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

УДК 616.89-02-07; 616.89-02-084; 616.89-02-085

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-6-72-81>

Нелеченный психоз в анамнезе: влияние на прогноз параноидной шизофрении. Клинический случай

Виталий Александрович Чинарев^{1,2}, Елена Викторовна Малинина¹, Мария Дмитриевна Обухова¹

¹ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Россия

² ГБУЗ «Областная клиническая специализированная психоневрологическая больница № 1», Челябинск, Россия

Автор для корреспонденции: Виталий Александрович Чинарев, v.chinarev@okspnb.ru

Резюме

Обоснование: в практике врачей-психиатров встречаются случаи, когда длительный период отсутствия адекватной антипсихотической терапии расстройств шизофренического спектра (РШС) приводит к непредвиденным последствиям в отношении динамики заболевания в дальнейшем. Актуальность данной проблемы обоснована большим количеством клинических и статистических наблюдений, демонстрирующих высокую распространенность этих расстройств среди пациентов психиатрических больниц. Особенности течения болезни в зависимости от длительности периода нелеченного психоза имеют научное и практическое значение, влияя на эффективность поздно начатой терапии, на долгосрочные результаты лечения, а также на качество и сроки ремиссии. **Цель исследования** — на примере клинического случая с длительным периодом нелеченного психоза оценить эффективность актуального лечения, степень редукции психотической симптоматики и прогноз параноидной шизофрении. **Пациент и методы:** клиничко-психопатологический, клиничко-динамический методы исследования использовали для изучения клинических проявлений заболевания у пациента с парафренным синдромом и дефицитарной симптоматикой в рамках непрерывного типа течения параноидной шизофрении. **Результаты:** представленный клинический случай иллюстрирует проблему неблагоприятного прогноза продолжительного периода нелеченного психотического состояния. Выбор актуальной терапии состоял в комбинации типичных антипсихотических препаратов первого поколения и клозапина. **Заключение:** рассмотренное клиническое наблюдение подтверждает важность своевременного начала адекватной терапии при первом психотическом эпизоде. Длительный период нелеченного психоза негативно влияет на эффективность психофармакотерапии и исход заболевания.

Ключевые слова: параноидная шизофрения, период нелеченного психоза, первый психотический эпизод, парафренный синдром

Для цитирования: Чинарев В.А., Малинина Е.В., Обухова М.Д. Нелеченный психоз в анамнезе: влияние на прогноз параноидной шизофрении. Клинический случай. *Психиатрия*. 2024;22(6):72–81. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-6-72-81>

CASE REPORT

UDC 616.89-02-07; 616.89-02-084; 616.89-02-085

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-6-72-81>

History of Untreated Psychosis: the Impact on Prognosis of Paranoid Schizophrenia. Case Report

Vitaly A. Chinarev^{1,2}, Elena V. Malinina¹, Maria D. Obukhova¹

¹ South Ural State Medical University of Russian Federation Ministry of Health, Chelyabinsk, Russia

² Regional Clinical Specialized Neuropsychiatric Hospital № 1, Chelyabinsk, Russia

Correspondence author: Vitaly A Chinarev, v.chinarev@okspnb.ru

Summary

Background: psychiatrists often face difficulties in selecting appropriate psychopharmacological treatments when patients with Schizophrenia spectrum disorders have been without adequate antipsychotic medication for a long period. This can lead to unforeseen complications and difficulties in case managing. The relevance of this issue is highlighted by numerous clinical and statistical studies that demonstrate the high prevalence of these disorders among psychiatric hospital patients. Additionally, the course of the illness can vary depending on untreated period duration, which has important scientific and practical implications for long-term treatment outcomes, therapy effectiveness, and the timing and quality of remissions. **The aim:** using a case report as an example to evaluate the impact of long-term nontreatment, we will look at the degree of improvement in psychotic symptoms and the prognosis for paranoid schizophrenia after a long period of untreated psychosis. **Patient and Methods:** clinical-psychopathological and clinical-dynamic methods were used to study the clinical manifestations in a patient with paranoid syndrome and deficit symptoms, within the context of a continuous form of paranoid schizophrenia, against the background of

a prolonged period of untreated psychosis. **Results:** the presented clinical case highlights the issue of a poor prognosis after a long period of untreated psychosis. The treatment plan consisted of a combination of traditional first-generation antipsychotics and clozapine, which has been shown to be highly effective and safe in treating paraphrenia in schizophrenia. **Conclusion:** the clinical observation in question emphasized the significance of timely and appropriate initiation of treatment at the onset of first psychotic episode. Long period of untreated psychosis have been shown to negatively impact the effectiveness of psychopharmacological therapy and the overall outcome of the illness.

Keywords: paranoid schizophrenia, period of untreated psychosis, first psychotic episode, paraphrenic syndrome

For citation: Chinarev V.A., Malinina E.V., Obukhova M.D. History of Untreated Psychosis: the Impact on Prognosis of Paranoid Schizophrenia. Case Report. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2024;22(6):72–81. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-6-72-81>

ВВЕДЕНИЕ

За последние десятилетия в клинической практике, а также в научных исследованиях все больше внимания уделяется вопросу раннего оказания медицинской помощи при психотических расстройствах, как правило, направленной на сокращение продолжительности нелеченного психотического состояния, а также на улучшение прогноза заболевания [1]. Важность начального этапа лечения шизофрении объясняется тем, что пациенты еще не получали психотропных препаратов и не обременены изменениями, связанными с длительным течением заболевания и побочными эффектами медикаментозной терапии.

Ведущими целями комплексного подхода в лечении обострений расстройств шизофренического спектра (РШС) являются: поддержание устойчивой ремиссии, предотвращение рецидивов заболевания, коррекция остаточных продуктивных и негативных психопатологических симптомов в период ремиссии, замедление прогрессирования эндогенного процесса, а также содействие улучшению социальной интеграции и повышению качества жизни пациентов. Однако несвоевременное обращение за психиатрической помощью часто влечет за собой неуклонное прогрессирование расстройства, быстрое формирование дефицитарной симптоматики, и, как следствие, снижение социального функционирования и инвалидизацию пациентов [2, 3].

Цель публикации — на примере клинического случая оценить течение параноидной шизофрении с длительным периодом нелеченного психоза в анамнезе, эффективность актуальной терапии, степень редукции психотической симптоматики и прогноз заболевания.

Этический аспект

Получено информированное согласие пациента на публикацию случая его болезни. Проведение исследования соответствовало положениям Хельсинкской декларации 1964 г., пересмотренной в 1975–2013 гг., и одобрено локальным этическим комитетом Южно-Уральского государственного медицинского университета (Протокол № 5 от 10.06.2024).

Ethic aspects

The patient signed the informed consent to publish his case in scientific journal. The research protocol was approved by Local Ethical Committee of South Ural State Medical University (protocol No. 5 from 10.06.2024). This study complies with the Principles of the WMA Helsinki Declaration 1964 amended 1975–2013.

Более 140 лет назад австралийский ученый W.B. Kesteven [4] отметил, что «изменение характера и привычек» и «особенности, противоречащие обычным нормам», могут быть признаками приближающегося психического расстройства, а выявление этих особенностей на ранних стадиях позволяет предотвратить развитие более развернутого состояния, а именно — «присоединение психического расстройства с галлюцинациями, иллюзиями и бредом». Впоследствии, но все еще более 100 лет назад, О.Р. Napier Pearn в 1919 г. [5] писал, что «странности» и «отклонения от нормального поведения или особенности в речи», которые остаются без медицинского вмешательства, могут сопровождаться галлюцинациями и бредом; однако, если такой «эмбриональный психотик» попадает в поле зрения психиатра на ранней стадии, то ответ на лечение оказывается «весьма удовлетворительным». Эти ранние работы, а также более позднее исследование L. Souaiby и соавт. [6], как отмечено в обзоре N. Nkire и соавт. (2023) [7], стали основой развития современных концепций продромального периода психоза, особенно в связи с введением подхода раннего вмешательства и поиском еще более новых моделей, которые могут задержать или даже предотвратить переход от продромального периода к психотическому заболеванию и связанным с ним функциональным и личностным последствиям [7, 8].

Шизофрению относят к хроническим психическим заболеваниям с разнообразными формами течения и неблагоприятным исходом, негативно влияющим на все сферы жизни человека. Это представление сохраняется и в настоящее время, несмотря на значимые достижения в психофармакологии и психотерапии. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) шизофрения занимает 9-е место среди причин нетрудоспособности в мире и рассматривается как одна из первостепенно значимых проблем общественного здравоохранения [9].

Продолжительность нелеченного психоза, определяемая как период между началом психотических симптомов и началом активного терапевтического вмешательства, неразрывно связана с прогнозом шизофрении [10]. Известно, что и сами пациенты, и их родственники не всегда способны самостоятельно распознать психопатологические симптомы. Зачастую требуется длительное время для обращения пациентов и/или их близких за профессиональной помощью, что

приводит к задержке диагностики расстройств и назначения лечения [11].

Важность начального этапа лечения первого психотического эпизода при РШС, а также успех терапии во многом определяются промежутком времени между появлением первой психотической симптоматики и началом оказания медицинской помощи. Есть основания полагать, что чем позднее начинается лечение, тем хуже прогноз относительно развития необратимых процессов в виде формирования дефекта личности и несостоятельности. В ряде случаев лечение пациента начинается после длительного периода нелеченного психоза, что затрудняет подбор медикаментозной терапии, а также ухудшает динамику расстройств и течение заболевания в целом [12, 13]. Проблема отсроченного начала специализированной психиатрической помощи сопряжена со множеством факторов. К ним относятся уровень преморбидного функционирования пациентов, клиническая картина психоза, темп прогрессирования заболевания, социальные, экономические и культуральные особенности семей пациентов, низкая осведомленность общества о психических расстройствах и неоптимальная деятельность психиатрических служб [14, 15].

В исследованиях последних лет показано отрицательное влияние продолжительного периода нелеченного психоза на эффективность медикаментозного лечения, усиление тяжести продуктивных и негативных симптомов, меньшую вероятность установления ремиссии, количество рецидивов заболевания в дальнейшем, выраженное нарушение социального функционирования, аутизацию [16–18]. Между тем сроки начала терапии являются одними из немногих потенциально модифицируемых факторов в лечении и динамике шизофрении и РШС, что напрямую влияет на результат оказываемой психиатрической помощи.

В современной практике лечения шизофрении доминирует подход, предполагающий равную антипсихотическую эффективность препаратов первого и второго поколения, основное различие между которыми заключается в спектре побочных действий. При первичном обращении с психотическим эпизодом предпочтительно назначение атипичных нейролептиков нового поколения, для которых известна низкая частота неврологических расстройств. Вместе с тем традиционные нейролептики первых поколений рекомендуются для случаев неэффективной предшествующей терапии, несмотря на высокий риск возникновения экстрапирамидной симптоматики [19]. Недостатком данной стратегии следует считать игнорирование индивидуальных клинических особенностей пациента при выборе нейролептика, что противоречит традиционному клиническому подходу в отечественной психиатрии, принимающему во внимание эти факторы для обеспечения оптимального результата лечения.

В ходе исследования, проведенного в прошлом десятилетии, было выявлено значительное различие

в эффективности атипичных нейролептиков нового поколения и традиционных антипсихотических препаратов при лечении обострения непрерывно текущей параноидной шизофрении. Терапия, включающая использование сочетания клозапина с типичными антипсихотическими средствами (галоперидола), показала свою способность максимально оперативно купировать обострения заболевания, а также доказала высокую эффективность при различных симптомокомплексах и разной продолжительности болезни. Показано формирование критического отношения к своему состоянию у пациентов с манифестацией эндогенного процесса. Такой подход к лечению представляется более результативным по сравнению с применением атипичных нейролептиков нового поколения, в особенности у больных с синдромом психического автоматизма, парафренией и длительным течением заболевания [20, 21].

Представленный клинический случай иллюстрирует проблему неблагоприятного прогноза после продолжительного периода нелеченного психотического состояния.

Клиническое наблюдение

Пациент, 31 год, мужчина, рост 178 см, вес 71 кг. Впервые проходил стационарное лечение в мужском клиническом отделении первого психотического эпизода ГБУЗ «ОКСПНБ № 1», г. Челябинска с 25.09.2023 г. по 08.12.2023 г.

Анамнез жизни

В психиатрический стационар поступает впервые. Наследственность психопатологически неотягощена. Пациент родился в полной семье, единственный общий ребенок у родителей, от поздней первой беременности, на момент родов матери было 32 года, а отцу 55 лет. Родился доношенным, родовой процесс осложнился гипоксией плода, при рождении выставлен диагноз энцефалопатии. В последующем рос и развивался наравне со сверстниками. Посещал детский сад, стремился к общению с детьми, проявлял заинтересованность в коллективных играх. В школу пошел с 7 лет, учился по общеобразовательной программе, преимущественно на «хорошо» и «удовлетворительно», интереса к какому-либо конкретному предмету не проявлял, а отношения со сверстниками со школьной скамьи уже тогда носили более формальный характер. Окончил 9 классов по основной программе. Далее продолжил обучение в Автодорожном техникуме, к учебе относился нейтрально, без мотивации. После окончания техникума поступил в высшее учебное заведение, где удерживался на протяжении двух лет, после чего прекратил обучение из-за отсутствия интереса к образовательному процессу и субъективного ухудшения психологического состояния при пребывании в больших коллективах сверстников. По окончании обучения и до настоящего времени нигде не работал. В возрасте 10 лет получил ушиб головы от удара качелей, сознания не терял, за медицинской помощью не обращался. Срочную военную службу не проходил по причине

хронического соматического заболевания — псориаза. Женат не был, детей нет, в настоящее время проживает в квартире с родителями, находится на их полном иждивении.

Анамнез болезни

В возрасте 10 лет без видимых причин стала появляться тревога, беспредметная настороженность, стереотипные действия (плевался, открывал и закрывал дверь, проверял бытовые приборы). Со слов пациента, после обращения к неврологу был выставлен диагноз «невроз» и назначены седативные препараты растительного происхождения (какие именно — указать затрудняется). При соблюдении рекомендаций врача симптоматика вскоре купировалась. Тогда стал отмечать, что очень восприимчив к критике и легко поддается влиянию других людей, в том числе учителей. По этой же причине считает, что у него были средние оценки, так как ему «внушали, что он недостаточно умный, чтобы учиться лучше». В период обучения в средней школе стал отстраняться от сверстников, замкнулся, ощущал внутренний дискомфорт при общении в больших компаниях. В последующем состояние постепенно ухудшалось. В период обучения в техникуме стал более настороженно относиться к однокашникам и преподавателям, сузился круг общения до двух знакомых. К концу обучения в техникуме пациент и вообще перестал с кем-либо общаться. При последующей попытке получения образования вновь стал тяготиться пребыванием в окружении большого количества людей, с которыми необходимо общаться до такой степени, что решил досрочно прекратить обучение. Отмечал,

что чувствовал воздействие на себя извне и был вынужден ему сопротивляться. Испытывал трудности во взаимодействии с противоположным полом, пробовал выстраивать отношения с девушками в период обучения, но самостоятельно прекращал их, опасаясь «плохого влияния девушек» на себя. Позже окончательно утратил влечение к противоположному полу.

Ухудшение своего состояния пациент связывает с перенесенным в 2020 г. заболеванием COVID-19. Во время болезни был вынужден долгое время находиться дома. Именно тогда понял, что к нему «пришло просветление и высшие силы». Стал интересоваться информацией по теме «просветления», вести дневник, в котором отмечал свое состояние, давал оценку своим эмоциям и действиям, нецензурно бранил сам себя «за слабую волю», а в записях размышлял на тему «слабой воли и влияния на него высших сил», (одна из страниц прилагается — рис. 1, 2). Считал свое состояние нормальным, к врачам не обращался, своими мыслями относительно ситуации ни с кем не делился. Состояние ухудшилось в августе 2023 г., пространно описывал свое самочувствие как «апатичное и гнетущее под влиянием мыслей о греховности своих действий, слабой воле и постоянном противостоянии с темными силами». В середине сентября 2023 г., со слов пациента, испытал сильное воздействие извне, которое он мог почувствовать на себе — «лежал в постели, а тело буквально выворачивало наизнанку, и ощущения такие ужасные — вибрации, волны, очень тяжело было». Через несколько дней состояние ухудшилось, настроение сменилось с апатичного на аффективно



Рис. 1. Орывок дневника пациента. Запись сделана до госпитализации

Fig. 1 Excerpt from the patient's diary. The recording was made before hospitalization

заряженное. В состоянии двигательного возбуждения бил себя по голове, пытаясь «избавиться от дурных мыслей», не мог спать несколько дней перед поступлением в отделение, проявлял словесную и физическую агрессию в адрес матери (бросался подушкой, бранился и кричал), где-то бесцельно бродил. В связи с таким состоянием был госпитализирован в отделение первого психотического эпизода «ОКСПНБ № 1» г. Челябинска.

Психический статус при поступлении. После приглашения самостоятельно пришел на беседу. Внешний вид неряшливый, длинные спутанные волосы собраны сзади в хвост, на лице неаккуратные и неухоженные усы и борода, лицо худое. Сознание ясное. Ориентирован в собственной личности, месте и во времени. Вступает в контакт не сразу, но на вопросы отвечает развернуто, подробно, охотно делится собственными размышлениями о «мироустройстве». На вопрос о наличии жалоб и причинах госпитализации сообщает, что у него «все отлично, жалоб нет и чего-то необычного он за собой или в своем поведении не замечает». Признается, что согласился находиться в отделении по настоянию матери. Расценивает это событие как опыт, который ему «послали высшие силы» для того, чтобы ему было легче находиться в окружении людей и с ними общаться. Говорит, что «вначале не понимал,

зачем мне это все нужно, но потом пришло осознание, что это опыт, и с людьми стало проще находиться. Можно сказать, божьи силы направили, потому что раньше в социуме совсем тяжело было». После общих вопросов о жизни решает поделиться переживаниями. Сообщает, что у него шевелятся волосы на руках, так его направляют «высшие силы и божественные существа». Утверждает, что такие ощущения есть абсолютно у всех людей, просто не все принимают эти знаки и свои силы: «у других тоже есть способности, например, мысли читать, влиять на других людей», но, по словам больного, у него из таких способностей только «ощущение того, как его направляют в нужное русло божественные силы и существа».

Рассказывает, что у него всегда была борьба с влиянием на него извне — негативного и дурного, «темного» влияния, чувствует потребность постоянно бороться с искушениями и «тонкими ощущениями», которые сбивают его душу с истинного пути, например, очень пагубно на него действуют социальные сети, особенно негативные высказывания и порнография. Логически связывает эти высказывания с эпизодом из жизни, когда в один день решил удалить все закладки с порнографией в социальной сети. Хотя этот процесс дался ему достаточно трудно, «пришлось буквально перебарывать себя и свои желания», после удаления файлов ощутил легкость и «наполнение души светом», а также «погружение в божественное состояние», к которому теперь стремится.

Относительно «божественного состояния» рассуждает, что «частица творца есть в каждом человеке». Признается, что общается на эту тему с другом по переписке, который тоже стремится к просветлению. Тут же сообщает, что «однажды шел по улице и увидел мужчину кавказской национальности, который мог читать мысли и даже влиять на них, но этот мужчина не принимал своей сущности и божественного дара, поэтому в итоге сделать этого не мог». Делится своими наблюдениями, что «у каждого человека есть аура своего цвета, которая исходит от тела и можно ее видеть, только пока сил на это нет». Пациент сообщает, что «... бывает, словно меня направляют куда-то, руки сами тянутся дверь открыть...». Рассказывает о божественном влиянии и возвращается к описанию собственного мировосприятия: «совершенно разные, ощущения и состояния, вот, например, трансляторы...». При расспросе поясняет, что на Венере есть специальные «трансляторы», которые действуют абсолютно на всех жителей Земли и посылают различные ощущения, искажают реальность, поэтому у каждого человека свой мир и своя реальность, на которую действуют, в том числе социальные сети, неся негатив. Достаточно подробно и образно рассказывает об эпизоде, произошедшем с ним два года назад, когда стал слышать голоса и приказы высших сил: когда смотрел на дверь, ведущую в сад, «высшие силы говорили, что нельзя выходить в сад, ты пожалеешь об этом», «но руки как будто сами двери открывали». На вопрос о том, слышал

Очищение. Осознание
прочувствования
что-то космическое
костюм верить и держать
светлое состояние
я этого хочу
было по лно себе
светлое. когда сотрем
просторы до того момента
прочувствования
наполнение
сегодня было то же самое
устремление
посмотрел на дверь
но голоса я слышу когда
осознал

Рис. 2. Отрывок дневника пациента. Запись сделана до госпитализации

Fig. 2 Excerpt from the patient's diary. The recording was made before hospitalization

ли он еще когда-нибудь голоса, вспомнил случай, когда увидел на улице цыганку, а после услышал плач и крик ребенка между домов, но ребенка там не оказалось. Через некоторое время он вновь встретил цыганку и «она переродилась, видимо расстроилась сильно, что ребенка украли, и взгляд у нее совсем другой был, другой человек».

Начиная разговор про семью и отношения с матерью, переходит к религиозной теме, православию, к которому несколько раз пыталась приобщить его мать. Тут же оживленно начинает убеждать, что православная вера (как и другое вероисповедание), это все «не настоящее, создавалось корыстными людьми, чтобы другие люди не знали правды, не знали реальности и жили в “мистериуме”, поклонялись фальшивым божествам. А единственное истинное и верное — это божественные существа и частица творца внутри каждого из нас, но не все это принимают и поэтому живут в иллюзиях». От темы «веры» переходит к теме «воли», доверительно сообщает, что использует интернет не в качестве источника информации или досуга, а исключительно для тренировки воли. В суждениях непоследователен, то говорит, что «хочет творить добро, животных очень любит, уже пробовал узнавать насчет волонтерства или может быть работы в приюте для животных, но то, что буду дальше добрыми делами заниматься — это точно». При этом отказывается начинать «нести свет и делать добрые дела», пока лежит в отделении по причине «отсутствия сил на это сейчас».

Рассуждая на тему добродетели, пациент постепенно развивает эти мысли и возвеличивает себя. Уверяет, что у него «есть особая связь с высшими силами... а еще частица творца, которые направляют меня на путь истинный... да и нести этот свет в мир надо». Описывая, как будет «нести просветление», утверждает, что является «буквально посланником высших сил и человеком, которому высшие силы доверяют доносить свои мысли до других, непросвещенных людей». Аргументирует это тем, что сам в свое время смог найти «путь истинный», а теперь дошел до уровня, на котором «...надо другим помогать уходить из неправильной реальности и работать над своей волей».

Пациент ведет личный дневник в форме диалога с самим собой, в котором отражает особенно яркие события, а также дает оценку своим мыслям, эмоциям, поведению и внутренней силе, время от времени нецензурно браня самого себя. В записях периодически обращается к себе по имени, текст пишет на всю страницу, без полей и абзацев, достаточно аккуратно, но, когда начинает бранить себя за плохие мысли или слабую волю, почерк становится крупным и размашистым, меняя цвет и направление текста. В дневнике, помимо критики своих мыслей, действий и эмоций, производит записи «контрольных точек» своей жизни, благодаря чему может отслеживать изменение реальности вокруг в период «просветления».

В процессе сбора анамнеза жизни часто переключается на темы о «высших существах» и «воле,

внутренней силе духа», при направляющей помощи психиатра не всегда возвращается к нужной теме вопроса. Интеллект соответствует полученному образованию и жизненному опыту. Внимание неустойчивое, переключаемое. Суицидальных мыслей нет. К поведению и болезни критика полностью отсутствует, считает, что «психических болезней никаких не существует», а его нахождение в больнице — это «испытание».

Соматоневрологический статус на момент поступления. Общее состояние удовлетворительное. Удовлетворительного питания, нормостенического телосложения. Температура тела — 36,7 °С. Кожа и видимые слизистые физиологической окраски, без высыпаний, тургор кожи физиологичный. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхательных движений 18 в минуту. Тоны сердца ясные, артериальное давление 115 и 75 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень при пальпации безболезненна, не увеличена. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Стул, диурез в норме. Без очаговой неврологической симптоматики. Отеков нет.

РЕЗУЛЬТАТЫ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Экспериментально-психологическое исследование. В ходе проведенного исследования у испытуемого на первый план выступает снижение способности к организации продуктивной интеллектуальной деятельности и волевым усилиям, выявляются мотивационные нарушения мышления в виде разноплановости суждений, склонности к рассуждательству. Общий темп психической деятельности неравномерный. При исследовании признаков патофизиологического органического симптомокомплекса отмечается снижение большинства видов памяти, кроме оперативной, и неравномерность общего темпа. Присутствует волевое снижение: через достаточно короткое время начинает тяготиться интеллектуальной нагрузкой, жаловаться, что сейчас «находится в состоянии неосознанности, поэтому результат будет не такой, как если бы он был в состоянии осознанности», неоднократно возвращается к этой теме на протяжении исследования.

Лабораторные показатели. Общий анализ крови, общий анализ мочи, функциональные пробы печени, креатинин, тиреотропный гормон, глюкоза натощак — без отклонений от нормы. Антитела к сифилису, гепатиту В, гепатиту С, вирусу иммунодефицита человека отсутствуют.

Магнитно-резонансная томография головного мозга. Данных за наличие изменений очагового и диффузного характера в веществе мозга, ликвородинамических нарушений не выявлено.

Динамика психического состояния на фоне терапии. Учитывая острое психотическое состояние пациента, в качестве купирующей терапии были назначены инъекционные формы типичных антипсихотических препаратов (галоперидол 15 мг/сут, хлорпромазин 100

мг/сут), а после снижения выраженности продуктивной симптоматики пациент был переведен на поддерживающую терапию с применением таблетированной формы галоперидола 20 мг/сут и клозапина 150 мг/сут. В связи с появлением экстрапирамидной симптоматики в виде акатизии добавлен корректор бипериден (4 мг/сут). На фоне поддерживающего лечения отмечается ослабление психотической симптоматики: поведение упорядочилось, бредовые идеи дезактуализировались, стал меньше их высказывать, наладился сон. Пациент адаптировался в отделении, включался в общение с другими пациентами и присоединялся к беседам, но участвовал в них больше формально. За внешним видом следил недостаточно. Отмечалось нарастание волевых нарушений, заинтересованности в трудовой деятельности не проявлял, время проводил в палате.

В клинической картине преобладали выраженные расстройства мышления по процессуальному типу в виде затруднений ассоциативного процесса, нарушения целенаправленности мышления, а также дефицитарная симптоматика с нарастанием эмоционально-волевого компонента. Реальных планов на будущее не строит, критика к своей болезни не сформирована.

Клинический диагноз

Согласно клинической картине заболевания, данных анамнеза, динамического наблюдения, инструментальных и психологических исследований наиболее вероятный диагноз F20.004 — шизофрения параноидная, непрерывный тип течения, парафренный синдром с формированием эмоционально-волевого дефекта, неполная ремиссия.

ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническое наблюдение демонстрирует особенности течения параноидной шизофрении у пациента с длительным периодом нелеченного психоза, во время которого поэтапно формировалась структура заболевания. Начало инициального периода с неврозоподобными проявлениями относится к детскому возрасту. Преморбидные особенности личности характеризовались преобладанием сензитивно-шизоидных черт, с манифестацией в пубертатном периоде психопатоподобного поведения с социальной дезадаптацией и появлением трудностей коммуникации в коллективе сверстников в старших классах. Можно предположить, что манифестация психоза наступила в возрасте до 20 лет, и по структуре имела характер бредовых идей с элементами синдрома Кандинского–Клерамбо и последующим быстрым развитием систематизированного парафренного синдрома. В начальный период отмечено преобладание чувственного бреда, широкий диапазон психопатологических проявлений, несистематизированность и незавершенность психопатологических симптомов. В дальнейшем бредовые идеи величия становятся преобладающими в клинической картине, приобретая более выраженное мегаломаническое содержание. Вероятно, вследствие несвоевременного

обращения за медицинской помощью уже при первой госпитализации состояние пациента характеризовалось стойкой полиморфной психотической симптоматикой с ведущим парафренным синдромом и эмоционально-волевым дефицитом.

Выбранная актуальная терапия, включающая комбинацию клозапина и галоперидола, в данном клиническом случае продемонстрировала способность существенно улучшить состояние больного за счет дезактуализации психотических переживаний, что подтверждает ее предпочтительность по сравнению с атипичными нейролептиками нового поколения.

Согласно ряду исследований клозапин применяется преимущественно при лекарственной резистентности, т.е. в случаях, когда другие антипсихотические препараты оказываются неэффективными, особенно у пациентов с различными формами шизофрении. Использование препарата при манифестных формах в качестве терапии первой линии считается нецелесообразным из-за высокого риска возникновения побочных эффектов [22]. Однако современные данные и результаты исследований показывают, что типичные нейролептики могут быть рекомендованы и как препараты первого выбора для широкого круга пациентов с шизофренией на ранних стадиях заболевания благодаря их эффективности и безопасности, в том числе при систематизированном парафренном синдроме в рамках непрерывнотекущей шизофрении [23].

Несмотря на глубокий, иногда психотический уровень симптоматики, возникающей вслед за продромальным доманифестным периодом, это, как правило, не служит поводом к обращению за специализированной помощью, даже с учетом выраженного снижения социального функционирования [24]. В случае манифестации психотического расстройства пациенты обращаются за психиатрической помощью слишком поздно. Средний срок от появления психотических симптомов до обращения за специализированной помощью и назначения антипсихотической терапии составляет примерно 8,5 мес, при этом только треть пациентов получает помощь психиатров в первые два месяца после возникновения симптомов [25]. Недостаточная осведомленность о психических заболеваниях, опасения, связанные с социальными последствиями (самостигматизация и стигматизация), недостаточно тщательный осмотр врачами общего профиля и ошибки диагностики при первичном обращении за психиатрической помощью — основные факторы, приводящие к позднему обращению за медицинской помощью и отсроченному началу лечения [26, 27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленное клиническое наблюдение подчеркивает значимость своевременного и адекватного начала терапии при первом психотическом эпизоде. Отсрочка в начале лечения может привести к устойчивым изменениям в психическом состоянии пациента

и ухудшению общего прогноза заболевания. Длительный период нелеченного психоза не только негативно сказывается на эффективности психофармакотерапии, значительно снижая ее результативность, но и оказывает неблагоприятное влияние на общее функционирование пациентов, включая социальные, личные и профессиональные аспекты их жизни. Раннее вмешательство способствует не только купированию острых симптомов, но и повышению качества жизни пациента в дальнейшем, что делает своевременность обращения за медицинской помощью особенно актуальной.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

- Williams R, Ostinelli EG, Agorinya J, Minichino A, De Crescenzo F, Maughan D, Puntis S, Cliffe C, Kurtulmus A, Lennox BR, Cipriani A. Comparing interventions for early psychosis: a systematic review and component network meta-analysis. *EclinicalMedicine*. 2024 Mar 14;70:102537. doi: 10.1016/j.eclinm.2024.102537. PMID: 38516103; PMCID: PMC10955207.
- Столяров СА. Клинико-динамические характеристики терапевтических ремиссий после острых параноидных психозов у больных шизофренией на лечении нейролептиками разных поколений. *Психиатрия*. 2020;18(2):21–31. doi: 10.30629/2618-6667-2020-18-2-21-31
Stolyarov SA. Kliniko-dinamicheskiye kharakteristiki terapevticheskikh remissiy posle ostrykh paranoidnykh psikhozov u bol'nykh shizofreniyey na lechenii neyroleptikami raznykh pokoleniy. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2020;18(2):21–31. (In Russ.). doi: 10.30629/2618-6667-2020-18-2-21-31
- Петрова НН, Цыренова КА. Клинико-терапевтические факторы, влияющие на социальную адаптацию больных шизофренией. *Психиатрия*. 2021;19(4):26–33. doi: 10.30629/2618-6667-2021-19-4-26-33
Petrova NN, Tsyrenova KA. Clinical and Therapeutic Factors Affecting the Social Adaptation of Patients with Schizophrenia. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2021;19(4):26–33. (In Russ.). doi: 10.30629/2618-6667-2021-19-4-26-33
- Kesteven WB. On the early phases of mental disorders, and their treatment. Part 1. *J Ment Sci*. 1881;27:353–359.
- Napier Pearn OP. Psychoses in the Expeditionary Forces. *Journal of Mental Science*. 1919;65(269):101–108. doi: 10.1192/bjp.65.269.101
- Souaiby L, Gaillard R, Krebs MO. Durée de psychose non traitée: état des lieux et analyse critique [Duration of untreated psychosis: A state-of-the-art review and critical analysis]. *Encephale*. 2016 Aug;42(4):361–366. French. doi: 10.1016/j.encep.2015.09.007. Epub 2016 May 6. PMID: 27161262
- Nkire N, Kinsella A, Russell V, Waddington JL. Duration of the psychosis prodrome and its relationship to duration of untreated psychosis across all 12 DSM-IV psychotic diagnoses: Evidence for a trans-diagnostic process associated with resilience. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2024 Mar;80:5–13. doi: 10.1016/j.euroneuro.2023.12.005. Epub 2023 Dec 20. PMID: 38128335.
- Ajnakina O, Rodriguez V, Quattrone D, di Forti M, Vassos E, Arango C, Berardi D, Bernardo M, Bobes J, de Haan L, Del-Ben CM, Gayer-Anderson C, Jongsma HE, Lasalvia A, Tosato S, Llorca PM, Menezes PR, Rutten BP, Santos JL, Sanjuán J, Selten JP, Szöke A, Tarricone I, D'Andrea G, Richards A, Tortelli A, Velthorst E, Jones PB, Arrojo Romero M, La Cascia C, Kirkbride JB, van Os J, O'Donovan M, Murray RM; EU-GEI WP2 Group. Duration of Untreated Psychosis in First-Episode Psychosis is not Associated with Common Genetic Variants for Major Psychiatric Conditions: Results From the Multi-Center EU-GEI Study. *Schizophr Bull*. 2021 Oct 21;47(6):1653–1662. doi: 10.1093/schbul/sbab055. PMID: 33963865; PMCID: PMC8562562.
- Philip BV, Cherian A, Shankar R, Rajaram. Severity of disability in persons with schizophrenia and its sociodemographic and illness correlates. *Indian Journal of Social Psychiatry*. 2020;36(1):80–86. doi: 10.4103/ijsp.ijsp_3_19
- Cavalcante DA, Coutinho LS, Ortiz BB, Noto MN, Cord-eiro Q, Ota VK, Belangeiro SI, Bressan RA, Gadelha A, Noto C. Impact of duration of untreated psychosis in short-term response to treatment and outcome in antipsychotic naïve first-episode psychosis. *Early Interv Psychiatry*. 2020 Dec;14(6):677–683. doi: 10.1111/eip.12889. Epub 2019 Oct 21. PMID: 31637865.
- Friis S, Melle I, Johannessen JO, Rössberg JI, Barder HE, Evensen JH, Haahr U, Ten Velden Hegels-tad W, Joa I, Langeveld J, Larsen TK, Opjordsmoen S, Rund BR, Simonsen E, Vaglum PW, McGlashan TH. Early Predictors of Ten-Year Course in First-Episode Psychosis. *Psychiatr Serv*. 2016 Apr 1;67(4):438–443. doi: 10.1176/appi.ps.201400558. Epub 2015 Nov 16. PMID: 26567932.
- Zhang T, Cui H, Wei Y, Tang X, Xu L, Hu Y, Tang Y, Liu H, Wang Z, Chen T, Li C, Wang J. Duration of Untreated Prodromal Psychosis and Cognitive Impairments. *JAMA Netw Open*. 2024 Jan 2;7(1):e2353426. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.53426. PMID: 38277145; PMCID: PMC10818213.
- Smart SE, Agbedjro D, Pardiñas AF, Ajnakina O, Alameda L, Andreassen OA, Barnes TRE, Berardi D, Camporesi S, Cleusix M, Conus P, Crespo-Facorro B, D'Andrea G, Demjaha A, Di Forti M, Do K, Doody G, Eap CB, Ferchiou A, Guidi L, Homman L, Jenni R, Joyce E, Kassoumeri L, Lastrina O, Melle I, Morgan C, O'Neill FA, Pignon B, Restellini R, Richard JR, Simonsen C, Španiel F, Szöke A, Tarricone I, Tortelli A, Üçok A, Vázquez-Bourgon J, Murray RM, Walters JTR, Stahl D, MacCabe JH. Clinical predictors of antipsychotic treatment resistance: Development and internal validation of a prognostic prediction model

- by the STRATA-G consortium. *Schizophr Res.* 2022 Dec;250:1–9. doi: 10.1016/j.schres.2022.09.009. Epub 2022 Oct 12. PMID: 36242784; PMCID: PMC9834064.
14. Зайцева ЮС. Значение показателя «длительность нелеченного психоза» при первом психотическом эпизоде шизофрении. *Социальная и клиническая психиатрия.* 2007;17(1):72–79.
Zaytseva YuS. Znachenije pokazatelya “dlitelnost nelechenogo psikhoza” pri pervom psikhoticheskom epizode shizofrenii. *Social and Clinical Psychiatry.* 2007;17(1):72–79. (In Russ.).
 15. Шашкова НГ, Гажа АК. Первый психотический эпизод: особенности оказания психиатрической помощи больным в современных условиях. *Социальная и клиническая психиатрия.* 2020;30(2):80–90.
Shashkova NG, Gazha AK. The first psychotic episode: peculiarities of providing mental health services to patients under modern conditions. *Social and Clinical Psychiatry.* 2020;30(2):80–90. (In Russ.).
 16. Agarwal SM, Dissanayake J, Agid O, Bowie C, Brierley N, Chintoh A, De Luca V, Diaconescu A, Gerretsen P, Graff-Guerrero A, Hawco C, Herman Y, Hill S, Hum K, Husain MO, Kennedy JL, Kiang M, Kidd S, Kozloff N, Maslej M, Mueller DJ, Naeem F, Neufeld N, Remington G, Rotenberg M, Selby P, Siddiqui I, Szacun-Shimizu K, Tiwari AK, Thirunavukkarasu S, Wang W, Yu J, Zai CC, Zipursky R, Hahn M, Foussias G. Characterization and prediction of individual functional outcome trajectories in schizophrenia spectrum disorders (PREDICTS study): Study protocol. *PLoS One.* 2023 Sep 21;18(9):e0288354. doi: 10.1371/journal.pone.0288354. PMID: 37733693; PMCID: PMC10513234.
 17. Карякина МВ, Рычкова ОВ, Шмуклер АБ. Когнитивные нарушения при шизофрении в зарубежных исследованиях: нарушение отдельных функций или группа синдромов? *Современная зарубежная психология.* 2021;(10):8–19.
Karyakina MV, Rychkova OV, Shmukler AB. Cognitive impairments in schizophrenia in foreign studies: single function deficits or group of syndromes? *Journal of Modern Foreign Psychology.* 2021;10(2):8–19. (In Russ.).
 18. Griffiths SL, Bogatsu T, Longhi M, Butler E, Alexander B, Bandawar M, Everard L, Jones PB, Fowler D, Hodgekins J, Amos T, Freemantle N, McCrone P, Singh SP, Birchwood M, Upthegrove R. Five-year illness trajectories across racial groups in the UK following a first episode psychosis. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2023 Apr;58(4):569–579. doi: 10.1007/s00127-023-02428-w. Epub 2023 Jan 30. PMID: 36717434; PMCID: PMC10066114.
 19. Чинарев ВА, Малинина ЕВ. Первый психотический эпизод: клинико-диагностические аспекты и терапевтические подходы. *Доктор.Ру.* 2024;23(7):102–112.
 20. Данилов ДС. Антипсихотическая терапия параноидной шизофрении с непрерывным течением (сравнительное исследование эффективности клозапина, рисперидона, оланзапина и высокопотентных традиционных нейролептиков). *Российский психиатрический журнал.* 2009;(3):71–80.
Danilov DS. Antipsychotic drug therapy of continuous paranoid schizophrenia (a comparative study of the efficacy of clozapine, risperidone, olanzapine and high potency traditional neuroleptics). *Rossiyskiy psikhiatricheskii zhurnal = Russian Journal of Psychiatry.* 2009;(3):71–80. (In Russ.).
 21. Субботская НВ. Острые парафренические состояния в клинике приступообразно-прогредиентной шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2015;115(11-2):49–56.
Subbotskaya NV. Acute paraphrenic states in the clinical presentation of attack-like schizophrenia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2015;115(11-2):49–56. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro201511511249-56.
 22. Стойчев КР, Иванов К, Кожухаров Х, Хрусафов ДС, Александрова М, Бъркашка ДА. Нейролептики в лечении шизофрении (обзор литературы). *Человек. Спорт. Медицина.* 2016;16(3):25–36.
Stoychev KR, Ivanov K, Kozhukharov KV, Khrusafov DS, Aleksandrova M, B'rkashka DA. Antipsychotics in schizophrenia treatment (literature review). *Human. Sport. Medicine.* 2016;16(3):25–36. (In Russ.).
 23. Подсеваткин ВГ, Шубин ДЮ, Колмыков ВА, Говш ЕВ, Разгадова ЕА. Сравнительная характеристика современных фармакологических подходов к лечению шизофрении. В сб.: XLIX Огарёвские чтения. Материалы научной конференции: в 3 ч. Саранск: Издательство Национального исследовательского Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарёва. 2021;(1):220–225. ISBN: 978-5-7103-4163-6.
Podsevatkin VG, Shubin DYU, Kolmykov VA, Govsh EV, Razgadova EA. Sravnitel'naya kharakteristika sovremennykh farmakologicheskikh podkhodov k lecheniyu shizofrenii. In: XLIX Ogarevskie chteniia. Materialy nauchnoi konferentsii: v 3 ch. Saransk: Izdatel'stvo Natsional'nogo issledovatel'skogo Mordovskogo gosudarstvennogo universiteta im. N.P. Ogareva. 2021;(1):220–225. (In Russ.).
 24. Salazar de Pablo G, Guinart D, Correll CU. What are the physical and mental health implications of duration of untreated psychosis? *Eur Psychiatry.* 2021 Mar 29;64(1):e46. doi: 10.1192/j.eurpsy.2021.22. PMID: 33775268; PMCID: PMC8316447.
 25. Абрамов ВА, Лихолетова ОИ, Путятин ГГ. Клинический анализ инициального продрома шизофрении во временном и гендерно-возрастном аспектах.

Журнал психиатрии и медицинской психологии. 2012;2(29):15–29.

Abramov VA, Likholetova OI, Putyatin GG. Clinical analysis of initial prodrome of schizophrenia in temporal, gender and age aspects. *The Journal of Psychiatry and Medical Psychology*. 2012;2(29):15–29. (In Russ.).

26. Berendsen S, Van HL, van der Paardt JW, de Peuter OR, van Bruggen M, Nusselder H, Jalink M, Peen J, Dekker JJM, de Haan L. Exploration of symptom dimensions and duration of untreated psychosis within a

staging model of schizophrenia spectrum disorders. *Early Interv Psychiatry*. 2021 Jun;15(3):669–675. doi: 10.1111/eip.13006. Epub 2020 Jun 17. PMID: 32558322; PMCID: PMC8246761.

27. Penttilä M, Jääskeläinen E, Hirvonen N, Isohanni M, Miettunen J. Duration of untreated psychosis as predictor of long-term outcome in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2014 Aug;205(2):88–94. doi: 10.1192/bjp.bp.113.127753. Epub 2014 Aug 1. PMID: 25252316.

Сведения об авторах

Виталий Александрович Чинарев, ассистент, кафедра психиатрии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России», заведующий отделением первого психотического эпизода, ГБУЗ ОКСПНБ № 1 г. Челябинска, Челябинск, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3471-5293>
v.chinarev@okspnb.ru

Елена Викторовна Малинина, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой психиатрии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России», Челябинск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5811-4428>, Scopus ID: 36700078600
malinina.e@rambler.ru

Мария Дмитриевна Обухова, студентка, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России», Челябинск, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3356-1162>
maria.obuhova2014@yandex.ru

Information about the authors

Vitaly A. Chinarev, Assistant Professor, Department of Psychiatry, South Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Head of Psychiatric unit of the first episode, GBUZ OKSPNB No. 1 Chelyabinsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3471-5293>
v.chinarev@okspnb.ru

Elena V. Malinina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Psychiatry Department, South Ural State University of the Ministry of Health of Russia, Chelyabinsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5811-4428>, Scopus ID: 36700078600
malinina.e@rambler.ru

Maria D. Obukhova, student, South Ural State University of the Ministry of Health of Russia, Chelyabinsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3356-1162>
maria.obuhova2014@yandex.ru

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

Дата поступления 08.05.2024
Received 08.05.2024

Дата рецензирования 23.10.2024
Revised 23.10.2024

Дата принятия к публикации 24.10.2024
Accepted for publication 24.10.2024

© Владимирова И.С. и др., 2024

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

УДК 616.517;616.891; 616.89-008.425

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-6-82-88>

Псориаз и коморбидная психическая патология: параллели и пересечения

Ирина Сергеевна Владимирова^{1,2,3}, Лариса Сергеевна Круглова⁴, Екатерина Денисовна Кочерева⁴, Марина Антиповна Самушия⁴

¹ Санкт-Петербургское ГБУЗ «Кожно-венерологический диспансер № 10 — Клиника дерматологии и венерологии», Санкт-Петербург, Россия

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ (ВМедА), Санкт-Петербург, Россия

⁴ ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Ирина Сергеевна Владимирова, ivladimirova@rambler.ru

Резюме

Обоснование: психическая патология широко представлена среди пациентов с кожными заболеваниями. Наибольший интерес представляет псориаз как мультифакторное кожное заболевание, обладающее общими кластерами генетического риска с таковыми при ряде психических расстройств, в частности, аффективного спектра. Манифестация одного из них может оказать влияние на реализацию другого, повышая и без того высокий риск снижения трудоспособности, инвалидизации и значимого ухудшения качества жизни, характерных для заболеваний в отдельности. Исследования иммунологических аспектов взаимосвязи псориатического процесса и психической патологии позволят оценить возможность использования иммунобиологической терапии в качестве патогенетической терапии как соматических, так и психических нарушений.

Цель обзорной статьи — на основании научных публикаций о результатах исследований коморбидных псориазу психических расстройств разработать методологию и дизайн изучения этих нарушений в динамике с учетом применения препаратов иммунобиологической терапии. **Материалы и методы:** поиск проводился в базе данных PubMed, Mendeley и ScienceDirect с использованием поискового запроса по ключевым словам: “comorbidity”, “mental disorders”, “psoriasis”, “immunobiological therapy”, “immunophysiology”. **Заключение:** многочисленные исследования подтверждают наличие общего патогенетического звена в развитии псориаза и ряда психических расстройств, однако на настоящий момент отмечается недостаточное количество исследований, посвященных изучению общих иммунологических показателей в структуре данных состояний на больших выборках. Помимо этого, в работах, направленных на оценку динамики психической патологии в условиях применения иммунобиологических препаратов, фактически отсутствует клиническая оценка психического статуса пациентов с верификацией данных, полученных с использованием психометрических методик, что также затрудняет адекватную оценку перспектив использования биологической терапии в практике.

Ключевые слова: псориаз, системность процесса, коморбидность, коморбидность психической патологии, нозогенные реакции, иммунофизиология, иммунобиологическая терапия

Для цитирования: Владимирова И.С., Круглова Л.С., Кочерева Е.Д., Самушия М.А. Псориаз и коморбидная психическая патология: параллели и пересечения. *Психиатрия*. 2024;22(6):82–88. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-6-82-88>

REVIEW

UDC 616.517; 616.891; 616.89-008.425

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-6-82-88>

Psoriasis and Comorbidity of Mental Pathology: Parallels and Intersections

Irina S. Vladimirova^{1,2,3}, Larisa S. Kruglova⁴, Ekaterina D. Kochereva⁴, Marina A. Samushiya⁴

¹ St. Petersburg SBHI “Dermatovenereological Dispensary No. 10 — Clinic of Dermatology and Venereology”, St. Petersburg, Russia

² FSBEI HE “St. Petersburg State University”, St. Petersburg, Russia

³ Kirov Military Medical Academy of the Russian Defense Ministry, St. Petersburg, Russia

⁴ FSBI CPE “Central State Medical Academy” of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia

Corresponding author: Irina S. Vladimirova, ivladimirova@rambler.ru

Summary

Background: mental pathology is widely represented among patients with skin diseases. Psoriasis is of greatest interest as a multifactorial skin disease that has common clusters of genetic risk with those of a number of mental disorders, in particular, the affective spectrum, while the manifestation of one of them can have an impact influence on the implementation of another, increasing the already high risk of decreased ability to work, disability and significant deterioration in the quality of life, characteristic of individual diseases. Studies of the immunological aspects of the relationship between the psoriatic process and mental pathology will allow us to evaluate the possibility of using immunobiological therapy as a pathogenetic therapy for disorders in both the somatic and mental spheres. **The aim** of this review is to substantiate the methodology and design of

a research aimed to study mental disorders comorbid with psoriasis over time, taking into account the use of immunobiological therapy drugs. **Materials and Methods:** the search was conducted in the PubMed, Mendeley and ScienceDirect databases using a search query on keywords and terms (and their derivatives) for: “comorbidity”, “mental disorders”, “psoriasis”, “immunobiological therapy”, “immunophysiology”. **Conclusion:** numerous studies confirm the presence of a common pathogenetic link in the development of psoriasis and a number of mental disorders, but at the moment there is an insufficient number of large studies devoted to the study of general immunological parameters in the structure of these conditions. In existing studies aimed at assessing the dynamics of mental pathology during the use of immunobiological drugs, there is virtually no clinical assessment of the mental status of patients with verification of data obtained through the use of psychometric techniques, which also makes it difficult to adequately assess the prospects for using biological therapy in practice.

Keywords: psoriasis, systematic process, comorbidity, comorbidity of mental pathology, nosogenic reactions, immunophysiology, immunobiological therapy

For citation: Vladimirova IS, Kruglova LS, Kochereva ED, Samushia MA. Psoriasis and Comorbidity of Mental Pathology: Parallels and Intersections. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2024;22(6):82–88. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-6-82-88>

ВВЕДЕНИЕ

Психическая патология широко представлена среди пациентов с кожными заболеваниями. Наибольший интерес представляет псориаз как мультифакторное кожное заболевание, обладающее общими кластерами генетического риска с таковыми при ряде психических расстройств, в частности, аффективного спектра. Манифестация одного из них может оказать влияние на реализацию другого, повышая и без того высокие риски снижения трудоспособности, инвалидизации и значимого ухудшения качества жизни, характерные для заболеваний в отдельности.

Цель обзорной статьи — на основании научных публикаций о результатах исследований коморбидных псориазу психических расстройств разработать методологию и дизайн изучения иммунологических аспектов взаимосвязи псориатического процесса и психической патологии в динамике с учетом применения препаратов иммунобиологической терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск проводился в базе данных PubMed, Mendeley и ScienceDirect с использованием поискового запроса по ключевым словам: “comorbidity”, “mental disorders”, “psoriasis”, “immunobiological therapy”, “immunophysiology”.

ОБСУЖДЕНИЕ

Псориаз представляет собой хроническое мультифакториальное заболевание с установленной генетической предрасположенностью, важную роль в реализации которой играет каскад аутоиммунных реакций, приводящий к усилению пролиферации эпидермальных клеток. Распространенность псориаза в общей популяции составляет от 0,5 до 11,4% [1]. В структуре заболеваемости около 1/3 случаев приходится на среднетяжелую и тяжелую степень псориаза. В силу хронического характера патологии, сопровождающейся экзацербациями на протяжении жизни пациентов, псориаз значительно снижает качество жизни больных, а также оказывает существенную нагрузку на систему

здравоохранения в целом. Согласно проведенным статистическим исследованиям, уровень инвалидизации при неосложненном коморбидными заболеваниями псориазе составляет 0,5%, в то время как при наличии псориатического артрита уровень инвалидизации пациентов составляет уже 15%. Суммарное экономическое бремя псориаза сопоставимо с экономическим бременем таких заболеваний как мерцательная аритмия, онкологические заболевания легких и молочной железы. Это объясняется как тяжестью заболевания и сложностями его курации для клиницистов, так и высоким уровнем коморбидности с различными патологиями [2, 3].

При псориазе поражается преимущественно кожа. Симптомы клинической картины варьируются в широких пределах — от единичных бляшек до генерализованной эритродермии. В основе клинических проявлений заболевания лежит сложный многоэтапный процесс генетически детерминированного нарушения регуляции иммунного ответа. Несмотря на множество теорий, в настоящее время ведущая роль в патогенезе псориаза отведена иммуопосредованному воспалению (Т3-иммунный ответ), реализующемуся посредством сложных механизмов взаимодействия клеток врожденного и адаптивного иммунитета с кератиноцитами, где степень иммунологических нарушений и активность системного воспаления определяет тяжесть заболевания и прогноз течения дерматоза [4, 5]. У 30–40% пациентов с псориазом развивается псориатический артрит, клинические формы которого также разнообразны (энтезиты, дактилиты, периферический артрит, аксиальные поражения) [1]. Вместе с тем проблема высокой коморбидности псориаза и других видов соматической патологии, таких как сахарный диабет, различные метаболические нарушения, сердечно-сосудистые заболевания, заболевания гепатобилиарной системы и др., объясняется реализацией системного воспаления за счет иммуопосредованных изменений и за пределами кожного покрова [6, 7]. Исследователи описывают повышение уровня маркеров воспаления в крови пациентов с псориазом, обнаруживая корреляцию показателей С-реактивного белка, СОЭ, IL-6, ФНО-α (англ. Tumor necrosis factor-alpha, TNF-α), Р-селектина и др. со степенью тяжести кожной патологии [7–9].

Повышение уровней S100A12, CCL22, IL1RN, CCL2, VEGF, ICAM1, IL-15, ФНО- α , CCL5 было идентифицировано как в коже, так и в периферической крови, что подтверждает активацию системного воспаления и за пределами пораженной области [10].

Исторически некоторые дерматозы, включая псориаз, рассматривались учеными как психосоматические расстройства, в манифестации/экзацербации которых ключевую роль играют психогенные факторы. Патогенез в этих случаях длительное время изучали в определенной мере вне клинической парадигмы, преимущественно в рамках различных психоаналитических концепций, определяющих манифестацию заболевания как актуализацию бессознательных конфликтов, влияние психосоциального стресса и пр. [11, 12]. Впоследствии, с развитием генетики и иммунологии, полученные сведения об этиологии и патогенезе псориаза, пусть и представленные в рамках разрозненных теорий, требовали более детального изучения иммунофизиологической роли психогенных факторов в манифестации кожной патологии. В ходе дальнейших исследований роль психогенных воздействий была определена как факультативная, встроенная в последовательность фоновых иммунологических нарушений за счет стресс-индуцированной выработки регуляторных нейтрофинов и нейропептидов, тем самым усиливая изменения в адекватной продукции провоспалительных цитокинов. Таким образом, обострение дерматоза обнаруживает связь с психогенными воздействиями лишь при их конгруэнтности основным факторам патогенеза [13]. В настоящее время, несмотря на достоверно высокий уровень коморбидной псориазу психической патологии, достигающий 40%, наибольшее внимание в литературе уделяется психогенным факторам, сопровождающим дерматоз (обезображивающее внешность пациентов распространенное поражение кожных покровов, социальная стигматизация и т.п.). Это позволяет авторам определять патологию психической сферы преимущественно как вторичную по отношению к основному кожному заболеванию [14, 15]. Корреляция степени тяжести псориаза и выраженности психопатологической симптоматики, обнаруживаемая во многих исследованиях, зачастую становится аргументом в пользу вторичности психических расстройств в клиническом пространстве основного заболевания [16].

Особое место в структуре вторичной психической патологии, развивающейся на фоне основного заболевания, в дерматологической практике занимают нозогенные реакции, манифестация которых происходит под влиянием психотравмирующих факторов установленного соматического заболевания. Помимо соматических и психосоциальных, структура нозогений во многом определяется конституциональными факторами. Личности гистрионного, шизоидного и психастенического круга обнаруживают наибольшую уязвимость в отношении формирования нозогенных реакций среди дерматологических пациентов. Выделяют три основные

группы нозогенных синдромов: аффективные, невротические и патохарактерологические, клинические характеристики которых отличаются в зависимости от преобладания гипер- или гипонозогнозии в отношении пациента к болезненному состоянию. В психопатологическом пространстве псориаза ведущая роль отводится гипернозогностическому варианту аффективного синдрома, или ипохондрической депрессии, протекающей с преобладанием тревожной, ипохондрической и истерической симптоматики. Клинические проявления, с учетом множества факторов, влияющих на структурное формирование симптомокомплекса, обладают определенным полиморфизмом. Характерными признаками психического расстройства считают стойкую гипотимию, пессимистичное восприятие болезни, тесно конъюгированное с идеями физического недостатка, тревожные опасения в отношении течения, исхода заболевания и его влияния на социальную жизнь. В динамике наблюдаемой психической патологии в таком случае отчетливо проступают признаки соматопсихического параллелизма: при угасании активности основного заболевания отмечается нивелировка психопатологической симптоматики [17, 18].

Несмотря на безусловное влияние тяжелого дерматологического статуса на психоэмоциональное состояние таких пациентов, растет внимание исследователей к общим аутоиммунным механизмам развития псориаза и психических расстройств, что позволит рассматривать как соматическую, так и психическую патологию в контексте единого процесса. Признается, что развитие данного направления осложняется тем, что изучение воспаления как элемента патогенеза различных психических расстройств, несмотря на все возрастающий интерес и увеличение количества исследований, далеко от формирования единой общепризнанной концепции [19].

Показательным этапом в общемировом масштабе подтверждения взаимосвязи психической патологии, псориаза и системного воспаления стала пандемия COVID-19. В этот период, согласно данным исследований, выявлено достоверное повышение частоты обострений псориазического процесса. Были проведены работы, анализирующие воздействие как социальной изоляции и прочих психогенных факторов на течение заболевания, так и собственно факт заболевания новой коронавирусной инфекцией, сопровождающейся активным системным воспалением. Влияние системного воспаления показало более значительный эффект на частоту обострений дерматоза, нежели психосоциальные факторы. Вместе с тем манифестация разнообразных психических расстройств обнаруживала корреляцию со степенью тяжести течения коронавирусной инфекции, косвенно подтверждая тем самым наличие общего патогенетического звена в формировании как психической патологии, так и кожной [20].

Наибольший интерес для исследований, посвященных изучению коморбидности психической патологии и псориаза, представляют расстройства аффективного спектра, встречаемость которых среди пациентов со

среднетяжелой и тяжелой формой достигает 62% [21]. В ряде исследований была обнаружена корреляция между выраженностью симптомов депрессии и увеличением частоты экзацербации дерматоза и степени его тяжести [22, 23]. При этом, на фоне клинического улучшения проявлений аффективной патологии, связанного с приемом психофармакотерапии, многими авторами отмечено значительное улучшение кожных симптомов псориаза [24–30].

Современные данные об иммунофизиологических аспектах патогенеза аффективных расстройств депрессивного спектра касаются повышения уровня провоспалительных цитокинов в периферической крови пациентов данной группы. Эти изменения оказывают влияние на метаболические процессы нейромедиаторов, нейроэндокринную функцию и нейропластичность [31, 32]. В то же время, на фоне фармакотерапии, преимущественно приема антидепрессантов, отмечались не только нивелировка клинических проявлений депрессии, но и снижение показателей воспаления [33]. Общими для большинства проведенных исследований показателями, обнаруживающими связь с депрессивными симптомами, стали PgE-2, С-реактивный белок (СРБ), ФНО- α , IL-1 β , IL-2 и IL-6.

Биологическая иммунная терапия показана и используется в первую очередь при среднетяжелой и тяжелой формах псориаза. Основной принцип действия этих лекарств обусловлен целенаправленным блокированием провоспалительных цитокинов/иммунокомпетентных клеток с последующей коррекцией иммунологических нарушений. Несмотря на концептуальную общность механизма действия, точки приложения используемых препаратов разнообразны. В настоящий момент выделяют ингибиторы ФНО- α , моноклональные антитела к IL-12/23, антитела к IL-2, антитела к IL-17, антитела к IL-17A, антитела к IL-23.

Исходя из активно развивающейся концепции системного воспаления как точки отсчета в формировании псориатических проявлений и психической патологии, избирательное влияние на ключевые общие патогенетические звенья представляется перспективным направлением, качественно меняющим подход к ведению таких пациентов. Однако на данном этапе существуют лишь единичные исследования, рассматривающие применение генно-инженерной биологической терапии с мультидисциплинарных позиций. В публикациях авторы описывают положительную динамику у пациентов, находящихся на биологической иммунной терапии, в отношении проявлений тревоги и депрессии [34–38].

Так, в рамках проведенного многоцентрового проспективного исследования SUPREME было показано снижение суммарного балла тревоги по шкале HADS у 67% и 71% пациентов на 16-й и 48-й неделе терапии секукинумабом (являющимся ингибитором IL-17) соответственно, в то время как симптомы депрессии в те же сроки снизились у 81,3% и 70,6% пациентов [39]. Согласно данным о безопасности иксекизумаба

(селективного ингибитора IL-17A) у взрослых пациентов с псориазом, псориатическим артритом и аксиальным спондилоартритом, полученным из 21 клинического исследования, включавшего в себя 8228 пациентов, частота зарегистрированных депрессий не только была низкой (< 2,2 на 100 лет при экспозиции препарата 20 895,9 пациентолет) в течение лечения, но и снижалась с увеличением времени воздействия [40].

Несмотря на убедительные результаты имеющихся исследований, множество вопросов остаются нерешенными и по сей день. Недостаток исследований, проведенных на больших выборках пациентов и направленных на изучение общих иммунологических показателей для псориаза и различных психических расстройств, ограничивает предсказуемость применения иммунобиологической терапии в мультидисциплинарном аспекте. Помимо этого, отсутствуют исследования влияния иммунобиологических препаратов различных классов на течение психической патологии — имеющиеся данные ограничены, и в силу различий в применяемых оценочных методиках сопоставление их результатов затруднительно. Высокая степень распространенности расстройств аффективного спектра при псориазе регистрируется в большинстве исследований преимущественно при помощи скрининговых психометрических методик. В отрыве от клинической оценки состояния пациента это не отражает нозологической принадлежности психопатологической симптоматики в силу распространенности симптомов депрессии в структуре различных заболеваний, нейроиммунологический профиль нарушений которых также может отличаться.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опубликованные данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения иммунологических аспектов взаимосвязи псориатического процесса и психической патологии и возможностей использования иммунобиологических препаратов в качестве патогенетической терапии нарушений как в соматической, так и в психической сфере. Развитие данного направления позволит в дальнейшем прийти к существенным изменениям в тактике ведения пациентов данной группы, оптимизировать подходы к диагностике, лечению и профилактике, значимо улучшить качество жизни пациентов, снизив тем самым нагрузку на систему здравоохранения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Круглова ЛС, Бакулев АЛ, Коротаева ТВ, Лиля АМ, Переверзева НО. Псориаз. ГЭОТАР-Медиа. 2022:328. Kruglova LS, Bakulev AL, Korotaeva TV, Lila AM, Per-everzeva NO. Psoriasis. GEOTAR-Media. 2022:328 (In Russ.).
2. Duvetorp A, Østergaard M, Skov L, Seifert O, Tveit KS, Danielsen K, Iversen L. Quality of life and contact with

- healthcare systems among patients with psoriasis and psoriatic arthritis: results from the NORDic Patient survey of Psoriasis and Psoriatic arthritis (NORPAPP). *Arch Dermatol Res*. 2019 Jul;311(5):351–360. (In Russ.). doi: 10.1007/s00403-019-01906-z. Epub 2019 Mar 13. PMID: 30868221; PMCID: PMC6546664.
3. Круглова ЛС, Коротаева ТВ. Программа медико-социального сопровождения пациентов с псориазом и/или псориатическим артритом, которым показана терапия генно-инженерными биологическими препаратами в условиях реальной клинической практики. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(5):495–502. Kruglova LS, Korotaeva TV. Medical and social care program for patients with psoriasis and/or psoriatic arthritis eligible for biological DMARDs in real clinical practice. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya (Rheumatology Science and Practice)*. 2020;58(5):495–502. (In Russ.).
 4. Lowes MA, Suárez-Fariñas M, Krueger JG. Immunology of psoriasis. *Annu Rev Immunol*. 2014;32:227–255. doi: 10.1146/annurev-immunol-032713-120225. PMID: 24655295; PMCID: PMC4229247.
 5. Mahil SK, Capon F, Barker JN. Update on psoriasis immunopathogenesis and targeted immunotherapy. *Semin Immunopathol*. 2016 Jan;38(1):11–27. doi: 10.1007/s00281-015-0539-8. Epub 2015 Nov 16. PMID: 26573299; PMCID: PMC4706579.
 6. Gisondi P, Bellinato F, Girolomoni G, Albanesi C. Pathogenesis of Chronic Plaque Psoriasis and Its Intersection With Cardio-Metabolic Comorbidities. *Front Pharmacol*. 2020 Feb 25;11:117. doi: 10.3389/fphar.2020.00117. PMID: 32161545; PMCID: PMC7052356.
 7. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, Mehta NN, Ogdie A, Van Voorhees AS, Gelfand JM. Psoriasis and comorbid diseases: Epidemiology. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Mar;76(3):377–390. doi: 10.1016/j.jaad.2016.07.064. PMID: 28212759; PMCID: PMC5731650.
 8. Montaudie H, Albert-Sabonnadière C, Acquacalda E, Fontas E, Danré A, Roux C, Ortonne JP, Lacour JP, Euler-Ziegler L, Passeron T. Impact of systemic treatment of psoriasis on inflammatory parameters and markers of comorbidities and cardiovascular risk: results of a prospective longitudinal observational study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014 Sep;28(9):1186–1191. doi: 10.1111/jdv.12255. Epub 2013 Aug 24. PMID: 23981008.
 9. Garbaraviciene J, Diehl S, Varwig D, Bylaite M, Ackermann H, Ludwig RJ, Boehncke WH. Platelet P-selectin reflects a state of cutaneous inflammation: possible application to monitor treatment efficacy in psoriasis. *Exp Dermatol*. 2010 Aug;19(8):736–741. doi: 10.1111/j.1600-0625.2010.01095.x. PMID: 20482619.
 10. Suárez-Fariñas M, Li K, Fuentes-Duculan J, Hayden K, Brodmerkel C, Krueger JG. Expanding the psoriasis disease profile: interrogation of the skin and serum of patients with moderate-to-severe psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2012 Nov;132(11):2552–2264. doi: 10.1038/jid.2012.184. Epub 2012 Jul 5. Erratum in: *J Invest Dermatol*. 2015 Nov;135(11):2901–2902. doi: 10.1038/jid.2015.220. PMID: 22763790; PMCID: PMC3472561.
 11. Blum E. Die vegetative Neurose, Organneurose und psychosomatischen Krankheitsbilder [Autonomic neurosis, organ neurosis and psychosomatic diseases]. *Ther Umsch*. 1957;14(2):3–31.
 12. Deutsch F. Psychogenic Factors in Bronchial Asthma: By Thomas M. French, M.D., and Franz Alexander, M.D., et al. Psychosomatic Medicine Monographs II, Nos. 1 and 2, and IV, 1941. Part I, 92 pp., and Part II, 236 pp. *Psychoanalytic Quarterly* 1943;12:107–112.
 13. Griesemer R. Emotionally triggered disease in a dermatologic practice. *Psychiatric Annals*. 1978;(8):49–56.
 14. Wu JJ, Feldman SR, Koo J, Marangell LB. Epidemiology of mental health comorbidity in psoriasis. *J Dermatolog Treat*. 2018 Aug;29(5):487–495. doi: 10.1080/09546634.2017.1395800. Epub 2017 Nov 10. PMID: 29057684.
 15. Kamiya K, Kishimoto M, Sugai J, Komine M, Ohtsuki M. Risk Factors for the Development of Psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2019 Sep 5;20(18):4347. doi: 10.3390/ijms20184347. PMID: 31491865; PMCID: PMC6769762.
 16. Налди Л, Рзани Б. Псориаз. *Доказательная медицина*. 2003;2(6):1862–1888. Naldi L, Rzani B. Psoriasis. *Dokazatel'naja medicina*. 2003;2(6):1862–1888. (In Russ.).
 17. Смуглевич АБ, Иванов ОЛ, Львов АН, Дороженко ИЮ. Психодерматология: современное состояние проблемы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2004;104(11):4–13. Smulevich AB, Ivanov OL, L'vov AN, Dorozhenok IYu. Psikhodermatologiya: sovremennoe sostoianie problemy [Psychodermatology: current state of the problem]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S. S. Korsakova*. 2004;104(11):4–13. Russian. PMID: 15581030. (In Russ.).
 18. Самушия МА, Рожкова ЮИ, Виноградов ДЛ, Круглова ЛС, Лобанова ВМ, Затеишников ДА. Соматореактивная циклотимия. Вопросы конкурирующих за роль осциллятора ритма аффективной патологии соматических заболеваний: псориаз и легочная артериальная гипертензия. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2020;(4):102–108. Samushija MA, Rozhkova JuI, Vinogradov DL, Kruglova LS, Lobanova VM, Zatejshnikov DA. Somatoreactive cyclotymia. Somatic diseases competing for the role of rhythm oscillator of affective pathology: psoriasis and pulmonary arterial hypertension. *Kremlin medicine journal. Clinicheskyy vestnik*. 2020;(4):102–108. (In Russ.).
 19. Изнак АФ, Ключник ТП, Зозуля СА, Изнак ЕВ, Олейчик ИВ. Клинико-нейробиологические корреляции у больных депрессией молодого возраста с суицидальными попытками в анамнезе. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(11):105–109. Iznak AF, Klyushnik TP, Zozulya SA, Iznak EV, Oleichik IV. Clinical-neurobiological correlations in young depressive patients with a history of suicidal attempts. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*.

- 2022;122(11):105–109. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro2022122111105
20. Ozaras R, Berk A, Ucar DH, Duman H, Kaya F, Mutlu H. COVID-19 and exacerbation of psoriasis. *Dermatol Ther.* 2020 Jul;33(4):e13632. doi: 10.1111/dth.13632. Epub 2020 Jun 2. PMID: 32436303; PMCID: PMC7280710.
 21. Esposito M, Saraceno R, Giunta A, Maccarone M, Chimenti S. An Italian study on psoriasis and depression. *Dermatology.* doi: 10.1159/000090652. PMID: 16484818.
 22. Gupta MA, Gupta AK, Kirkby S, Schork NJ, Gorr SK, Ellis CN, Voorhees JJ. A psychocutaneous profile of psoriasis patients who are stress reactors. A study of 127 patients. *Gen Hosp Psychiatry.* 1989 May;11(3):166–173. doi: 10.1016/0163-8343(89)90036-4. PMID: 2721939.
 23. Gupta MA, Gupta AK, Schork NJ, Ellis CN. Depression modulates pruritus perception: a study of pruritus in psoriasis, atopic dermatitis, and chronic idiopathic urticaria. *Psychosom Med.* 1994 Jan-Feb;56(1):36–40. doi: 10.1097/00006842-199401000-00005. PMID: 8197313.
 24. Fordham B, Griffiths CE, Bundy C. A pilot study examining mindfulness-based cognitive therapy in psoriasis. *Psychol Health Med.* 2015;20(1):121–127. doi: 10.1080/13548506.2014.902483. Epub 2014 Apr 1. PMID: 24684520.
 25. Polenghi MM, Molinari E, Gala C, Guzzi R, Garutti C, Finzi AF. Experience with psoriasis in a psychosomatic dermatology clinic. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh).* 1994;186:65–66. doi: 10.2340/000155551866566. PMID: 8073842.
 26. Menter A, Augustin M, Signorovitch J, Yu AP, Wu EQ, Gupta SR, Bao Y, Mulani P. The effect of adalimumab on reducing depression symptoms in patients with moderate to severe psoriasis: a randomized clinical trial. *J Am Acad Dermatol.* 2010 May;62(5):812–818. doi: 10.1016/j.jaad.2009.07.022. Epub 2010 Mar 9. PMID: 20219265.
 27. Fortune DG, Richards HL, Kirby B, Bowcock S, Main CJ, Griffiths CE. A cognitive-behavioural symptom management programme as an adjunct in psoriasis therapy. *Br J Dermatol.* 2002 Mar;146(3):458–465. doi: 10.1046/j.1365-2133.2002.04622.x. PMID: 11952546.
 28. Mease PJ, Signorovitch J, Yu AP, Wu EQ, Gupta SR, Bao Y, Mulani PM. Impact of adalimumab on symptoms of psoriatic arthritis in patients with moderate to severe psoriasis: a pooled analysis of randomized clinical trials. *Dermatology.* 2010;220(1):1–7. doi: 10.1159/000260371. Epub 2009 Nov 19. PMID: 19940437.
 29. Redighieri IP, Maia Tde C, Nadal MA, Caliman TR, Ruiz Mde F, Petri V. Erythrodermic psoriasis with regression after prophylaxis with isoniazid and antidepressant therapy: case report. *An Bras Dermatol.* 2011 Jul-Aug;86(4 Suppl 1):S141–143. English, Portuguese. doi: 10.1590/s0365-05962011000700037. PMID: 22068795.
 30. Van Voorhees AS, Fried R. Depression and quality of life in psoriasis. *Postgrad Med.* 2009 Jul;121(4):154–161. doi: 10.3810/pgm.2009.07.2040. PMID: 19641281.
 31. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry.* 2009 May 1;65(9):732–741. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.11.029. Epub 2009 Jan 15. PMID: 19150053; PMCID: PMC2680424.
 32. Miller AH, Raison CL. Immune System Contributions to the Pathophysiology of Depression. *FOCUS.* 2008;6(1):36–45. doi: 10.1176/foc.6.1.foc36
 33. Motivala SJ, Sarfatti A, Olmos L, Irwin MR. Inflammatory markers and sleep disturbance in major depression. *Psychosom Med.* 2005 Mar-Apr;67(2):187–194. doi: 10.1097/01.psy.0000149259.72488.09. PMID: 15784782.
 34. Wittenberg GM, Stylianou A, Zhang Y, Sun Y, Gupta A, Jagannatha PS, Wang D, Hsu B, Curran ME, Khan S; MRC ImmunoPsychiatry Consortium; Chen G, Bullmore ET, Drevets WC. Effects of immunomodulatory drugs on depressive symptoms: A mega-analysis of randomized, placebo-controlled clinical trials in inflammatory disorders. *Mol Psychiatry.* 2020 Jun;25(6):1275–1285. doi: 10.1038/s41380-019-0471-8. Epub 2019 Aug 19. PMID: 31427751; PMCID: PMC7244402.
 35. Papp KA, Reich K, Paul C, Blauvelt A, Baran W, Bolduc C, Toth D, Langley RG, Cather J, Gottlieb AB, Thaçi D, Krueger JG, Russell CB, Milmont CE, Li J, Klekotka PA, Kricorian G, Nirula A. A prospective phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2016 Aug;175(2):273–286. doi: 10.1111/bjd.14493. Epub 2016 Jun 23. PMID: 26914406.
 36. Kappelmann N, Lewis G, Dantzer R, Jones PB, Khandaker GM. Antidepressant activity of anti-cytokine treatment: a systematic review and meta-analysis of clinical trials of chronic inflammatory conditions. *Mol Psychiatry.* 2018 Feb;23(2):335–343. doi: 10.1038/mp.2016.167. Epub 2016 Oct 18. PMID: 27752078; PMCID: PMC5794896.
 37. Langley RG, Feldman SR, Han C, Schenkel B, Szapary P, Hsu MC, Ortonne JP, Gordon KB, Kimball AB. Ustekinumab significantly improves symptoms of anxiety, depression, and skin-related quality of life in patients with moderate-to-severe psoriasis: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol.* 2010 Sep;63(3):457–465. doi: 10.1016/j.jaad.2009.09.014. Epub 2010 May 11. PMID: 20462664
 38. Владимирова ИС, Круглова ЛС, Свиридов ОВ, Самушия МА. Эффективность терапии больных псориазом с тревожностью и депрессией ингибитором интерлейкина-23 гуселькумабом. *Медицинский алфавит.* 2023;(24):28–35. doi: 10.33667/2078-5631-2023-24-28-35
Vladimirova IS, Kruglova LS, Sviridov OV, Samushiya MA. Efficacy of treatment of patients with psoriasis with

- anxiety and depression with interleukin-23 inhibitor guselkumab. *Medical alphabet*. 2023;(24):28–35. (In Russ.). doi: 10.33667/2078-5631-2023-24-28-35
39. Talamonti M, Malara G, Natalini Y, Bardazzi F, Conti A, Chiricozzi A, Mugheddu C, Gisondi P, Piaserico S, Pagnanelli G, Amerio P, Potenza C, Cantoresi F, Fargnoli MC, Balato A, Loconsole F, Offidani A, Bonifati C, Prignano F, Bartezaghi M, Rausa A, Aloisi E, Orsenigo R, Costanzo A; the SUPREME Study Group. Secukinumab Improves Patient Perception of Anxiety and Depression in Patients with Moderate to Severe Psoriasis: A Post hoc Analysis of the SUPREME Study. *Acta Derm Venereol*. 2021 Mar 31;101(3):adv00422. doi: 10.2340/00015555-3712. PMID: 33269404; PMCID: PMC9366680.
40. Genovese MC, Mysler E, Tomita T, Papp KA, Salvarani C, Schwartzman S, Gallo G, Patel H, Lisse JR, Kronbergs A, Leage SL, Adams DH, Xu W, Marzo-Ortega H, Lebwohl MG. Safety of ixekizumab in adult patients with plaque psoriasis, psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis: data from 21 clinical trials. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Dec 1;59(12):3834–3844. doi: 10.1093/rheumatology/keaa189. Erratum in: *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Nov 3;60(11):5485. doi: 10.1093/rheumatology/keab566. PMID: 32449924; PMCID: PMC7733711.

Сведения об авторах

Ирина Сергеевна Владимирова, кандидат медицинских наук, врач-дерматовенеролог, ассистент, кафедра инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии, старший преподаватель, кафедра кожных и венерических болезней, Санкт-Петербургское ГБУЗ «Кожно-венерологический диспансер № 10 — Клиника дерматологии и венерологии», ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ (ВМедА), Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3798-3341>, eLibrary SPIN: 3665–3904
ivladimirova@rambler.ru

Лариса Сергеевна Круглова, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой, кафедра дерматовенерологии и косметологии, ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5044-5265>
kruglovals@mail.ru

Екатерина Денисовна Кочерева, аспирант, кафедра психиатрии, ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия, <https://orcid.org/0009-0000-7952-9369>
e.kochereva@gmail.com

Марина Антиповна Самушия, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой, кафедра психиатрии, проректор по научной работе, ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3681-9977>
sma-psychiatry@mail.ru

Information about the authors

Irina S. Vladimirova, Cand. Sci. (Med.), dermatovenerologist, Assistant professor, Department of infectious diseases, epidemiology and dermatovenereology, Senior lecturer, Department of skin and sexually transmitted diseases, <https://orcid.org/0000-0002-3798-3341>, eLibrary SPIN: 3665–3904
ivladimirova@rambler.ru

Larisa S. Kruglova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, FSBI CPE “Central State Medical Academy” of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5044-5265>
kruglovals@mail.ru

Ekaterina D. Kochereva, postgraduate student, Department of Psychiatry, FSBI CPE “Central State Medical Academy” of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0009-0000-7952-9369>
e.kochereva@gmail.com

Marina Antipovna Samushiya, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor, Head of Department, Department of Psychiatry, Vice-Rector for Research, FSBI CPE “Central State Medical Academy” of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3681-9977>
sma-psychiatry@mail.ru

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

Дата поступления 21.06.2024
Received 21.06.2024

Дата рецензирования 12.08.2024
Revised 12.08.2024

Дата принятия к публикации 24.09.2024
Accepted for publication 24.09.2024

Суицидальное поведение у пациентов с шизофренией и расстройствами шизофренического спектра: обзор исследований в российской популяции

Ольга Николаевна Патрикеева^{1,2}, Яна Валерьевна Мохначева¹, Александр Олегович Кибитов^{3,4}

¹ ГБУЗ «Государственная Новосибирская клиническая психиатрическая больница № 3», Новосибирск, Россия

² ФГБОУ ВО «Новосибирский ГМУ» Минздрава России, Новосибирск, Россия

³ ФГБУ «НМИЦ психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

⁴ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский ГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Автор для корреспонденции: Ольга Николаевна Патрикеева, oli74@mail.ru

Резюме

Обоснование: суициды являются одной из значимых причин смерти у пациентов, страдающих шизофренией и расстройствами шизофренического спектра (РШС), и разработка эффективных методов профилактики суицидального поведения является актуальной научно-практической проблемой в психиатрической практике. Известна значительная вариабельность показателей суицидального поведения у пациентов, страдающих указанными заболеваниями, связанная с этническими, культуральными и экономическими характеристиками разных стран. Несмотря на значительное количество зарубежных публикаций, посвященных данной проблеме, сохраняется дефицит корректных и актуальных данных о ситуации в российской популяции. В результате оценка текущей ситуации и прогнозирование в рамках построения долгосрочных профилактических программ затруднены. **Цель:** систематизация и обобщение опубликованных результатов российских научных исследований суицидального поведения у пациентов, страдающих шизофренией и РШС. **Материал и методы:** проведен поиск русскоязычных статей в базе данных eLibrary.ru. При поиске статей использовались сочетания ключевых слов «шизофрения», «расстройства шизофренического спектра», «суицидальное поведение». Зарубежные исследования, используемые для сравнения данных, были отобраны путем поиска в электронной базе данных PubMed по сочетанию ключевых слов “meta-analysis”, “mental disorders”, “schizophrenia”, “suicide” в различных сочетаниях. **Обсуждение:** анализ научных публикаций свидетельствует о том, что в Российской Федерации отсутствуют масштабные исследования регионального или национального уровня, направленные на изучение суицидального поведения у пациентов, страдающих шизофренией и РШС. Имеющиеся данные немногочисленны и противоречивы, уровень совпадения с данными других популяций невысок. Ряд важных ограничений (небольшие объемы выборок, спорный дизайн исследований) затрудняют экстраполяцию полученных данных на всю совокупность российской популяции. **Выводы:** использование результатов зарубежных исследований в российской популяции следует проводить с осторожностью. Представляется необходимым проведение масштабных исследований суицидального поведения у пациентов, страдающих шизофренией и РШС, в России. Результаты таких исследований будут важны и востребованы как для проведения научных исследований, так и для практических целей, в первую очередь для организации мер и программ по снижению риска суицидов среди пациентов с шизофренией и РШС на региональном и национальном уровнях.

Ключевые слова: суицид, суицидальная попытка, шизофрения, расстройства шизофренического спектра, российская популяция

Финансирование: Исследование поддержано грантом РНФ № 23-15-00347 «Модели прогноза высокого риска суицида у пациентов с психическими расстройствами на основе комплексного анализа взаимодействия генома и неблагоприятного детского опыта»

Для цитирования: Патрикеева О.Н., Мохначева Я.В., Кибитов А.О. Суицидальное поведение у пациентов с шизофренией и расстройствами шизофренического спектра: обзор исследований в российской популяции. *Психиатрия*. 2024;22(6):89–102. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-6-89-102>

REVIEW

UDC 616.89

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-6-89-102>

Suicidal Behavior in Patients with Schizophrenia and Schizophrenia Spectrum Disorders: A Review of Studies in the Russian Population

Olga N. Patrikeeva^{1,2}, Yana V. Mokhnacheva¹, Alexander O. Kibitov^{3,4}

¹ SBHI “State Novosibirsk Clinical Psychiatric Hospital № 3”, Novosibirsk, Russia

² FSBEI HE “Novosibirsk State Medical University” of the Ministry of Health of Russia, Novosibirsk, Russia

³ FSBI “V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology” of the Russian Federation Ministry of Health, St. Petersburg, Russia

⁴ A.V. Valdman Pharmacology Institute, Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Corresponding author: Olga N. Patrikeeva, oli74@mail.ru

Summary

Background: suicide is one of the significant causes of death in patients with schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders (SSD). The development of effective methods for the prevention of suicidal behavior is an urgent scientific and practical problem in psychiatric practice. There is known significant variability in rates of suicidal behavior in patients suffering from these diseases, associated with the ethnic, cultural and economic characteristics of different countries. Despite a number of foreign publications devoted to this problem, there is a shortage of correct and up-to-date data on the situation in the Russian population. As a result, assessing the current situation and making forecasts within the framework of building long-term prevention programs is difficult. **The aim** was to systematize and generalize published results of Russian scientific studies on suicidal behavior in patients with schizophrenia and SSD. **Material and Methods:** a search for Russian-language articles was carried out in the eLibrary.ru database. When searching for articles, combinations of keywords “schizophrenia”, “schizophrenia spectrum disorders” and “suicidal behavior” were used. Data from foreign studies used for data comparison were obtained by searching the PubMed electronic database using a combination of keywords “meta-analysis”, “mental disorders”; “schizophrenia”, “suicide” in various combinations. **Discussion:** the analysis of the scientific publications indicates that there are no large-scale studies at the regional or national level aimed at studying suicidal behavior in patients suffering from schizophrenia and SSD in the Russian Federation. The available data are sparse and contradictory, and the level of agreement with data from other populations is not high. A number of important limitations (small sample sizes, controversial study designs) make it difficult to extrapolate the data obtained to the entire Russian population. **Conclusions:** the use of the results of foreign studies in the Russian population should be done with caution. It seems necessary to conduct large-scale studies of suicidal behavior in patients suffering from schizophrenia and in Russia. The results of such studies will be important and in demand both for scientific research and for practical purposes, primarily for organizing measures and programs to reduce the risk of suicide among patients with schizophrenia and SSD at the regional and national levels.

Keywords: suicide, suicide attempt, schizophrenia, schizophrenia spectrum disorders, Russian population

Funding: The study was supported by RSF grant № 23-15-00347 “Models for predicting high risk of suicide in patients with mental disorders based on a comprehensive analysis of the interaction of the genome and adverse childhood experiences”

For citation: Patrikeeva O.N., Mokhnacheva Ya.V., Kibitov A.O. Suicidal Behavior in Patients with Schizophrenia and Schizophrenia Spectrum Disorders: A Review of Studies in the Russian Population. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2024;22(6):89–102. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-6-89-102>

ВВЕДЕНИЕ

Самоубийство представляет одну из самых серьезных глобальных проблем человечества и общественно-здравоохранения. По оценке Всемирной организации здравоохранения, в определенных возрастных категориях суицид входит в число основных причин смерти во всем мире. Более одного (1,3%) из каждых 100 случаев смерти в 2019 г. стали результатом самоубийства. Самоубийство является четвертой по значимости причиной смерти среди лиц в возрасте 15–29 лет [1]. Снижение суицидальной смертности и ее профилактика остаются важнейшей медико-социальной задачей.

Российские и зарубежные исследователи сходятся во мнении, что в значительной мере суицидальный риск связан с состоянием психического здоровья [2, 3]. Согласно анализу, проведенному в нашей стране в 2019 г. [4], частота суицидов среди душевнобольных (на 100 тыс. зарегистрированных психиатрическими службами) в среднем на 60% выше, чем показатель суицидов в населении России: в 2017 г. — 23,1 и 13,8 соответственно. Этот уровень снизился в большинстве регионов Российской Федерации за 10 лет на треть. Считается, что показатель частоты суицидов наиболее высок среди пациентов с расстройствами депрессивного и шизофренического спектра [2, 5].

Авторами данной работы первоначально планировался обзор публикаций по исследованиям суицидального поведения только у больных шизофренией в российской популяции. Однако, по мере набора материала для анализа стало понятно, что часть исследований посвящена суицидальному поведению больных шизофренией, а немало работ содержат результаты

рассмотрения паттернов суицидального поведения и больных шизофренией, и пациентов с расстройствами шизофренического спектра (РШС), чаще всего с включением в эту категорию больных шизотипическим и бредовым расстройствами. В связи с малым количеством найденных для анализа публикаций по суицидальному поведению больных шизофренией было принято решение о включении в обзор всех работ, в которых имеется анализ суицидального поведения пациентов с шизофренией, а также пациентов с РШС. Мы постарались сохранить терминологию авторов публикаций, характеризующую объект их исследования.

Высокий риск суицидального поведения у больных шизофренией обусловлен множеством факторов с различным вкладом и неодинаковой специфичностью. Среди них выделяют генетические детерминанты [6], проявления самого расстройства [2, 7], сопутствующую депрессию [8, 9], низкую приверженность к лечению у части больных [10], нарастающую социальную изоляцию и социальную дезадаптацию [2], коморбидные соматические [9] и наркологические расстройства [11, 12], неблагоприятный детский опыт [13]. Все эти факторы, несомненно, применимы в той или иной степени и к пациентам с РШС. Наиболее значимым показателем высокого риска суицида у пациентов, страдающих шизофренией и РШС, является наличие в анамнезе суицидальных попыток [10, 14]. Комплексное изучение эпидемиологии, факторов риска и клинических особенностей суицидального поведения может способствовать разработке эффективных способов профилактики суицидального поведения у данной категории больных.

Данные зарубежных исследований широко используются в научной литературе, в том числе

в отечественных обзорах при обосновании актуальности оригинальных исследований, а также мер и программ по снижению суицидального риска у пациентов с шизофренией и РШС. На основании зарубежных исследований регулярно появляются обновленные данные о распространенности суицидального поведения указанной категории больных, в том числе с учетом региона проживания пациентов [15, 16]. Известна значительная вариабельность показателей суицидального поведения у пациентов с шизофренией и РШС, связанная с этническими, культуральными и экономическими характеристиками разных стран [17]. Несмотря на значительное количество зарубежных публикаций, посвященных данной проблеме, существует дефицит корректных и актуальных данных о ситуации в российской популяции. В результате оценка текущей ситуации и прогнозирование в рамках построения долгосрочных профилактических программ затруднены.

Для определения риска суицидального поведения, построения оптимальных моделей прогноза и разработки мер профилактики суицидов представляется необходимым знание двух показателей, таких как: 1) доля пациентов с шизофренией и РШС среди суицидентов в целом и 2) доля лиц с высоким риском суицида (наличие суицидальных попыток и их количество) или лиц с завершенным суицидом среди пациентов с шизофренией и РШС. Изучение этих показателей в российской популяции представляется первостепенно важным как в научных, так и в практических целях, однако в современных российских научных исследованиях имеется широкий разброс данных по этим показателям.

Цель обзора: систематизация и обобщение опубликованных результатов российских научных исследований суицидального поведения у пациентов с диагнозами шизофрении и РШС.

МЕТОДОЛОГИЯ СБОРА ДАННЫХ И ИХ АНАЛИЗА

Проведен поиск русскоязычных статей в базе данных eLibrary.ru. При поиске статей использовались сочетания ключевых слов «шизофрения», «расстройство шизофренического спектра (РШС)», «суицидальное поведение». Поиск производился в названиях публикаций, в аннотациях и ключевых словах. Критерии включения: полнотекстовые статьи на русском языке; оригинальные исследования; клинические наблюдения на основе изучения данных российской популяции. Критерии невключения: материалы конференций, депонированные рукописи, наборы данных, диссертации, отчеты, патенты; исследования с количеством участников менее 35. По критериям отбора публикаций было найдено 67 работ. Далее было осуществлено исключение обзорных статей, статей с неприменимыми данными, статей, не отвечающих целям настоящего исследования и работ с несоответствующим количеством участников. Путем продолжения поиска в электронной базе данных Scholar.google.ru и ручного поиска статей,

цитируемых в извлеченных публикациях, было получено в общей сложности 17 исследований.

Зарубежные исследования, используемые для сравнения данных, были получены путем поиска в электронной базе данных PubMed по сочетанию ключевых слов “meta-analysis”, “mental disorders”, “schizophrenia”, “suicide” в различных сочетаниях.

В анализ включали статьи, содержащие сведения о распространенности суицидального поведения как среди пациентов с шизофренией, так и пациентов с шизофренией и РШС в виду того, что эти нозологические формы часто не разделяют при проведении отечественных и зарубежных исследований. Указанная информация отмечалась при описании анализируемых публикаций.

Доля пациентов с шизофренией и РШС среди суицидентов

Данные российских исследований

Данные по распространенности психических расстройств среди суицидентов в некоторых отечественных исследованиях представлены по результатам анализа суицидальных регистров, внедренных в психиатрических службах отдельных регионов. Так, по данным мониторинга в 2014–2015 гг. в Тамбовской области из числа совершивших суицидальные попытки доля лиц с психическими расстройствами в 2015 г. составила 24,8% [18]. По данным О.П. Ворсиной, доля лиц с установленным психиатрическим диагнозом среди совершивших завершённые суициды, составила 11,4% от числа всех суицидентов [19]. Результаты некоторых отечественных научных исследований по диагностике психического здоровья у суицидентов обобщены в табл. 1 с акцентом на диагнозы шизофрении и РШС.

Как видно из представленных данных, доля больных шизофренией и РШС среди лиц, госпитализированных в связи с совершением суицидальной попытки, по данным российских исследований составляет от 1,34% [21] до 18,9% [22].

В ряде публикаций оценивается доля больных шизофренией или не только с диагнозом шизофрении, но и с РШС среди пациентов, имеющих психиатрический диагноз и совершивших суицидальную попытку [26–30]. В.В. Васильев обследовал женщин ($n = 166$), находившихся под наблюдением психоневрологического диспансера непосредственно после незавершенного суицида, а также женщин, обратившихся в психоневрологический диспансер в пределах месяца после суицидальной попытки. В период 1996–2005 гг у всех этих пациенток было диагностировано психическое расстройство. Автор установил, что 23,5% суициденток имели диагноз шизофрении, шизотипического или бредового расстройства [26]. С.В. Ваулин и соавт. получили данные о том, что среди лиц, госпитализированных в психиатрическую больницу в связи с суицидальными попытками ($n = 112$), расстройства шизофренического спектра выявлены у 20,5% (период проведения исследования не указан) [27]. О.В. Иванов и соавт. провели анализ историй болезни 448 пациентов (из 9135

Таблица 1. Доля лиц с шизофренией и РШС среди суицидентов, совершивших суицидальные попытки и госпитализированных в отделения ургентной помощи**Table 1** The ratio of patients with schizophrenia and persons with schizophrenia spectrum disorders admitted to urgent care units after suicidal attempt

Автор, год/ Author, year	Объект исследования/Object of study	Результат/Result
Кравченко И.В., 2008 [20]	Анализ суицидальных попыток, совершенных путем отравления и поступивших на лечение в токсикологический центр за период 2003–2007 ($n = 718$)	У 12,8% суицидентов установлены диагнозы шизофрения и бредовые расстройства
Касимова Л.Н. и соавт., 2013 [21]	Ретроспективный анализ медицинской документации 1638 пациентов, совершивших суицидальную попытку и проходивших лечение в токсикологическом отделении с 2006 по 2010 г.	У 19,8% пациентов диагностированы психопатологические расстройства. Из числа лиц с психопатологическими расстройствами шизофрения с ведущим депрессивным синдромом диагностирована в 5,9%, с ведущим галлюцинаторно-параноидным синдромом — в 1,0%. Таким образом, шизофрения выявлена у 1,34% пациентов от числа всех суицидентов
Кещян К.Л. и соавт., 2013 [22]	148 пациентов (88 мужчин, 60 женщин), находившихся на лечении в отделении кризисных состояний и психосоматических расстройств в 2010–2011 гг., поступивших по поводу различных повреждений, полученных в результате повторных аутоагрессивных действий	Пациенты с параноидной формой шизофрении — 28 человек (18,9%), из них 13 мужчин, 15 женщин
Пашковский В.Э. и соавт., 2015 [23]	Пациенты Центра неотложной психиатрии, наркологии и токсикологии НИИ скорой помощи имени И.И. Джанелидзе с суицидальной попыткой отравления ($n = 102$) и преднамеренного повреждения острым предметом ($n = 35$)	Диагностирована параноидная шизофрения у 7,8% пациентов с суицидальной попыткой отравления и у 11,4% с суицидальными попытками в виде преднамеренного повреждения острым предметом. Всего 8,75%
Зотов П.Б. и соавт., 2017 [24]	Данные о пациентах, госпитализированных в отделение токсикологии с попыткой преднамеренного отравления ($n = 35$)	У лиц с преднамеренным отравлением шизофрения, шизотипическое или бредовое расстройство выявлены в 9,6%.
Дикая Т.И. и соавт., 2023 [25]	Пациенты с отравлением гипотензивными и антиаритмическими препаратами с целью суицида, находившихся на лечении в отделении острых отравлений и соматопсихиатрических расстройств НИИ СП им. Н.В. Склифосовского в период 2018–2021 гг. ($n = 122$)	6,6% страдали депрессивно-бредовыми состояниями при шизофрении (F20)

состоящих на учете в психоневрологическом диспансере), совершивших 681 суицидальную попытку в период 1990–2001 гг. и установили, что доля больных шизофренией среди суицидентов составила 55,6% [28]. По данным Е.А. Панченко, все пациенты, совершившие суицидальные попытки и госпитализированные по этому поводу в психиатрический стационар ($n = 232$), страдали той или иной формой психической патологии, при этом шизофрения, шизотипическое и бредовые расстройства (F20–F29) выявлены у 17,2% [29]. Н.С. Рутковская и соавт. обследовали 260 специально отобранных пациентов с верифицированной психической патологией, совершивших суицидальные попытки и проходивших стационарное лечение на базе клиники психиатрии и психиатрической больницы. Расстройства шизофренического спектра у них выявлены в 23,8% случаев [30].

Исследования частоты встречаемости шизофрении и РШС среди лиц, совершивших завершённые суициды, очень немногочисленны. Возможно, это связано с методологическими трудностями их проведения. Так, в уже цитированной работе О.П. Ворсиной использованы материалы Иркутского областного учреждения государственной статистики, областного бюро судебно-медицинской экспертизы, Иркутской областной клинической психиатрической больницы № 1, областного психоневрологического диспансера [19]. Мы

нашли данные по частоте встречаемости шизофрении и РШС в анамнезе при завершённых суицидах только в двух работах [19, 26], причем в одну из них включались только лица женского пола, имеющие психиатрический диагноз [26]. В.В. Васильев при изучении завершённых суицидов, совершенных за 1996–2005 гг. женщинами, находившимися под динамическим наблюдением в психоневрологическом диспансере ($n = 73$), установил, что заболевания, относящиеся (по МКБ-10) к разделам: «Шизофрения, шизотипическое и бредовые расстройства», были диагностированы в 42,5% [26]. О.П. Ворсина при анализе самоубийств в Иркутске в 2005–2007 гг. установила, что из 537 завершённых суицидов в Иркутске в 61 случае суицид совершили психически больные. Больные шизофренией и РШС совершили 4,7% от общего количества суицидов. Наибольшее количество завершённых суицидов (25 случаев; 41% от числа суицидов, совершенных психически больными) зарегистрировано у пациентов с шизофренией, шизотипическим и бредовыми расстройствами (F20–29) [19]. Это единственная найденная нами работа, в которой показана доля лиц с шизофренией и РШС в общей когорте лиц, совершивших самоубийство.

Данные зарубежных исследований

Большое количество исследований, посвященных изучению распространенности суицидов, было проведено среди населения в целом по всему

миру. В метаанализе 27 исследований, включавших 3275 самоубийств, доля самоубийств с психиатрическим диагнозом составила 87,3% [31]. При этом у американских самоубийц чаще диагностировали психическое расстройство, чем у самоубийц в других регионах мира: 89,7% (SD 4,2%) американских самоубийц имели по крайней мере один психиатрический диагноз, тогда как среди европейских самоубийц доля таких лиц составила 88,8% (SD 8,9%), в азиатских странах — 83,0% (SD 18,4%), в Австралии — 78,9% (SD 15,3%).

Значительная часть суицидов психически больных, как показано, приходится на пациентов, страдающих шизофренией и РШС. В систематическом обзоре и метаанализе исследований методом «психологического вскрытия», проведенном в 2022 г. и включившем 37 исследований из 23 стран, были обнаружены значимые ассоциации суицидов и психических расстройств. Наиболее сильная связь с суицидом была установлена для депрессии (ОШ = 11,0), следующие места в этой иерархии заняли пограничное расстройство личности (ОШ = 9,0) и расстройства шизофренического спектра (ОШ = 7,8) [32].

По данным J. Луи и соавт., 9,7% всех самоубийств в сельской местности Китая пришлось на долю пациентов с шизофренией [33]. В Корее доля лиц с шизофренией среди умерших от самоубийства, по результатам одного исследования составила 3,0% (719 чел. из 23 647 суицидентов) [34], по результатам другого исследования — 5,9% (167 чел. из 2838 суицидентов) [35]. Среди суицидентов, ранее обращавшихся в службы охраны психического здоровья или имеющих психические заболевания, осуществивших завершённый суицид, доля лиц с шизофренией составляет от 8,2 [36] до 46,3% [37].

Таким образом, доля лиц с шизофренией и РШС среди суицидентов с психическими заболеваниями, совершивших завершённый суицид, составляет по данным зарубежных авторов от 8,2% [36] до 46,3% [37], по данным российских исследований — от 41,0 [19] до 42,5% [26]. Доля лиц с шизофренией среди умерших от самоубийств в общей популяции составляет по данным зарубежных исследований от 3,0 [34] до 9,7% [33], по данным российского исследования — 4,7% [19]. Очевидно, что, хотя данные российских исследований не противоречат выводам, полученным зарубежными авторами, но количество проведенных исследований, объем включенных в исследования целевых выборок, безусловно, нельзя назвать достаточными для формирования обоснованных выводов об удельном весе больных шизофренией и РШС среди лиц, совершивших завершённые суициды в российской популяции.

Доля лиц с высоким риском суицида среди пациентов с шизофренией и РШС

Данные российских исследований

Часто встречающееся в зарубежных исследованиях понятие «риск суицида» мы можем встретить в трудах отечественных авторов в совершенно ином контексте. Так, по данным А.Г. Амбрумовой и соавт.

(1996 г.), суицидальный риск среди больных, состоящих на учете в психоневрологических диспансерах в 35 раз выше, чем в общем населении, при шизофрении он выше в 32 раза, при маниакально-депрессивном психозе (МДП) — в 48 раз, при реактивных депрессиях — в 100 раз [2]. Однако в исследованиях российских ученых, проанализированных нами, мы не встретили оценки риска суицида в течение жизни.

В данном разделе мы приведем результаты исследования, демонстрирующего высокую частоту суицидальных действий, в том числе повторных, у рассматриваемого нами контингента больных. Б.С. Положий и соавт. при обследовании 61 пациента с диагнозом «Шизофрения» и «Шизоаффективный психоз» с суицидальным поведением в анамнезе установили, что у большинства из них в анамнезе было более одной суицидальной попытки — у 39 (63,9%): две попытки — у 19 (31,1%) обследованных, три — у 8 (13,1%) пациентов, четыре — у 5 (8,2%) пациентов, пять и более — у 7 (11,5%) пациентов [38]. Другие российские авторы также отмечают высокую частоту совершения суицидальных попыток в анамнезе больных шизофренией. Л.Н. Касимова и соавт. сообщают о том, что среди обследованных ими 205 пациентов, проходивших стационарное лечение с диагнозом шизофрении, попытки самоубийства в анамнезе наблюдались у 29,4% мужчин и у 31,4% женщин [14]. По данным С.И. Штанькова и соавт., суицидальные попытки в анамнезе отмечались в целом у 67,5% (50 больных) мужского пола с факторами суицидального риска (коморбидная наркологическая патология и депрессия), одна попытка была у 38 больных (51,4%), две — у 12 (16,2%) [39].

Показатели смертности от суицида среди больных шизофренией и РШС в российской популяции нами не найдены.

Данные зарубежных исследований

Изучению распространенности суицидальных попыток и совокупной частоты завершённых суицидов среди больных шизофренией посвящено множество зарубежных исследований [40, 41]. В отношении попыток самоубийства в зарубежной литературе оцениваются такие показатели как совокупная распространенность попыток самоубийства с момента начала заболевания, шестимесячная распространенность и пожизненная распространенность [40]. Распространенность попыток самоубийства в течение жизни является наиболее часто оцениваемым показателем [42, 43]. Е. Fuller-Thompson и соавт. при исследовании канадской популяции больных шизофренией (выборка включала 101 чел.) установили, что распространенность попыток самоубийства в течение жизни составила в этой выборке 39,2% [42]. Проведенное в Турции ретроспективное исследование с участием в общей сложности 223 пациентов с шизофренией в возрасте 18–65 лет показало, что 40,8% пациентов с шизофренией пытались покончить жизнь самоубийством по крайней мере один раз, а у 39,6% суицидентов с шизофренией попытки самоубийства были повторными [43].

Таблица 2. Распространенность суицидальных попыток у больных шизофренией и РШС**Table 2** Prevalence of suicidal attempts in patients with schizophrenia and persons with schizophrenia spectrum disorders

Источник/Reference	Объект исследования/Object of study	Распространенность попыток самоубийства/Prevalence of suicidal attempts
Касимова Л.Н. и соавт., 2014 [14]	205 пациентов, проходивших стационарное лечение с диагнозом шизофрения (F20), Россия	У 29,4% больных мужского пола, у 31,4% больных женского пола
Штаньков С.И. и соавт., 2017 [39]	74 пациента больных шизофренией мужского пола с суицидальными рисками (коморбидная наркологическая патология и депрессия) в возрасте от 20 до 60 лет, Россия	У 67,5% больных (50 чел.)
Fuller-Thomson E. и соавт., 2016 [42]	Канадская популяция больных шизофренией ($n = 101$ чел.)	39,2%
Aydin M., 2019 [43]	223 пациента с диагнозом шизофрения, Турция	40,8%
Dong M. и соавт., 2019 [44]	Метаанализ 19 исследований китайской популяции больных шизофренией (использовано 13 исследований с участием 5098 пациентов)	14,6%
Lu L. и соавт., 2019 [40]	Метаанализ 35 исследований с участием 16 747 человек с шизофренией (включая исследования, проведенные в Европе, Соединенных Штатах, Китае, Индии)	26,8%
Dai Q. и соавт., 2021 [45]	908 стационарных пациентов с шизофренией в Китае	10,68%
Koubaa I. и соавт., 2023 [7]	304 стационарных пациента с шизофренией, Марокко ($n = 65$)	21,4%

L. Lu и соавт. на основании метаанализа 35 исследований с участием 16747 человек с шизофренией (включая исследования, проведенные в Европе, Соединенных Штатах, Китае, Индии) установили, что совокупная распространенность попыток самоубийства в течение жизни составила у пациентов с шизофренией 26,8% [40]. У пациентов из Северной Америки она достигала 35,9% (95% ДИ: 29,8–42,2%), у пациентов из Европы и Центральной Азии — 32,2% (95% ДИ: 27,4–37,2,2%), что выше, чем у пациентов из Восточной Азии и Тихоокеанского региона (23,9%, 95% ДИ: 14,3–35,2%), Африки к югу от Сахары (11,0%, 95% ДИ: 3,6–21,8%) и Южной Азии (10,0%, 95% ДИ: 6,7–14,2%).

Китайская популяция больных шизофренией самая многочисленная в мире. M. Dong и соавт. предположили, что результаты, полученные при анализе преимущественно европейских источников, могут отличаться от данных в китайской популяции. Авторы провели метаанализ 19 исследований и показали, что по данным 13 исследований с участием 5098 чел. совокупная распространенность суицидальных попыток у больных шизофренией в Китае в течение жизни составила 14,6% [44]. Сходные данные получены Y. Liang и соавт.: распространенность самоповреждений в течение жизни среди китайских пациентов с шизофренией составила 15,77% [41]. Несколько меньшие, но сопоставимые цифры представили Q. Dai и соавт. Авторы обследовали 908 госпитализированных пациентов с шизофренией в Китае и установили, что распространенность попыток самоубийства в течение жизни у них составила 10,68% [45].

I. Koubaa и соавт. установили, что распространенность попыток самоубийства среди 304 госпитализированных пациентов с шизофренией в Марокко составила 21,4% ($n = 65$). У 33 субъектов (50,8%) были множественные суицидальные попытки [7]. T. Bhatia и соавт. исследовали две независимые выборки пациентов

с шизофренией и шизоаффективным расстройством из США ($n = 424$) и Индии ($n = 460$) и установили, что среди индийских пациентов было меньше попыток самоубийства (23,3%), тогда как в США — 48,3% [46]. Распространенность попыток самоубийства в течение жизни у эфиопских пациентов с шизофренией, по данным T. Shibre и соавт., составила 13,1% [47]. Согласно проанализированным публикациям, в странах азиатского и африканского регионов распространенность попыток самоубийства среди пациентов с шизофренией и РШС значительно ниже, чем в западных странах.

Обобщенные данные по распространенности суицидальных попыток у больных шизофренией и РШС представлены в табл. 2. Для сопоставления приведены данные и зарубежных, и отечественных исследований.

Таким образом, можно констатировать, что по результатам как зарубежных, так и российских исследований, значительная доля пациентов с шизофренией совершает суицидальные попытки, в том числе неоднократно, что обуславливает высокий риск совершения суицида у этой категории пациентов. Данные зарубежных исследований оценивают распространенность суицидальных попыток у больных шизофренией и РШС в 10,68% [45] — 40,8% [43]. По данным двух российских исследований распространенность суицидальных попыток у больных шизофренией составляет от 29,4% у стационарных больных [14] до 67,5% у больных шизофренией мужского пола с суицидальными рисками (коморбидная наркологическая патология и депрессия) [39]. Данные первого исследования согласуются с мировыми результатами. Во второе исследование уже изначально были включены пациенты с суицидальными рисками (что, по-видимому, и обусловило высокий результат (67,5%) и, следовательно, его нельзя экстраполировать на общую популяцию больных шизофренией и РШС. Таким образом, количество проведенных исследований в российской популяции нельзя назвать

Таблица 3. Результаты изучения влияния гендерного фактора на суицидальное поведение пациентов с шизофренией
Table 3 Study results of gender impact on suicidal behavior of patients with schizophrenia

Автор, год/Author, year	Объект исследования/Object of study	Результат/Result
Вишневская О.А., Петрова Н.Н., 2014 [8]	Обследованы 95 больных параноидной шизофренией (67 женщин и 28 мужчин) в возрасте $44,9 \pm 1,2$ лет на этапе поддерживающей терапии. Обследованные больные параноидной шизофренией составили две группы сравнения: 54 больных, у которых в течение динамического двухлетнего наблюдения развилась депрессия (58,7%), и 41 больной, у которых ремиссия шизофрении протекала без депрессивных расстройств (41,3%)	Молодой возраст и женский пол предрасполагают к развитию депрессии в ремиссии шизофрении, и могут быть сопряжены с развитием суицидальных тенденций
Иванов О.В., Егоров А.Ю., 2010 [28]	Истории болезни 448 пациентов, состоящих на учете в психоневрологическом диспансере, совершивших суицидальную попытку в период 1990–2001 гг.	У больных шизофренией разница между мужчинами и женщинами была незначительной: 45,9 и 54,1% соответственно
Касимова Л.Н. и соавт., 2014 [14]	205 пациентов, проходивших стационарное лечение с диагнозом шизофрения (соответственно рубрике МКБ-10 F20). Из них: 119 (58,0%) мужчин и 86 (42,0%) женщин в возрасте от 16 до 74 лет (средний возраст $38,60 \pm 13,12$ лет)	Установлено, что у мужчин риск совершения суицида выше, чем у женщин. Это подтверждается низкими показателями по шкале RFL (меньше факторов защиты: полный счет RFL = $198,60 \pm 38,95$, $p = 0,008$) и большей интенсивностью суицидальных мыслей (по шкале SSI = $16,91 \pm 8,04$, $p = 0,005$)
Сырчина Т.Д. и соавт., 2014 [55]	40 пациентов с параноидной формой шизофрении (F20.0), из них 20 мужчин и 20 женщин. Средний возраст составил $24,7 \pm 3$ года. Продолжительность заболевания составляла от одного года до трех лет	Зависимости уровня суицидального риска от пола пациентов авторами не выявлено

достаточным как по количеству (два исследования), так и по объему включенных в них выборки пациентов.

Во многих зарубежных исследованиях оценивается риск совершения суицидов больными шизофренией в течение жизни. Ранее, до применения методов компьютерного моделирования, риск самоубийств у пациентов с шизофренией оценивался в 10% [48]. В более поздних исследованиях риск суицида в течение жизни у пациентов с шизофренией был пересмотрен и в настоящее время оценивается в 4–5% [49–51]. Н.М. Inskip и соавт. в метаанализе 29 исследований установили, что риск самоубийства в течение жизни при шизофрении составляет 4% [49]. В.А. Palmer и соавт. показали, что 4,9% пациентов с шизофренией совершат самоубийство в течение жизни [51]. Большинство данных, включенных в последний метаанализ, поступило из исследований, проведенных в европейских странах и США. Риск суицида неравномерен в течение жизни и наиболее высок на ранних стадиях заболевания [52] и при большей продолжительности нелеченного психоза [43].

Необходимо отметить, что риск самоубийства в течение жизни несоразмерен смертности от суицидов. В отличие от исследований в Российской Федерации, в зарубежных исследованиях проведено большое количество метаанализов и лонгитюдных исследований по изучению уровня смертности от самоубийств у пациентов с шизофренией и РШС. Смертность от самоубийств у пациентов с шизофренией по данным зарубежных авторов оценивается в 1,5–5,3% [41, 53, 54]. Y. Liang и соавт. на основании метаанализа 40 исследований получили данные, что смертность от самоубийств среди китайских пациентов с шизофренией составила 1,49% [41]. В. Moreno-Küstner и соавт., исследовав когорту пациентов с расстройствами шизофренического

спектра в Малаге (Испания), установили, что из 1418 пациентов с РШС умерли в течение периода наблюдения 275 чел. (19,4%). На долю самоубийств пришлось 13,09% смертности ($n = 36$). Доля умерших от самоубийств в указанной когорте составила 2,53% [53]. M.S. Rap и соавт., проведя лонгитюдное 21-летнее исследование смертности и самоубийств у лиц с шизофренией в сельской местности Китая, установили, что из 510 участников 196 умерли (38,4% смертности) в период с 1994 по 2015 г.; 13,8% смертей ($n = 27$) были вызваны самоубийствами. Таким образом, доля умерших от самоубийств в указанной когорте составила 5,29% [54].

Сравнить данные по уровню смертности от суицидов среди больных шизофренией и РШС по данным зарубежных источников и по данным, полученным в российской популяции, не представляется возможным ввиду отсутствия последних.

Эффекты пола и возраста

При изучении суицидального поведения у больных шизофренией выделяют факторы, в том числе социально-демографические (возраст и пол), влияющие на риск суицида.

Данные российских исследований

Результаты отечественных исследований относительно влияния гендерного фактора на суицидальное поведение больных шизофренией приведены в табл. 3.

Результаты российских исследований по влиянию гендерного фактора на суицидальное поведение пациентов с шизофренией немногочисленны и противоречивы. Нами не найдено исследований, анализирующих гендерный фактор как фактор риска завершённых суицидов у больных шизофренией и РШС в российской популяции.

Возраст больных может играть роль в суицидогенезе. Л.Н. Касимова и соавт. [14] при исследовании

разных возрастных групп пациентов с диагнозом шизофрении обнаружили, что суицидальный риск статистически значимо выше в молодом возрасте, чем в возрасте 60–69 лет. По данным С.И. Штанькова и соавт. [39], наиболее склонны к совершению суицида больные шизофренией в возрасте от 33 до 43 лет.

Данные зарубежных исследований

К факторам риска завершеного суицида у больных шизофренией многие исследователи относят мужской пол [9, 10, 50]. К. Ног и соавт. провели систематический обзор 51 исследования и в 16 из них нашли сведения о влиянии гендерного фактора на риск самоубийства у больных шизофренией. В двух исследованиях выявлен более высокий риск самоубийства у женщин в сравнении с мужчинами, в 11 показано, что у мужчин риск самоубийства выше. В одном исследовании отсутствовали выводы о принадлежности к мужскому полу как факторе, предрасполагающем к самоубийству. В двух исследованиях не было обнаружено различий в частоте самоубийств между полами [50].

В метаанализе К. Hawton и соавт. соотношение погибших мужчин и женщин указывается как 1,57:1 [10]. При анализе гендерных характеристик R.M. Cassidy и соавт., согласно метаанализу 96 исследований, установили устойчивую связь принадлежности к мужскому полу с самоубийством, в то время как при суицидальных попытках мужской пол может быть защитным фактором (т.е. женщины чаще совершают суицидальные попытки, а у мужчин чаще завершённый суицид) [9]. Однако, согласно данным М. Dong и соавт., распространённость суицидальных попыток у китайских пациентов с шизофренией в течение жизни была одинаковой среди мужчин (13%) и среди женщин (13,8%) [44]. Такие же результаты получили I. Koubaa и соавт. при обследовании госпитализированных марокканских пациентов с шизофренией [7].

Молодой возраст также признаётся многими зарубежными исследователями как фактор риска суицида у больных шизофренией [9, 50]. К. Ног и соавт. при проведении систематического обзора обнаружили, что в семи из исследований, включённых в обзор, молодой возраст пациентов выделен как предрасполагающий фактор риска увеличения числа самоубийств [50].

Таким образом, в качестве факторов риска среди прочих, как в зарубежных, так и в отечественных публикациях, указывается молодой возраст (хотя риск остаётся высоким на протяжении всей жизни). По данным многих зарубежных исследований, мужской пол связан с суицидом (хотя имеются исследования, заявляющие об отсутствии такой связи). Данные отечественных исследований в отношении пола как фактора риска завершённых суицидов нами не найдены, а как фактора риска суицидальных попыток — неоднозначны.

ОБСУЖДЕНИЕ

Авторы зарубежных и отечественных исследований сходятся во мнении, что пациенты, страдающие

шизофренией, относятся к группе повышенного риска по совершению суицида и суицидальных попыток.

Доля лиц с шизофренией и РШС среди суицидентов с психическими заболеваниями, совершивших завершённый суицид, по данным российских исследований (от 41 до 42,47%) выше результатов, полученных зарубежными авторами (от 8,2 до 46,3%). Доля умерших от самоубийства больных шизофренией в общей популяции, по данным единственного найденного российского исследования (4,7%) [19], сопоставима с соответствующими показателями в работах зарубежных учёных (от 3,04 до 9,7%). Очевидно, что, несмотря на тот факт, что немногочисленные исследования, проведённые в нашей стране, не противоречат выводам, полученным зарубежными авторами, количество проведённых в России исследований, размеры целевых выборок, безусловно, нельзя назвать достаточными для формирования обоснованных выводов о реальной доле больных шизофренией и РШС среди лиц, осуществивших завершённый суицид.

Данные зарубежных исследований оценивают распространённость суицидальных попыток у больных шизофренией и РШС в 10,68–40,8% в зависимости от контингента больных (госпитальные или амбулаторные пациенты). По данным одного российского исследования, распространённость суицидальных попыток у госпитализированных больных шизофренией мужского пола составляет 29,4%, у больных женского пола — 31,4% [14]. Несмотря на сопоставимость приведённых данных, отмечается существенный недостаток отечественных исследований по указанному вопросу.

Данные российских исследований по оценке доли лиц с шизофренией и РШС среди суицидентов с психическими заболеваниями, совершивших завершённый суицид (41–42,47%), значительно выше данных зарубежных исследований (14,1–46,3%). Количественная оценка риска самоубийства в течение жизни среди пациентов с шизофренией в зарубежных исследованиях составляет 4–5%, а в отечественных исследованиях не проводилась. Смертность от самоубийств у больных шизофренией, по данным зарубежных исследований, оценивается в 1,5–5,3%, в исследованиях на российской популяции данные нами не найдены.

По данным многих зарубежных исследований, мужской пол связан с суицидом (хотя есть исследования, не обнаружившие такой связи). Данные отечественных исследований в отношении пола как фактора риска завершённых суицидов нами не найдены, как фактора суицидальных попыток — противоречивы.

В качестве факторов риска среди прочих, как в зарубежных, так и в отечественных публикациях указывается молодой возраст (хотя риск остаётся высоким на протяжении всей жизни). Как правило, молодой возраст коррелирует с меньшей продолжительностью болезни и большей сохранностью больных, что влияет на осознание болезни и жизненных перспектив. Однако количество отечественных публикаций по этому вопросу, так же как и по проблеме гендерных различий

в суицидальном поведении больных шизофренией и РШС, нельзя назвать достаточным.

Несмотря на то что в современных отечественных исследованиях большое внимание уделяется изучению клинико-динамических и социальных аспектов суицидогенеза у больных шизофренией и РШС, в то же время практически отсутствуют долговременные комплексные исследования на крупных выборках пациентов, направленные на изучение распространенности суицидального поведения отдельно для шизофрении и РШС. Особенно острый дефицит исследований наблюдается в отношении работ, характеризующих завершённые суициды у больных шизофренией и РШС. Масштабные национальные исследования по обозначенной проблеме нами не найдены. Зарубежные исследования, по данной тематике, напротив, включают большое количество систематических обзоров, метаанализов, а также лонгитюдные исследования.

Несмотря на высокую значимость выявления лиц с суицидальным поведением, в настоящее время статистического инструментария, позволяющего регистрировать суицидальные попытки и завершённые суициды с учетом нозологии среди лиц с психическими расстройствами, нет. Форма № 36, утверждённая приказом Росстата от 25.07.2023 № 355 «Об утверждении формы федерального статистического наблюдения с указаниями по ее заполнению для организации Министерства здравоохранения Российской Федерации федерального статистического наблюдения в сфере охраны здоровья» [56] предусматривает сбор сведений о завершённых и незавершённых суицидах только в целом по диспансерной и консультативной группам наблюдения, без выделения нозологической принадлежности. В ряде регионов имеется опыт создания региональных суицидологических регистров [57], однако единый утверждённый методологический подход к созданию такого рода информационных баз данных отсутствует.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Уточнение данных по распространенности и клиническим особенностям суицидального поведения пациентов с шизофренией и РШС в российской популяции представляется особо актуальным на фоне результатов настоящего обзора. С учетом того, что пациенты с шизофренией и РШС подвержены высокому риску суицида, разработка мер первичной профилактики суицида у этой категории пациентов составляет важную задачу для практического здравоохранения. Решение этой задачи диктует необходимость проведения качественных фундаментальных исследований по обсуждаемой проблеме. Все приведенные в настоящем обзоре исследования решают задачи изучения факторов риска суицидального поведения у больных шизофренией в российской популяции. Однако количество и объем проведенных исследований, оценивающих суицидальные попытки

и завершённые суициды у пациентов с шизофренией и РШС, нельзя считать достаточными для понимания динамики показателей самоубийств в российской популяции. Знание распространенности суицидального поведения у больных шизофренией и РШС важно для последующих исследований по изучению факторов риска и клинических особенностей суицидального поведения у данной категории больных, а также для разработки и внедрения эффективных мер по снижению риска самоубийств.

На территории России проживают представители различных этнических групп. Представляется целесообразным проведение масштабных исследований по суицидальному поведению больных шизофренией и РШС как среди этнических русских, так и среди представителей других этносов, а также в различных географических регионах страны. Не менее важной следует признать оценку суицидального поведения на разных этапах заболевания — в дебюте, при длительно протекающем процессе, во время обострения, в период после выписки из стационара, в ремиссии заболевания. Результаты таких научных исследований важны и востребованы практическим здравоохранением, в первую очередь для организации мер и программ по снижению риска суицидов среди пациентов с шизофренией и РШС на региональном и национальном уровне.

Необходимо отметить, что, несмотря на практическое отсутствие научных исследований, посвященных вкладу завершённых суицидов в показатели смертности больных шизофренией в российской популяции, в практическом здравоохранении такая информация мониторируется на основании распоряжения заместителя министра здравоохранения РФ Т.В. Яковлевой от 12.02.2018 № 17-6/10/2-852 «О предоставлении ежеквартальных аналитических справок по вопросам мониторинга мероприятий по снижению смертности при психических расстройствах и расстройствах поведения». В рамках этого мониторинга предоставляются сведения о количестве снятых с диспансерного наблюдения больных шизофренией в связи со смертью, в том числе умерших от суицида. Факт сбора такой информации для дальнейшего анализа и принятия мер говорит о признании важности проблемы смертности при психических расстройствах и расстройствах поведения на государственном уровне.

Помимо проведения масштабных эпидемиологических исследований на больших целевых выборках, в настоящее время представляется актуальным формирование механизмов сбора информации о суицидальном поведении всех групп населения, в том числе лиц с психическими расстройствами, с помощью функционала единой государственной информационной системы здравоохранения в рамках планируемого закрытого цифрового контура «Психиатрия и наркология», что могло бы способствовать повышению качества профилактических мероприятий по превенции суицидов в связи с возможностью получения своевременной

информации лечащим врачом непосредственно на приеме.

Представленные в настоящем обзоре данные демонстрируют ряд ограничений в исследованиях суицидального поведения у пациентов с шизофренией, проведенных российскими авторами. Как правило, работы выполнены на малых и клинически неоднородных выборках, чаще всего в рамках рутинного обследования пациентов, поступивших в специализированные центры и стационары в связи с суицидальным поведением. Кроме того, все проанализированные в обзоре исследования проводились в одной больнице или регионе, и, следовательно, полученные результаты не обязательно отражают модели суицидального поведения у пациентов с шизофренией в российской популяции в целом. Указанные ограничения создают трудности экстраполяции полученных данных на всю совокупность российской популяции. К ограничениям в анализируемых работах отечественных авторов относятся также недостаточное исследование стадийности заболевания как фактора риска суицида (наибольшего в ремиссии, первом эпизоде и в период нелеченного расстройства). Сопоставление результатов затрудняет также отсутствие согласованной суицидологической терминологии.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. World Health Organization. Suicide worldwide in 2019: Global Health Estimates. 2021:1–7.
2. Амбрумова АГ. Психология самоубийств. *Социальная и клиническая психиатрия*. 1996;6(4):14–20. Ambrumova AG. Psychology of suicides. *Social and Clinical Psychiatry*. 1996;6(4):14–20. (In Russ.).
3. Yates K, Lång U, Cederlöf M, Boland F, Taylor P, Cannon M, McNicholas F, DeVyllder J, Kelleher I. Association of Psychotic Experiences With Subsequent Risk of Suicidal Ideation, Suicide Attempts, and Suicide Deaths: A Systematic Review and Meta-analysis of Longitudinal Population Studies. *JAMA Psychiatry*. 2019 Feb 1;76(2):180–189. doi: 10.1001/jama-psychiatry.2018.3514. PMID: 30484818; PMCID: PMC6439738.
4. Любов ЕБ, Шматова ЮЕ, Голланд ВБ, Зотов ПБ. Десятилетний эпидемиологический анализ суицидального поведения психиатрических пациентов России. *Суицидология*. 2019;10(1(34)):84–90. doi: 10.32878/suiciderus.19-10-01(34)-84-90 Ljubov EB, Shmatova JuE, Golland VB, Zotov PB. 10-year epidemiological analysis of suicidal behavior of psychiatric patients in Russia. *Suicidology*. 2019;10(1(34)):84–90. (In Russ.). doi: 10.32878/suiciderus.19-10-01(34)-84-90
5. Yeh HH, Westphal J, Hu Y, Peterson EL, Williams LK, Prabhakar D, Frank C, Autio K, Elsis F, Simon GE, Beck A, Lynch FL, Rossom RC, Lu CY, Owen-Smith AA, Waitzfelder BE, Ahmedani BK. Diagnosed Mental Health Conditions and Risk of Suicide Mortality. *Psychiatr Serv*. 2019 Sep 1;70(9):750–757. doi: 10.1176/appi.ps.201800346. Epub 2019 Jun 12. PMID: 31185853; PMCID: PMC6718299.
6. Bigdeli TB, Barr PB, Rajeevan N, Graham DP, Li Y, Meyers JL, Gorman BR, Peterson RE, Sayward F, Radhakrishnan K, Natarajan S, Nielsen DA, Wilkinson AV, Malhotra AK, Zhao H, Brophy M, Shi Y, O'Leary TJ, Gleason T, Przygodzki R, Pyarajan S, Muralidhar S, Gaziano JM, Huang GD, Concato J, Siever LJ, De Lisi LE, Kimbrel NA, Beckham JC, Swann AC, Kosten TR, Fannous AH; Cooperative Studies Program (CSP) #572; Aslan M, Harvey PD. Correlates of suicidal behaviors and genetic risk among United States veterans with schizophrenia or bipolar I disorder. *Mol Psychiatry*. 2024 Mar 15. doi: 10.1038/s41380-024-02472-1. Epub ahead of print. PMID: 38491344.
7. Koubaa I, Aden MO, Barrimi M. Prevalence and factors associated with suicide attempts among Moroccan patients with schizophrenia: cross-sectional study. *Ann Med Surg (Lond)*. 2023 May 3;85(6):2528–2533. doi: 10.1097/MS9.0000000000000771. PMID: 37363523; PMCID: PMC10289528.
8. Вишневская ОА, Петрова НН. Суицидальное поведение больных в ремиссии шизофрении. *Суицидология*. 2014;(1(14)):35–41. Vishnevskaja OA, Petrova NN. Suicidal behavior in remission of schizophrenia *Suicidology*. 2014;(1(14)):35–41. (In Russ.).
9. Cassidy RM, Yang F, Kapczinski F, Passos IC. Risk Factors for Suicidality in Patients with Schizophrenia: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression of 96 Studies. *Schizophr Bull*. 2018 Jun 6;44(4):787–797. doi: 10.1093/schbul/sbx131. PMID: 29036388; PMCID: PMC6007264.
10. Hawton K, Sutton L, Haw C, Sinclair J, Deeks JJ. Schizophrenia and suicide: systematic review of risk factors. *Br J Psychiatry*. 2005 Jul;187:9–20. doi: 10.1192/bjp.187.1.9. PMID: 15994566.
11. Климова ИЮ, Овчинников АА, Карпушкин АМ. Выявление уровня депрессивного состояния и оценка риска суицидального поведения у больных шизофренией с коморбидной каннабиноидной зависимостью, сформировавшейся до манифестации шизофрении. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2019;4(105):67–73. Klimova IJu, Ovchinnikov AA, Karpushkin AM. Identification of the level of depressive state and evaluation of risk for suicidal behavior in patients with schizophrenia with comorbid cannabinoid dependence, having formed before the manifestation of schizophrenia. *Siberian herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2019;4(105):67–73. (In Russ.).
12. Mulligan LD, Varese F, Harris K, Haddock G. Alcohol use and suicide-related outcomes in people with a diagnosis of schizophrenia: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*. 2024 Jan;54(1):1–12. doi: 10.1017/S0033291723002738. Epub 2023 Oct 11. PMID: 37818642.

13. Baldini V, Stefano RD, Rindi LV, Ahmed AO, Koola MM, Solmi M, Papola D, De Ronchi D, Barbui C, Ostuzzi G. Association between adverse childhood experiences and suicidal behavior in schizophrenia spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2023 Nov;329:115488. doi: 10.1016/j.psychres.2023.115488. Epub 2023 Sep 18. PMID: 37769371.
14. Касимова ЛН, Втюрина МВ, Святогор МВ. Оценка факторов суицидального риска у больных шизофренией. *Социальная и клиническая психиатрия.* 2014;24(21):10–13.
Kasimova LN, Vtjurina MV, Svjatogor MV. Evaluation of suicidal risk factors in schizophrenic patients. *Social and Clinical Psychiatry.* 2014;24(21):10–13. (In Russ.).
15. Hettige NC, Bani-Fatemi A, Kennedy JL, De Luca V. Assessing the risk for suicide in schizophrenia according to migration, ethnicity and geographical ancestry. *BMC Psychiatry.* 2017 Feb 9;17(1):63. doi: 10.1186/s12888-016-1180-3. PMID: 28183281; PMCID: PMC5301397.
16. Solmi M, Croatto G, Fornaro M, Schneider LK, Rohani-Montez SC, Fairley L, Smith N, Bitter I, Gormwood P, Taipale H, Tiihonen J, Cortese S, Dragioti E, Rietz ED, Nielsen RE, Firth J, Fusar-Poli P, Hartman C, Holt RIG, Høye A, Koyanagi A, Larsson H, Lehto K, Lindgren P, Manchia M, Nordentoft M, Skonieczna-Żydecka K, Stubbs B, Vancampfort D, Boyer L, De Prisco M, Vieta E, Correll CU; ECNP Physical And mental Health Thematic Working Group (PAN-Health). Regional differences in mortality risk and in attenuating or aggravating factors in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2024 Mar;80:55–69. doi: 10.1016/j.euroneuro.2023.12.010. Epub 2024 Feb 17. PMID: 38368796.
17. Ongerl L, Theuri C, Nyawira M, Penninx BWJH, Tjebkink JK, Kariuki SM, Newton CRJC. Risk of suicidality in mental and neurological disorders in low and middle-income countries: A systematic review and meta-analysis. *Compr Psychiatry.* 2023 May;123:152382. doi: 10.1016/j.comppsy.2023.152382. Epub 2023 Mar 3. PMID: 36905857.
18. Гажа АК, Баранов АВ. Организация суицидологической помощи населению Тамбовской области. *Суицидология.* 2016;7(3(24)):63–67.
Gazha AK, Baranov AV. The organization of the prevention of suicidal behavior in the population of the Tambov region. *Suicidology.* 2016;7(3(24)):63–67. (In Russ.).
19. Ворсина ОП. Анализ самоубийств психически больных лиц в Иркутске (2005–2007 гг.). *Сибирский вестник психиатрии и наркологии.* 2009;56(5):44–47.
Vorsina OP. The analyses of suicide in Irkutsk (2005–2007). *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry.* 2009;56(5):44–47. (In Russ.).
20. Кравченко ИВ. Суицидальные отравления психотропными препаратами. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2008;(4):51–53.
Kravchenko IV. Suicide poisonings with psychotropic drugs. *Pacific Medical Journal.* 2008;(4):51–53. (In Russ.).
21. Касимова ЛН, Втюрина МВ, Святогор МВ. Показатели попыток самоотравления по данным токсикологического центра Нижнего Новгорода за период с 2006 по 2010 год. *Медицинский Альманах.* 2013;(1(25)):176–179.
Kasimova LN, Vtjurina MV, Svjatogor MV. Pokazateli popytok samoottravlenija po dannym toksikologicheskogo centra Nizhnego Novgoroda za period s 2006 po 2010 god. *Medicinskij Al'manah.* 2013;(1(25)):176–179. (In Russ.).
22. Кещян КЛ, Милехина АВ. Взаимосвязь между психической патологией и тяжестью повреждений у пациентов с повторными аутоагрессивными действиями. *Российский психиатрический журнал.* 2013;(5):49–53.
Keshhjan KL, Milehina AV. The relationship between mental pathology and the severity of the damage in patients with repeated autoaggressive actions. *Russian Journal of Psychiatry.* 2013;(5):49–53. (In Russ.).
23. Пашковский ВЭ, Добровольская АЕ, Софронов АГ, Прокопович ГА. Клинические особенности и оценка уровня тяжести суицида у лиц, совершивших суицидальные попытки отравления. *Суицидология.* 2015;18(1):32–41.
Pashkovskij VJe, Dobrovol'skaja AE, Sofronov AG, Prokopovich GA. Clinical features and assessment of suicide severity among persons having attempted suicide through poisoning. *Suicidology.* 2015;18(1):32–41. (In Russ.).
24. Зотов ПБ, Родяшин ЕВ, Приленский АБ, Хохлов МС, Юшкова ОВ, Коровин КВ. Преднамеренные отравления с суицидальной целью: характеристика контингента отделения токсикологии. *Суицидология.* 2017;8(4(29)):98–106.
Zotov PB, Rodjashin EV, Prilenskij AB, Hohlov MS, Juschkova OV, Korovin KV. Intentional poisoning with suicide intention: characteristics of the toxicology department contingent *Suicidology.* 2017;8(4(29)):98–106. (In Russ.).
25. Дикая ТИ, Ильяшенко КК, Суходолова ГН, Зубарева ОВ, Поцхверия ММ. Клинико-психопатологические особенности психических расстройств у больных с отравлением гипотензивными и антиаритмическими препаратами в результате суицидальных действий. *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь».* 2023;12(4):607–613. doi: 10.23934/2223-9022-2023-12-4-607-613
Dikaya TI, Ilyashenko KK, Sukhodolova GN, Zubareva OV, Potskhveriya MM. Clinical and Psychopathological Features of Mental Disorders in Patients with Poisoning by Hypotensive and Antiarrhythmic Drugs as a Result of Suicidal Acts. *Russian Sklifosovsky*

- Journal "Emergency Medical Care". 2023;12(4):607–613. (In Russ.). doi: 10.23934/2223-9022-2023-12-4-607-613*
26. Васильев ВВ. Социально-демографические и клинические особенности женщин, с психическими расстройствами и суицидальным поведением. *Российский психиатрический журнал*. 2009;(6):39–45.
Vasilyev VV. Sociodemographic and clinical profile of women with psychic disorders and suicidal behaviour. *The Russian Journal of Psychiatry = Rossiyskiy psikhiatricheskiy zhurnal*. 2009;(6):39–45. (In Russ.).
 27. Ваулин СВ, Алексеева МВ. Дифференцированный подход к диагностике и терапии суицидального поведения. *Вестник новых медицинских технологий*. 2009; XVI(2):57–60.
Vaulin SV, Alekseeva MV. Differential approach to diagnosis and therapy of suicidal behavior. *Journal of new medical technologies*. eEdition. 2009; XVI(2):57–60. (In Russ.).
 28. Иванов ОВ, Егоров АЮ. Клинико-статистический анализ суицидов в популяции психически больных (по данным ПНД). *Психическое здоровье*. 2010;(1):14–18.
Ivanov OV, Egorov AJu. Clinical and statistical analysis of suicides in mental patient population (according to the data of an outpatient service). *Mental health*. 2010;(1):14–18. (In Russ.).
 29. Панченко ЕА. Клиническая характеристика лиц, совершивших суицидальную попытку (на материале психиатрического стационара). *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2010;58(1):15–18.
Panchenko EA. Clinical characteristics of the people committing suicide (based on the mental health in-patient clinic data). *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2010;58(1):15–18. (In Russ.).
 30. Рутковская НС, Шамрей ВК, Курасов ЕС, Колчев АИ, Нечипоренко ВВ. Особенности раннего постсуицидального периода у лиц с психическими расстройствами после повторных суицидальных попыток. *Психиатрия, психотерапия и клиническая психология*. 2020;11(2):248–256.
Rutkovskaja NS, Shamrej VK, Kurasov ES, Kolchev AI, Nechiporenko VV. Features of the Early Post-Suicidal Period in Persons with Mental Disorders after Repeated Suicidal Attempts. *Psychiatry, psychotherapy and clinical psychology*. 2020;11(2):248–256. (In Russ.).
 31. Arsenaault-Lapierre G, Kim C, Turecki G. Psychiatric diagnoses in 3275 suicides: a meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2004 Nov 4;4:37. doi: 10.1186/1471-244X-4-37. PMID: 15527502; PMCID: PMC534107.
 32. Favril L, Yu R, Uyar A, Sharpe M, Fazel S. Risk factors for suicide in adults: systematic review and meta-analysis of psychological autopsy studies. *Evid Based Ment Health*. 2022 Nov;25(4):148–155. doi: 10.1136/ebmental-2022-300549. Epub 2022 Sep 26. PMID: 36162975; PMCID: PMC9685708.
 33. Lyu J, Zhang J. Characteristics of schizophrenia suicides compared with suicides by other diagnosed psychiatric disorders and those without a psychiatric disorder. *Schizophr Res*. 2014 May;155(1–3):59–65. doi: 10.1016/j.schres.2014.02.018. Epub 2014 Mar 20. PMID: 24657011; PMCID: PMC4003875.
 34. Kim H, Kim Y, Lee G, Choi JH, Yook V, Shin MH, Jeon HJ. Predictive Factors Associated with Methods of Suicide: The Korean National Investigations of Suicide Victims (The KNIGHTS Study). *Front Psychiatry*. 2021 May12;12:651327. doi: 10.3389/fpsy.2021.651327. PMID: 34054610; PMCID: PMC8149594.
 35. Na EJ, Lee H, Myung W, Fava M, Mischoulon D, Paik JW, Hong JP, Choi KW, Kim H, Jeon HJ. Risks of Completed Suicide of Community Individuals with ICD-10 Disorders Across Age Groups: A Nationwide Population-Based Nested Case-Control Study in South Korea. *Psychiatry Investig*. 2019 Apr;16(4):314–324. doi: 10.30773/pi.2019.02.19. Epub 2019 Apr 24. PMID: 31042694; PMCID: PMC6504769.
 36. McMorrow C, Nerney D, Cullen N, Kieley J, VanLaar A, Davoren M, Conlon L, Brodie C, McDonald C, Hallahan B. Psychiatric and psychosocial characteristics of suicide completers: A 13-year comprehensive evaluation of psychiatric case records and postmortem findings. *Eur Psychiatry*. 2022 Jan 24;65(1):e14. doi: 10.1192/j.eurpsy.2021.2264. PMID: 35067234; PMCID: PMC8853853.
 37. Thong JY, Su AH, Chan YH, Chia BH. Suicide in psychiatric patients: case-control study in Singapore. *Aust N Z J Psychiatry*. 2008 Jun;42(6):509–519. doi: 10.1080/00048670802050553. PMID: 18465378.
 38. Положий БС, Руженкова ВВ. Стигматизация и самостигматизация больных шизофренией и шизоаффективным расстройством с суицидальным поведением. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. 2015;201(4):49–56.
Polozhij BS, Ruzhenkova VV. Stigmatizacija i samostigmatizacija bol'nyh shizofreniej i shizoafektivnym rasstrojstvom s suicidal'nym povedeniem. *Belgorod state university scientific bulletin. Medicine. Pharmacy*. 2015;201(4):49–56. (In Russ.).
 39. Штаньков СИ, Заложных ЕВ, Пулавская КС. Исследование суицидальных рисков у больных шизофренией. *Центральный научный вестник*. 2017;3(1):10–12.
Shtan'kov SI, Zalozhnyh EV, Pulavskaja KS. The study of suicidal risks in patients with schizophrenia. *Central Science Bulletin*. 2017;3(1):10–12. (In Russ.).
 40. Lu L, Dong M, Zhang L, Zhu XM, Ungvari GS, Ng CH, Wang G, Xiang YT. Prevalence of suicide attempts in individuals with schizophrenia: a meta-analysis of observational studies. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2019 Jun 7;29:e39. doi: 10.1017/S2045796019000313. PMID: 31172899; PMCID: PMC8061230.

41. Liang Y, Wu M, Zou Y, Wan X, Liu Y, Liu X. Prevalence of suicide ideation, self-harm, and suicide among Chinese patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Front Public Health*. 2023 May 2;11:1097098. doi: 10.3389/fpubh.2023.1097098. PMID: 37200989; PMCID: PMC10186199.
42. Fuller-Thomson E, Hollister B. Schizophrenia and Suicide Attempts: Findings from a Representative Community-Based Canadian Sample. *Schizophr Res Treatment*. 2016;2016:3165243. doi: 10.1155/2016/3165243. Epub 2016 Feb 10. PMID: 26977319; PMCID: PMC4764754.
43. Aydın M, İlhan BC, Tekdemir R, Çokunlu Y, Erbasan V, Altınbaş K. Suicide attempts and related factors in schizophrenia patients. *Saudi Med J*. 2019 May;40(5):475–482. doi: 10.15537/smj.2019.5.24153. PMID: 31056625; PMCID: PMC6535170.
44. Dong M, Wang SB, Wang F, Zhang L, Ungvari GS, Ng CH, Meng X, Yuan Z, Wang G, Xiang YT. Suicide-related behaviours in schizophrenia in China: a comprehensive meta-analysis. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2019 Jun;28(3):290–299. doi: 10.1017/S2045796017000476. Epub 2017 Sep 25. PMID: 28944747; PMCID: PMC6998905.
45. Dai Q, Wang D, Wang J, Xu H, Andriescue EC, Wu HE, Xiu M, Chen D, Zhang X. Suicide attempts in Chinese Han patients with schizophrenia: cognitive, demographic, and clinical variables. *Braz J Psychiatry*. 2021 Feb 1;43(1):29–34. doi: 10.1590/1516-4446-2020-0900. PMID: 32401875; PMCID: PMC7861187.
46. Bhatia T, Thomas P, Semwal P, Thelma BK, Nimgaonkar VL, Deshpande SN. Differing correlates for suicide attempts among patients with schizophrenia or schizoaffective disorder in India and USA. *Schizophr Res*. 2006 Sep;86(1-3):208–214. doi: 10.1016/j.schres.2006.04.015. Epub 2006 Jun 15. PMID: 16781121; PMCID: PMC5487368.
47. Shibre T, Hanlon C, Medhin G, Alem A, Kebede D, Teferra S, Kullgren G, Jacobsson L, Fekadu A. Suicide and suicide attempts in people with severe mental disorders in Butajira, Ethiopia: 10 year follow-up of a population-based cohort. *BMC Psychiatry*. 2014 May 23;14:150. doi: 10.1186/1471-244X-14-150. PMID: 24886518; PMCID: PMC4052808.
48. Miles CP. Conditions predisposing to suicide: a review. *J Nerv Ment Dis*. 1977 Apr;164(4):231–246. doi: 10.1097/00005053-197704000-00002. PMID: 321725.
49. Inskip HM, Harris EC, Barraclough B. Lifetime risk of suicide for affective disorder, alcoholism and schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 1998 Jan;172:35–37. doi: 10.1192/bjp.172.1.35. PMID: 9534829.
50. Hor K, Taylor M. Suicide and schizophrenia: a systematic review of rates and risk factors. *J Psychopharmacol*. 2010 Nov;24(4 Suppl):81–90. doi: 10.1177/1359786810385490. PMID: 20923923; PMCID: PMC2951591.
51. Palmer BA, Pankratz VS, Bostwick JM. The lifetime risk of suicide in schizophrenia: a reexamination. *Arch Gen Psychiatry*. 2005 Mar;62(3):247–253. doi: 10.1001/archpsyc.62.3.247. PMID: 15753237.
52. Osby U, Correia N, Brandt L, Ekblom A, Sparén P. Mortality and causes of death in schizophrenia in Stockholm county, Sweden. *Schizophr Res*. 2000 Sep 29;45(1-2):21–28. doi: 10.1016/S0920-9964(99)00191-7. PMID: 10978869.
53. Moreno-Küstner B, Guzman-Parra J, Pardo Y, Sanchidrián Y, Díaz-Ruiz S, Mayoral-Cleries F. Excess mortality in patients with schizophrenia spectrum disorders in Malaga (Spain): A cohort study. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2021 Feb 4;30:e11. doi: 10.1017/S2045796020001146. PMID: 33536113; PMCID: PMC8057505.
54. Ran MS, Xiao Y, Fazel S, Lee Y, Luo W, Hu SH, Yang X, Liu B, Brink M, Chan SKW, Chen EY, Chan CL. Mortality and suicide in schizophrenia: 21-year follow-up in rural China. *BJPsych Open*. 2020 Oct 15;6(6):e121. doi: 10.1192/bjo.2020.106. PMID: 33054894; PMCID: PMC7576648.
55. Сырчина ТД, Старичков ДА, Жданок ДН. Выявление суицидального риска у больных шизофренией на ранних этапах заболевания. *Медицина и образование в Сибири*. 2014;(3):73–79. Syrchina TD, Starichkov DA, Zhdanok DN. Identification of suicidal risk at patients with schizophrenia at early stages of the disease. *Journal of Siberian Medical Sciences* 2014;(3):73–79. (In Russ.).
56. Приказ Росстата от 25.07.2023 № 355 «Об утверждении формы федерального статистического наблюдения с указаниями по ее заполнению для организации Министерством здравоохранения Российской Федерации федерального статистического наблюдения в сфере охраны здоровья». Prikaz Rosstata ot 25.07.2023 № 355 “Ob utverzhdenii formy federal’nogo statisticheskogo nabljudeniya s ukazanijami po ee zapolneniju dlja organizacii Ministerstvom zdravooohranenija Rossijskoj Federacii federal’nogo statisticheskogo nabljudeniya v sfere ohrany zdorov’ja”. (In Russ.).
57. Зотов ПБ, Родяшин ЕВ, Петров ИМ, Жмуров ВА, Шнейдер ВЭ, Безносов ЕВ, Севастьянов АА. Регистрация и учет суицидального поведения. *Суицидология*. 2018;9(2(31)):104–111. Zotov PB, Rodjashin EV, Petrov IM, Zhmurov VA, Shneider VJe, Beznosov EV, Sevast’janov AA. Registration and account of suicidal behavior. *Suicidology*. 2018;9(2(31)):104–111. (In Russ.).

Сведения об авторах

Ольга Николаевна Патрикеева, кандидат медицинских наук, заведующий организационно-методическим консультативным отделом, врач-психиатр, ГБУЗ «Государственная Новосибирская клиническая психиатрическая больница № 3», ассистент, кафедра психиатрии, наркологии, психотерапии и клинической психологии, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия, SPIN-код: 9648-3070, <https://orcid.org/0009-0008-6659-4143>

oli74@mail.ru

Яна Валерьевна Мохначева, главный врач, ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская клиническая психиатрическая больница № 3», Новосибирск, Россия, <https://orcid.org/0009-0005-8246-9850>

yana.mokhnacheva@mail.ru

Александр Олегович Кибитов, доктор медицинских наук, руководитель отделения, отделение геномики психических расстройств, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.М. Бехтерева» Минздрава России, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической фармакологии аддитивных состояний, Институт фармакологии им. А.В. Вальдмана, ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, SPIN-код: 341470; Researcher ID: 5872-2016; <https://orcid.org/0000-0002-8771-625X>

druggen@mail.ru

Information about the authors

Olga N. Patrikeeva, Cand. Sci. (Med.), Psychiatrist, Head of department, Organizational and methodological Advisory Department, SBHI "State Novosibirsk Clinical Psychiatric Hospital № 3"; Assistant professor, Department of Psychiatry, Narcology, Psychotherapy and Clinical Psychology, FSBEI HE "Novosibirsk State Medical University" of the Ministry of Health of Russia, Novosibirsk, Russia, <https://orcid.org/0009-0008-6659-4143>

oli74@mail.ru

Yana V. Mokhnacheva, Chief physician, SBHI "State Novosibirsk Clinical Psychiatric Hospital № 3", Novosibirsk, Russia, <https://orcid.org/0009-0005-8246-9850>

yana.mokhnacheva@mail.ru

Alexander O. Kibitov, Dr. Sci. (Med.), Head of Department, Mental Disorders Genomic Department, FSBI "V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology" of the Russian Federation Ministry of Health; Leading researcher, Laboratory of addictive states clinical pharmacology, A.V. Valdman Pharmacology Institute, Pavlov University, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8771-625X>

druggen@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

Дата поступления 01.08.2024
Received 01.08.2024

Дата рецензирования 04.09.2024
Revised 04.09.2024

Дата принятия к публикации 24.09.2024
Accepted for publication 24.09.2024

Творческий путь и научное наследие профессора Г.Я. Авруцкого — к 100-летию со дня рождения *

Сергей Николаевич Мосолов^{1,2}

¹ Московский научно-исследовательский институт психиатрии — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, Россия

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Creative path and scientific heritage of professor G.Ya. Avrutsky — to the centenary of his birthday

Sergey N. Mosolov^{1,2}

¹ Moscow Research Institute of Psychiatry — Branch of V. Serbsky National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology, Moscow, Russia

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Г.Я. Авруцкий стоял у истоков формирования фармакотерапии психических заболеваний в России. С его именем связаны не только достижения современной отечественной клинической психофармакологии и оформление этой дисциплины в самостоятельное научное направление, но и воспитание нескольких поколений талантливых учеников, создание целой школы с собственными исследовательскими подходами, методами и традициями. Практически все идеи ученого оказались востребованными психиатрами, неврологами, интернистами и получили дальнейшее развитие в трудах его последователей.

Яркий след, оставленный Г.Я. Авруцким в жизни и науке, во многом определяется его сильной личностью, особым обаянием, неиссякаемым жизненным оптимизмом и талантом, но прежде всего это обусловлено глубокой и многогранной деятельностью этого большого ученого, чуткого врача и выдающегося исследователя-клинициста.

Начало большого творческого пути Г.Я. Авруцкого пришлось на тяжелые годы Великой Отечественной войны. Уже на 3-м курсе Военно-медицинской академии (Ленинград) он проявил интерес к психиатрии и работал на кафедре, которой тогда руководил В.П. Осипов. С 1948 г. после окончания академии с золотой медалью Григорий Яковлевич в течение пяти лет работал психиатром в системе МВД.

Клиническое и научное мировоззрение Г.Я. Авруцкого сформировалось в Центральном научно-исследовательском институте психиатрии Министерства

здравоохранения Российской Федерации. Он прошел путь от клинического ординатора (1953 г.) до руководителя созданного им в 1962 г. первого в стране отдела клинической психофармакологии.

Уже в своих ранних работах Г.Я. Авруцкий уделял большое внимание вопросам терапии психозов, в том числе лечению сном, электросудорожной и инсулинокоматозной терапии. Его кандидатская диссертация была посвящена клинике ремиссий у больных шизофренией после инсулинокоматозной терапии. Интерес к вопросам лечения психических заболеваний уже на ранних этапах деятельности не был случайным. Во все периоды своего существования Центральный научно-исследовательский институт психиатрии занимал ведущее положение в разработке и внедрении в практику всех новых методов лечения. Так, впервые в нашей стране здесь были изучены инсулинокоматозная и электросудорожная терапия (ЭСТ), лечение сном в разных модификациях.

Непосредственными учителями Г.Я. Авруцкого были представители терапевтического направления в психиатрии: М.Я. Серейский, С.Г. Жислин, Д.Е. Мелехов, Д.Д. Федотов, И.Г. Равкин и др. Руководителем его кандидатской диссертации, защищенной в 1957 г., был М.Я. Серейский, консультантами по докторской диссертации — С.Г. Жислин и Д.Д. Федотов. Именно под их влиянием Григорий Яковлевич сформировался как клиницист и исследователь лечебных вопросов психиатрии, в том числе вопросов терапевтического прогноза.

Решающим событием, окончательно определившим круг научных интересов Григория Яковлевича, явилась его командировка в 1961 г. в качестве стипендиата ВОЗ в Англию и потом во Францию, где в знаменитой

* В кн.: Г.Я. Авруцкий. Избранные труды, лекции, воспоминания современников / ред.-сост. С.Н. Мосолов, Е.Г. Костюкова. М.: ООО «Центр полиграфических услуг «Радуга», 2024:8–23. ISBN 978-5-907732-02-5.

клинике Святой Анны под прямым руководством Делея и Деникера он твердо усвоил азы только зарождавшейся науки — клинической психофармакологии. Г.Я. Авруцкий рассказывал, как он, нарушив официально утвержденный план командировки, буквально «сбежал» из госпиталя Модсли (Modslly) в Лондоне в Париж, предчувствуя, что именно там происходит вторая после Ф. Пинеля революция в психиатрии.

После возвращения на родину Г.Я. Авруцкий основал отечественную школу клинической психофармакологии. В апреле 1962 г. ему вместе с директором института профессором Д.Д. Федотовым на самом высоком правительственном уровне удалось отстоять идею развития этого направления и организовать первый в СССР отдел психофармакологии, ориентированный на разработку и клиническое изучение лекарственных методов лечения психических заболеваний.

Основным направлением исследований руководимого им отдела стало изучение клинических закономерностей действия психотропных средств. Проводимые Г.Я. Авруцким исследования, отражая этапы развития психофармакологии в других странах, в то же время основывались на традиционном в России клиническом направлении, заключающемся в изучении действия психотропных средств на синдромологическом уровне и с учетом закономерностей клиники отдельных психических заболеваний, их форм, вариантов, типов течения и т.д.

В 60-е гг. XX в. основное внимание уделялось исследованию отдельных препаратов, которые в то время выходили на рынок почти ежемесячно, сравнительному изучению индивидуальных спектров их психотропной активности и на этой основе отбору наиболее эффективных психотропных средств, внедрению их в практику нашей страны. В итоге появилась возможность отойти от использовавшегося на заре психофармакологической эры при выборе препарата метода «проб и ошибок», сформулировать клинически обоснованные показания к назначению психотропных средств и разработать наиболее рациональные методики их применения.

Григорий Яковлевич и его сотрудники большое внимание уделяли и отрицательным сторонам нового метода терапии. Были подробно изучены и описаны нежелательные явления и осложнения лечения теми или иными препаратами, не только соматоневрологические, но и психиатрические противопоказания к их использованию.

В эти годы в уникальном отделе психофармакотерапии, возглавляемом проф. Г.Я. Авруцким и являвшимся основной клинической базой Фармакологического комитета Министерства здравоохранения СССР, было проведено клиническое изучение практически всех психофармакологических средств, синтезированных в разных странах, и разработаны методики лечения применительно к особенностям отечественной психиатрии. Из бесчисленного множества зарубежных препаратов были отобраны наиболее эффективные.

Без преувеличения можно утверждать, что большинство психотропных средств, используемых в настоящее время, и методики их применения в нашей стране изучены и апробированы Г.Я. Авруцким. Фактически была разработана новая оригинальная система клинических испытаний психофармакологических средств, в том числе созданы первые психометрические шкалы для квантифицированной регистрации симптоматики, которыми психиатры пользуются до сих пор. Все научные достижения активно и быстро внедрялись в практику путем регулярного проведения циклов усовершенствования, семинаров, курсов лекций как в институте, так и в различных регионах России, а также в бывших союзных республиках. Следствием этого явилось широкое распространение идей Григория Яковлевича и разработанных им принципов психофармакотерапии по всем регионам нашей страны и формирование в них пула последователей его клинико-терапевтического подхода.

Одновременно с этой большой практической и методической работой Г.Я. Авруцкий занялся теоретическим обобщением и анализом клинических закономерностей действия психофармакологических препаратов. Была создана применяемая у нас до сих пор систематика психотропных средств, сформулировано понятие спектра психотропной, нейротропной и соматотропной активности препарата, разработаны положения о глобальном (общем) и элективном (избирательном) действии, даны индивидуальные сравнительные спектры психотропной активности различных препаратов, проведен тщательный анализ терапевтической динамики отдельных психопатологических синдромов под влиянием разных психотропных средств и предложен так называемый фармакотерапевтический метод исследования, позволяющий тщательно изучить структуру синдрома и более тонко проводить диагностику состояния.

Еще одним важным направлением научной деятельности отдела психофармакотерапии в тот период был поиск путей обоснованного синтеза оригинальных отечественных психофармакологических средств, проводившийся совместно с ведущими фармакологическими учреждениями страны — Институтом фармакологии АМН и Всесоюзным научно-исследовательским химико-фармацевтическим институтом (вместе с академиками В.В. Закусовым и М.Д. Машковским в рамках Психофармакологического центра, созданного в 1966 г. на базе Московского научно-исследовательского института психиатрии Министерства здравоохранения РФ). В итоге общими усилиями были синтезированы, отобраны, клинически изучены и внедрены в практику такие отечественные препараты, как карбидин, фторацизин, азафен, сиднокарб, пиразидол, феназепам, часть из которых широко применялись не только в нашей стране, но и за рубежом. За эту работу Г.Я. Авруцкий и его коллеги были удостоены Государственной премии СССР.

В начале 70-х гг. XX в. Г.Я. Авруцкий сформулировал и обосновал положение о системе терапии как форме преодоления прагматического подхода к лечению.

В основу этой системы им были положены следующие принципы: клиническая обоснованность на всем протяжении лечения; динамичность терапии (связь с изменениями клинической картины заболеваний в ходе терапевтического воздействия) и ее комплексность (использование вместе с другими методами биологического воздействия и с психотерапевтическими и социореабилитационными мероприятиями); максимальная индивидуализация и преемственность терапии, т.е. последовательное соблюдение в амбулаторных условиях подобранной в стационаре тактики.

В 70-е гг. XX в., с одной стороны, сократилось число синтезируемых психотропных препаратов, а с другой — фармакотерапия психозов приобрела широкое распространение и стала массовым явлением. Специальный анализ показал, что при длительном и повторном назначении отдельных препаратов и ранее рекомендованных методик их применения, происходит не только снижение в эффективности терапии, но и видоизменение как клинической картины, так и течения психозов в целом. На этом основании Г.Я. Авруцкий предложил гипотезу о лекарственном патоморфозе и начал изучение закономерности течения психозов (прежде всего шизофрении) в условиях длительного воздействия фармакогенного фактора, что явилось логическим продолжением ранее проведенных им исследований.

Итогом этой работы было положение об общем и элективном антипсихотическом влиянии психотропных средств на клиническую картину психического заболевания, вследствие которого наступает растянутое во времени неравномерное обратное развитие синдромов. Тщательное динамическое клинико-психопатологическое исследование позволило выявить и описать ряд новых психопатологических феноменов, ранее не упоминавшихся в литературе, обосновать возможность и закономерности формирования в условиях длительной психофармакотерапии новых психопатологических синдромов.

В то же время было подчеркнуто, что изменения, происходящие под влиянием фармакогенного фактора на уровне симптомов, а затем синдромов, ведут к типичным изменениям также и в течении заболевания. Так, например, была показана трансформация бредового синдрома в своеобразные состояния, протекающие с критикой и тем самым становящиеся сходными с обсессивно-фобическими проявлениями («шизообсессивный» переходный синдром). Это, как правило, сопровождается переходом от приступообразного или непрерывно-прогредиентного течения, характерного для параноидной формы шизофрении, к малопрогредиентному или вялому течению психоза. Данную закономерность Григорий Яковлевич подчеркивал в лекциях в характерной для него живой, образной форме: «Вот сейчас я вам задам загадку. Больной сам приходит к врачу и заявляет, что его опять стали преследовать, и просит выписать таблетки или положить в больницу. Что это? Бред? Но ведь бред — это ложное умозаключение без критики, а тут — критика. Что же это — бред

с критикой или это какой-то новый переходный синдром более легкого, небредового регистра?».

Мастерское применение метода психофармакологического анализа и тонкий клиницизм позволили Г.Я. Авруцкому по-иному подойти к рассмотрению таких фундаментальных проблем психиатрии, как структура шизофренического дефекта и границы понятия «дефект», «полиморфизм», «прогредиентность», «регредиентность», «типология течения процесса» и др. Эти феномены, носящие характер не только типичного, но и массового явления, были положены в основу концепции фармакогенного (лекарственного) патоморфоза как одного из основных вариантов современного патоморфоза психозов. При этом наиболее общей закономерностью Григорий Яковлевич считал утрату доминирующего положения грубых психопатологических расстройств и замену их симптоматикой, характерной для более «легких» регистров поражения психической деятельности, т.е. преобладание в картине заболевания аффективных, невротоподобных или психопатоподобных расстройств и переход к фазному или малопрогредиентному течению психоза.

Приходится удивляться прозорливости Григория Яковлевича, который последовательно отстаивал первичную связь патоморфоза наиболее тяжелых психотических феноменов, описанных в классической психопатологии, с массовым распространением психофармакотерапии. Еще раз мне наглядно в этом пришлось убедиться во времена «перестройки», когда в ряде областных больниц полностью на несколько месяцев исчезли нейролептики, и я вновь после многих лет увидел отделения, заполненные больными с тяжелейшими кататоническими состояниями, с неконтролируемым возбуждением, с отказом от еды и необходимостью зондового кормления больных, шизофазией, яркие случаи шизокарного течения шизофрении с нелепой гебефренной или парафренной симптоматикой и некоторые другие, известные современным врачам лишь по учебникам, тяжелые психопатологические синдромы.

На основе этих данных был существенно пересмотрен ряд ранее разработанных Г.Я. Авруцким принципов терапии. Например, были изучены и описаны варианты так называемого «отрицательного» лекарственного патоморфоза, развивающегося в результате шаблонного применения психотропных средств или необоснованного, чаще чрезмерного длительного их употребления, приводящего к возникновению затяжных, а нередко многолетних психозов — приступов, симулирующих непрерывное течение процесса. Кроме того, к явлениям «отрицательного» лекарственного патоморфоза Г.Я. Авруцкий относил формирование резистентных состояний, развитие «фармакогенного» дефекта в результате злоупотребления нейролепсией, усиливающей социально-трудовую дезадаптацию и приводящей к госпитализму.

Г.Я. Авруцкий показал необходимость ограничения необоснованной терапии, определил критерии наиболее рационального использования психотропных

средств, разработал способы устранения отрицательных сторон фармакотерапии, в том числе с применением альтернативных методов — различные модификации одномоментной отмены психотропных средств, новые методики ЭСТ и инсулинокоматозной терапии, гипербарической оксигенации, лазеротерапии и др. Большой опыт практической работы позволил Г.Я. Авруцкому сформулировать понятие интенсивной терапии, препятствующей развитию явлений терапевтической резистентности. Григорий Яковлевич подчеркивал, что своеобразие психофармакотерапевтического воздействия (ранняя нормализация поведения, относительно медленный темп и лабильность процесса реконвалесценции и др.) обуславливает настоятельную необходимость применения всех методов одновременного психотерапевтического и социореабилитационного воздействия. В этих условиях биологические и социотерапевтические методы оказывают мощное взаимопотенцирующее влияние.

В 1982 г. по инициативе Г.Я. Авруцкого при Министерстве здравоохранения СССР на базе отдела терапии Московского научно-исследовательского института психиатрии был создан Всесоюзный научно-методический центр терапии психических заболеваний, переименованный впоследствии в Федеральный. Отдел с энтузиазмом занялся организационными аспектами терапевтического процесса. В одном из районов Москвы силами сотрудников был проведен масштабный эксперимент под условным названием «Кольцо». Впервые было показано, что большинство психотических больных, в том числе острых, могут быть госпитализированы на очень короткое время. Основные задачи по купированию обострений решаются амбулаторно или в дневном стационаре; регулярное же проведение длительной противорецидивной или вторичной профилактической терапии в несколько раз сокращает число повторных обострений и госпитализаций.

На основе полученных данных была сформулирована гипотеза о возможности переноса большинства методик лечения из стационара во внебольничные условия с целью расширения объема диспансерной лечебной помощи, превращения ее из вспомогательной (поддерживающей) помощи в этап внебольничной терапии, имеющей зачастую большее значение, чем лечение в больнице. При этом была показана не только возможность, но и клиническая и экономическая целесообразность внебольничного купирования рецидивов и обострений, которые в условиях привычной для больного обстановки редуцируются быстрее и качественнее, чем в больнице. В этой связи Г.Я. Авруцкий подчеркивал важность экономического аспекта адекватности и интенсивности психофармакотерапии, подразумевая под этим возможность значительного сокращения финансовых затрат государства при применении более совершенной модели оказания лечебной помощи психически больным.

Г.Я. Авруцкий сформулировал положение о том, что лекарственный патоморфоз в широком смысле

этого понятия включает в себя изменения реактивности в обширном диапазоне — от гипореактивных резистентных форм течения психических заболеваний до гиперреактивных, прежде всего угрожающих жизни больных (токсикоаллергических реакций и гипертонических, фебрильных состояний — летальной кататонии, злокачественного нейролептического синдрома). Исследованию ранней диагностики и клиники этих состояний и разработке методик их терапии были посвящены многие работы Г.Я. Авруцкого и его сотрудников. По его инициативе было организовано первое в стране психореанимационное отделение, в котором оказывали помощь больным с угрозой жизни, и фактически создано новое научное направление ургентной психиатрии. В результате была разработана система интенсивной инфузионной терапии с коррекцией нарушений гомеостаза при ургентных состояниях, что позволило снизить смертность при фебрильных эпизодах шизофрении до 5–10%. Под непосредственным руководством Григория Яковлевича было создано специальное отделение нелекарственных методов лечения психических заболеваний, где наряду с традиционными «шоковыми» методами, разрабатываются новые методики плазмафереза, лазерного воздействия, магнитостимулирующей терапии, исследуются терапевтические возможности адаптации к периодической нормобарической гипоксии и биологической обратной связи.

Результаты многолетних научных исследований Г.Я. Авруцкий изложил более чем в 250 работах, в том числе в 12 монографиях. Среди них — «Неотложная помощь при психических заболеваниях», «Современные психотропные средства и их применение в лечении шизофрении», «Психотропные средства в медицинской практике», «Фармакотерапия психических заболеваний», «Биологическая терапия психических заболеваний», «Лечение психически больных». Последняя книга в соавторстве с А.А. Недува выдержала несколько переизданий огромными тиражами более 100 тыс. экземпляров и до сих пор остается настольной у практических врачей. Г.Я. Авруцкий являлся титульным редактором многочисленных сборников научных статей, а также нескольких монографий, включая такие популярные как «Клиническая фармакология» болгарских ученых И. Темкова и К. Кирова. Долгие годы он был научным редактором реферативного журнала «Экспресс-информация по психофармакологии», членом редколлегии «Журнала невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова», журналов «Социальная и клиническая психиатрия» и «Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева».

На протяжении многих лет Григорий Яковлевич был членом Президиума Всесоюзного и Российского обществ психиатров, где бессменно возглавлял секцию биологической терапии, членом Фармакологического комитета и Научного Совета по психиатрии РАМН, где курировал проблему «Активные методы терапии психических заболеваний», а также председателем проблемной комиссии по терапии Московского

научно-исследовательского института психиатрии Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Г.Я. Авруцкий был признанным научным авторитетом не только у нас в стране, но и далеко за ее пределами и активно участвовал в мировой психиатрической жизни. Он являлся членом ряда зарубежных психиатрических обществ. Его близкими друзьями были П. Деникер, П. Пишо, П. Кильхольц, М. Шеппард, С. Монтгомери, Х-А. Коста-э-Сильва, Ж.П. Машер, Ж. Ангст, Н. Сарториус и многие другие всемирно известные ученые. Будучи ярким представителем русской психиатрической школы, в своих зарубежных докладах и статьях Григорий Яковлевич последовательно отстаивал приоритет целостного клинического подхода в современной психофармакотерапии и подчеркивал важность своевременной динамической синдромологической оценки.

Огромна заслуга Г.Я. Авруцкого и в воспитании нескольких поколений психиатров, его учеников. Он создал собственную школу клинической психофармакологии и достойно продолжил развитие терапевтического направления в отечественной психиатрии. Под руководством Г.Я. Авруцкого защищено 11 докторских и более 40 кандидатских диссертаций. Многие ученики Григория Яковлевича в настоящее время возглавляют кафедры психиатрии и руководят отделами в научно-исследовательских институтах.

Только став руководителем отдела, я понял всю тяжесть работы, которую Григорий Яковлевич выполнял с поразительной виртуозностью и кажущейся легкостью, всегда используя дружескую манеру и характерные для него прибаутки, ставшие в отделе крылатыми. Например, «будешь хорошо учиться — будешь все это иметь», «подал идею — выполняй», «хочешь сделать хорошо — сделай сам», «не боги горшки обжигают», «я строг, но справедлив», «не откладывай на завтра то, что можно сделать послезавтра» и массу других, менее литературных, которые я здесь не решаюсь привести. Не могу забыть его реакцию, когда я в первый

раз пришел к нему с какой-то жалобой на сложности, возникающие у меня при наборе больных в исследование. Григорий Яковлевич меня внимательно выслушал и, ни слова не говоря, показал мне пальцем на маленький желтенький листочек бумаги, на котором его почерком на английском языке был написан вопрос: «Вы здесь с предложением, как решить проблему, или вы сами — часть этой проблемы?». Эта записка до сих пор лежит у меня на столе в кабинете. Вообще Григорий Яковлевич очень любил активных, самостоятельных, инициативных сотрудников и всячески старался поддерживать оригинальные идеи.

Со всех уголков нашей страны непрерывным потоком в клинику к Г.Я. Авруцкому ехали практические врачи, чтобы воочию убедиться в действенности психотропных средств и научиться бороться с душевными недугами. Григорий Яковлевич всегда щедро делился своими знаниями. По его инициативе проводились многочисленные семинары и курсы повышения квалификации. Лекции и клинические разборы Авруцкого неизменно пользовались популярностью, а слушатели всегда отмечали широкую эрудицию, компетентность, тонкий клиницизм и ораторское мастерство.

Краткий и далеко не полный обзор итогов научной деятельности показывает, что Г.Я. Авруцкий поднял учение и практику терапии психических заболеваний в нашей стране на качественно новый уровень. Процесс совершенствования терапии психических расстройств непрерывен и в последние годы развивается не менее бурными темпами, чем 70 лет назад на заре психофармакологической эры. Творческое наследие профессора Г.Я. Авруцкого столь многогранно и велико, что мы еще долго будем к нему обращаться и хранить память о Григории Яковлевиче как о первопроходце в области терапии психических расстройств, посвятившем свою жизнь борьбе с душевными болезнями, избавившем от обреченности множество пациентов и изменившем облик отечественной психиатрии.

Сведения об авторе

Сергей Николаевич Мосолов, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела, отдел терапии психических заболеваний, Московский научно-исследовательский институт психиатрии — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, заведующий кафедрой, кафедра психиатрии РМАНПО, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5749-3964>
profmosolov@mail.ru

Information about the author

Sergey N. Mosolov, Dr. Sci. (Med.), professor, Head of Department, Department of mental disorders therapy, Moscow Research Institute of Psychiatry — Branch of V. Serbsky National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology, Head of Department, Department of Psychiatry; Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5749-3964>
profmosolov@mail.ru

Рецензия на книгу «Шизофрения и расстройства шизофренического спектра»: коллективная монография / под ред. акад. А.Б. Смулевича.

Москва: ИД «Городец», 2024

Марина Антиповна Самушия

Book review: Schizophrenia and Schizophrenia Spectrum Disorders (Multidisciplinary Study). Joint Monograph / Ed. Acad. of RAS A.B. Smulevich

Publishing house "Gorodets", 2024

Marina A. Samushia

Для цитирования: Самушия М.А. Рецензия на книгу «Шизофрения и расстройства шизофренического спектра»: коллективная монография / под ред. акад. А.Б. Смулевича. Москва: ИД «Городец», 2024. *Психиатрия*. 2024;22(6):108-110. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-6-108-110>

For citation: Samushia M.A. Schizophrenia and Schizophrenia Spectrum Disorders (Multidisciplinary Study). Joint Monograph / Ed. By Acad. of RAS AB Smulevich, Publishing house "Gorodets". *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2024;22(6):108-110. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-6-108-110>

В июне 2024 г. вышла в свет коллективная монография «Шизофрения и расстройства шизофренического спектра (мультидисциплинарное исследование)» под редакцией академика РАН Анатолия Болеславовича Смулевича. Авторский коллектив составили сотрудники ФГБНУ «Научного центра психического здоровья» (НЦПЗ), выход монографии приурочен к 80-летию НЦПЗ.

Монография содержит результаты многолетних клинических, психопатологических/психометрических, эпидемиологических и клинико-биологических исследований по проблеме шизофрении и расстройств шизофренического спектра, в течение длительного времени одних из главных разрабатываемых научных тем ФГБНУ НЦПЗ.

Многие представленные в монографии результаты мультидисциплинарных исследований могут рассматриваться как творческое и расширенное развитие идей и взглядов, изложенных более 50 лет назад в коллективной монографии «Шизофрения: Мультидисциплинарное исследование», под ред. А.В. Снежневского (Академия медицинских наук. М.: Медицина, 1972). Рецензируемая монография стала очередным итогом труда талантливого коллектива по изучению различных сторон этой сложной проблемы и представляет значительный вклад в клиническую и биологическую разработку проблемы шизофрении.

Традиционно первый раздел монографии посвящен историческому аспекту учения о шизофрении. В этом разделе подробно рассматриваются последовательно сменяющиеся модели и концепты этого заболевания, связанные с именами Е. Краепелин, Е. Блейлер, А.В. Снежневского и других видных клиницистов соответствующих временных периодов. Несмотря на длительную историю изучения шизофрении, она до сих пор

остаётся одной из наиболее дискуссионных нозологических единиц в пространстве психической патологии. Свидетельством этому является попытка ликвидации концепта этого заболевания представителями радикального направления исследований шизофрении и выдвигание представлений о выделении группы расстройств внутри синдрома. Авторы монографии четко определяют свою позицию, заявляя о бесперспективности дезинтеграции шизофрении как нозологически самостоятельного заболевания, приводят в последующих главах доказательства валидности нозологического концепта этого заболевания и представляют новую психопатологическую парадигму шизофрении, базисом которой выступает характеристика взаимодействия позитивных и негативных расстройств с опорой на материалы биологических исследований.

Новая авторская психопатологическая парадигма шизофрении предстает сложным для понимания неискушенного читателя конструктом взаимодействия трех дименсий: позитивных и негативных расстройств, а также конституциональных патохарактерологических аномалий в многомерном пространстве динамики заболевания. Однако это одна из немногих достойных попыток осознания новой клинической реальности, обновленного концепта шизофрении, представленного в современных международных систематиках психических заболеваний и предложенного ведущими отечественными исследователями.

В главе, посвященной кататонии, бредовым психозам и расстройствам шизофренического спектра, изложена клиническая типология основных расстройств, образующих континуум синдромов группы эндогенных заболеваний. Отдельного внимания заслуживает глава, в которой раскрываются проблемы кататонии, приобретшей статус транснозологического образования

в последних вариантах международных диагностических руководств. В предлагаемой авторами монографии классификации за основу дифференциации кататонических расстройств принят не уровень тяжести или закономерности течения, а психопатологическая структура, сопоставимая с систематикой МКБ-10, и модус соотношения двигательных симптомокомплексов с расстройствами негативного и позитивного круга. Предложена типология приступов периодической кататонии при шизофрении и расстройствах шизофренического спектра, составленная с учетом психопатологической структуры и тяжести двигательных расстройств с выделением трех форм кататонии: гипокинетической, паракинетической и мультикинетической. Теоретическая и практическая значимость полученных авторами монографии результатов собственных исследований позволяет надеяться на усовершенствование терапевтических стратегий и преодоление известной фармакологической резистентности двигательных расстройств в структуре приступов периодической кататонии.

Особого внимания заслуживают материалы, относящиеся к определению понятия аффективного психоза. Собственно аффективный психоз в структуре новой психопатологической парадигмы шизофрении отнесен авторами к разряду самостоятельных форм расстройств эндогенного спектра с относительно благоприятным исходом и особенностью клинической картины, связанной с преобладанием аффективных нарушений, позитивных нозологически неспецифических транснозологических синдромов, таких как кататония, галлюцинаторный синдром и синдромы помрачения сознания.

Отдельные главы посвящены возрастной динамике клинических проявлений шизофрении и расстройств шизофренического спектра. В этих разделах монографии подробно изложены актуальные данные по детской, юношеской и поздней формам этого заболевания, полученные в клиниках и лабораториях ФГБНУ НЦПЗ.

Вопросы лечения шизофрении рассматриваются в монографии в большей степени в научно-теоретическом, нежели в практическом аспекте, что позволяет представить масштаб потенциала новых методов биологической терапии. Основной метод лечения этих расстройств, основанный на принципах доказательной медицины, предусматривает применение антипсихотиков на всем протяжении динамики заболевания — от первых (продромальных) симптомов и до конечных (или резидуальных) состояний.

Достаточно большой раздел монографии посвящен биологическим исследованиям шизофрении по различным направлениям — генетика, нейроиммунология, нейрофизиология и нейроморфология, нейровизуализация. Этот раздел особенно отчетливо демонстрирует достижения современной науки, использующей передовые технологии в развитии идей, заложенных предыдущими исследователями. По существу, представленные биологические данные являются новой

ступенью в понимании природы шизофрении, обозначают приоритеты и дальнейшие направления исследований.

Понимание причин возникновения и патогенетических механизмов шизофрении сегодня невозможно без рассмотрения участия в этих процессах генетических факторов. Результаты многочисленных исследований, проведенных за последние десятилетия современными методами, подтверждают высокие показатели наследования шизофрении и обнаруживают многообразие геномных изменений, лежащих в основе заболевания. В главе, посвященной генетике шизофрении, изложены общие представления о ее геномной архитектуре, в частности, прослежен путь выявления ассоциированных с заболеванием генов в аспекте развития технологий изучения генома. Представлены наиболее значимые на сегодняшний день вариации в генах риска с описанием их возможной функциональной роли в патогенезе шизофрении. Особый акцент сделан на поиске молекулярно-генетических основ клинических проявлений шизофрении. Приведены данные о генетических вариантах, связанных с ее основными синдромами и функциональным исходом. Важным моментом в этих исследованиях стал учет взаимодействия генетических вариантов со средовыми факторами риска. Показано, что такой фактор риска, например, как осложнения в родах в анамнезе больного, оказывает влияние на тяжесть шизофрении только у носителей определенного генотипа. Интересно отметить, что в ряде случаев с клиническими характеристиками шизофрении могут быть связаны так называемые гены-модификаторы, которые не имеют непосредственного отношения к риску развития шизофрении, но вовлечены в регуляцию нейрохимических процессов, лежащих в основе различных психических проявлений. Этому феномену посвящен отдельный фрагмент главы, в котором описаны исследования генов-модификаторов, выполненные в основном сотрудниками лаборатории генетики НЦПЗ. Эти работы отличаются оригинальным дизайном, имеют перспективу использования в практической психиатрии, а их результаты опубликованы в известных отечественных и международных журналах, что указывает на приоритет ФГБНУ НЦПЗ в области изучения генетики шизофрении. Завершает главу о генетике шизофрении фрагмент, посвященный эпигенетическим исследованиям, в котором описаны собственные исследования авторов о связи профиля метилирования ДНК и выраженности когнитивного дефицита у больных шизофренией. Представленные данные имеют практический интерес, поскольку метилирование в выявленных генах может стать потенциальным маркером патологического процесса, ассоциированного с развитием указанного синдрома.

Заключительная глава монографии посвящена изложению новой клинко-биологической модели шизофрении, объединяя в одно целое концептуальные идеи, изложенные в предыдущих главах. Эта модель устанавливает взаимосвязи между психопатологическими

характеристиками основных процессуальных(dimensions) — позитивных и негативных расстройств — и нейробиологических процессов. Предложенная модель рассматривает формирование dimen-sions в интеракции с механизмами нейровоспаления на фоне специфической генетической предрасположенности. Представленный клинико-биологический концепт шизофрении имеет не только теоретическое значение, объясняя с биологических позиций относительную независимость позитивных и негативных расстройств и их динамику в ходе заболевания, но также обосновывает новые возможные подходы к диагностике и терапии, основанные на оценке воспалительных маркеров. Очевидно, что разработанная авторами модель шизофрении модель не является статичной, и новые клинические и биологические данные будут служить ее дальнейшему развитию, что, в частности, продемонстрировано

при экстраполяции положений этой модели для решения вопроса дифференциации кататонических расстройств.

Вышедшая в свет монография представляется чрезвычайно своевременной, поскольку широкий круг вопросов, рассматриваемых в этом фундаментальном труде, и концептуальные идеи, объединяющие ранее во многом разрозненные результаты клинических и биологических исследований, способствуют формированию нового уровня понимания таких видов психической патологии как шизофрения и расстройства шизофренического спектра. Хотя монография адресована в первую очередь психиатрам и нейробиологам, она, бесспорно, будет интересна более широкому кругу специалистов в области нейронаук, а также студентам медицинских вузов, ориентированным на получение специальности «психиатрия».

Сведения об авторе

Марина Антиповна Самушия, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой, кафедра психиатрии, проректор по научной работе, ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3681-9977>

sma-psychiatry@mail.ru

Information about the author

Marina Antipovna Samushia, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor, Head of Department, Department of Psychiatry, Vice-Rector for Research, FSBI CPE “Central State Medical Academy” of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3681-9977>

sma-psychiatry@mail.ru

Дата поступления 16.09.2024
Received 16.09.2024

Дата принятия к публикации 24.09.2024
Accepted for publication 24.09.2024

