



ISSN 2313-7053 (print)

ISSN 2713-055X (online)

ОБОЗРЕНИЕ ПСИХИАТРИИ И МЕДИЦИНСКОЙ ПСИХОЛОГИИ ИМЕНИ В.М. БЕХТЕРЕВА



V.M. BEKHTEREV REVIEW OF PSYCHIATRY AND MEDICAL PSYCHOLOGY

Том 56 № 3 (2022)
Vol 56 № 3 (2022)

Журнал основан в 1896 г. В.М. Бехтеревым
The journal was founded in 1896 V.M. Bekhterev

ОБОЗРЕНИЕ ПСИХИАТРИИ И МЕДИЦИНСКОЙ ПСИХОЛОГИИ

имени В.М. Бехтерева

Т. 56, № 3, 2022

V.M. BEKHTEREV REVIEW OF PSYCHIATRY AND MEDICAL PSYCHOLOGY

Главный редактор

Н.Г.Незнанов, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, РФ E-mail: spbinstb@bekhterev.ru
<https://bekhterev.ru/about/administration/neznanov-nikolaj-grigorevich/>

Заместители главного редактора

Е.М. Крупницкий, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, руководитель отдела аддиктологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, РФ E-mail: kruenator@gmail.com

В.А. Михайлов, д.м.н., руководитель отдела нейropsychиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, РФ E-mail: vladmikh@yandex.ru

Ответственный секретарь

И.В. Макаров, д.м.н., профессор, руководитель отделения детской психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, РФ E-mail: ppsy@list.ru

Редакционная коллегия

В.В. Бочаров, канд.псих.н., доцент, руководитель лаборатории клинической психологии и психодиагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, РФ

А.В. Васильева, д.м.н., доцент, главный научный сотрудник отделения лечения пограничных психических расстройств и психотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, РФ

Л.Н. Горобец, д.м.н., профессор, руководитель отделения психонейроэндокринологии «ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П.Сербского» Минздрава России, Москва, РФ

Т.А. Караваяева, д.м.н., доцент, руководитель отделения лечения пограничных психических расстройств и психотерапии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, РФ

В.Л. Козловский, д.м.н., научный руководитель отделения клинико-экспериментальных исследований новых психотропных средств ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, РФ

А.П. Коцюбинский, д.м.н., профессор, руководитель отделения биопсихосоциальной реабилитации психически больных ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, РФ

А.О. Кибитов, д.м.н., руководитель лаборатории молекулярной генетики Национального научного центра наркологии—филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, РФ

Г.Э.Мазо, д.м.н., заместитель директора по инновационному научному развитию ФГБУ «Национальный медицинский

Editor-in-Chief

Nikolay G. Neznanov, Prof. Dr. of Sci. (Med.), Honored Scientist of the Russian Federation, Director of the FSBI National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology named after V.M. Bekhterev Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, RF E-mail: spbinstb@bekhterev.ru
<https://bekhterev.ru/about/administration/neznanov-nikolaj-grigorevich/>

Deputy Editors-in-Chief

Evgeny M. Krupitsky, Prof. Dr. of Sci. (Med.), Deputy Director for Research, Head of Addictology Department, FSBI National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology named after V.M. Bekhterev Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, RF, E-mail: kruenator@gmail.com

Vladimir A. Mikhailov, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Neuropsychiatry, FSBI National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology named after V.M. Bekhterev Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, RF E-mail: vladmikh@yandex.ru

Executive Secretary

Igor V. Makarov, Prof. Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Child Psychiatry, FSBI National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology named after V.M. Bekhterev Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, RF E-mail: ppsy@list.ru

Editorial Board

Victor V. Bocharov, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Laboratory of Clinical Psychology and Psychodiagnostics of the FSBI National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology named after V.M. Bekhterev Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, RF

Anna V. Vasilyeva, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Chief Researcher of the Department of Treatment of Borderline Mental Disorders and Psychotherapy, FSBI National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology named after V.M. Bekhterev Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, RF

Ludmila N. Gorobets, Prof. Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Psychoneuroendocrinology, FSBI National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology named after V.P. Serbsky, Ministry of Health of Russia, Moscow, RF

Tatyana A. Karavaeva, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Treatment of Borderline Mental Disorders and Psychotherapy, FSBI National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology named after V.M. Bekhterev Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, RF

Vladimir L. Kozlovsky, Dr. of Sci. (Med.), Scientific Director of the Department of Clinical and Experimental Research of New Psychotropic Drugs, FSBI National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology named after V.M. Bekhterev Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, RF

Alexander P. Kotsyubinsky, Prof. Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Biopsychosocial Rehabilitation of the Mentally Ill FSBI National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology named after V.M. Bekhterev Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, RF

Alexander O. Kibitov, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Molecular Genetics of the National Scientific Center for Narcology—a branch of the FSBI National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology named after V.P. Serbsky Ministry of Health of Russia, Moscow, RF

Galina E. Mazo, Dr. of Sci. (Med.), Deputy Director for Innovative Scientific Development of the FSBI National Medical Re-

исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, РФ

С.Н. Мосолов, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, руководитель отдела терапии психических заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П.Сербского» Минздрава России, Москва, РФ

А.Б. Шмуклер, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе Московского НИИ психиатрии — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П.Сербского» Минздрава России, Москва, РФ

О.Ю.Щелкова, д.псих.н., профессор, профессор исполняющий обязанности заведующего кафедрой медицинской психологии и психофизиологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, РФ

В.М.Ялтонский, д.м.н., профессор, профессор кафедры клинической психологии ФГБОУ ВО «Московский Государственный Медико-Стоматологический Университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, РФ

Редакционный совет

Ю.А. Александровский, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, заслуженный деятель науки РФ, руководитель отдела пограничной психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П.Сербского» Минздрава России, Москва, РФ

С.А. Алтынбеков, д.н.м., профессор, руководитель института дополнительного профессионального образования НАО КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Казахстан

М. Аммон, д.псих.н., профессор, президент немецкой академии психоанализа, г. Берлин, Германия

Н.А. Бохан, д.м.н., профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, директор НИИ психического здоровья Томского НИМЦ, г. Томск, РФ

Л.И. Вассерман, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории клинической психологии и психодиагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, РФ

В.Д. Вид, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отделения интегративной фармако-психотерапии больных с психическими расстройствами ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, РФ

А.Ю. Егоров, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией нейрофизиологии и патологии поведения Института эволюционной физиологии и биохимии (ИЭФБ РАН) им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург, РФ

С.Н. Ениколопов, к.псих.н., доцент, руководитель отдела медицинской психологии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ

Х. Кассинов, Почетный профессор психологии Университет Хофстра, Нью-Йорк, США

В.Н. Краснов, д.м.н., профессор, руководитель Отдела клинико-патогенетических исследований в психиатрии МНИИП — филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, РФ

О.В. Лиманкин, д.м.н., заслуженный работник здравоохранения РФ, главный врач Санкт-Петербургской психиатрической больницы №1 им. П.П. Кащенко, Санкт-Петербург, РФ

Н.Б. Лутова, д.м.н., руководитель отделения интегративной фармако-психотерапии психических расстройств ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, РФ

search Center for Psychiatry and Neurology named after V.M. Bekhterev Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, RF

Sergey N. Mosolov, Prof. Dr. of Sci. (Med.), Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Department of Therapy of Mental Diseases of the FSBI National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology named after V.P. Serbsky Ministry of Health of Russia, Moscow, RF

Alexander B. Shmukler, Prof. Dr. of Sci. (Med.), Deputy Director for Research, Moscow Research Institute of Psychiatry — a branch of the FSBI National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology named after V.P. Serbsky Ministry of Health of Russia, Moscow, RF

Olga Yu. Schelkova, Prof. Dr. of Sci. (Psychol.), Professor Acting Head of the Department of Medical Psychology and Psychophysiology, St. Petersburg State University, St. Petersburg, RF

Vladimir M. Yaltonsky, Prof. Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Psychology, Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Evdokimova Ministry of Health of Russia Moscow, RF

Editorial Council

Yuri A. Aleksandrovsky, Prof. Dr. of Sci. (Med.), Corresponding Member RAS, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Department of Border Psychiatry National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology named after V.P. Serbsky Ministry of Health of Russia, Moscow, RF

Sagat A. Altynbekov, Prof. Dr. of Sci. (Med.), Head of the Institute of Additional Professional Education, NAO KazNMU named after S. D. Asfendiyarova, Almaty, Kazakhstan

Maria Ammon, Dr. of Sci. (Psychol.), Professor, President of the German Academy of Psychoanalysis, Berlin, Germany

Nikolay A. Bokhan, Prof. Dr. of Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, Honored Scientist of the Russian Federation, Director of the Scientific Research Institute of Mental Health of the Tomsk National Research Center, Tomsk, RF

Ludwig I. Wasserman, Prof. Dr. of Sci. (Med.), Chief Researcher, Laboratory of Clinical Psychology and Psychodiagnostics, FSBI National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology named after V.M. Bekhterev Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, RF

Ludwig D. Vid, Prof. Dr. of Sci. (Med.), Chief Researcher of the Department of Integrative Pharmacopsychotherapy of Patients with Mental Disorders, FSBI National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology named after V.M. Bekhterev Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, RF

Alexey Yu. Egorov, Prof. Dr. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Neurophysiology and Pathology of Behavior at the Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry named after I.M. Sechenov Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, RF

Sergey N. Enikolopov, Cand. Of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Medical Psychology, Federal State Budgetary Scientific Institution Scientific Center for Mental Health, Moscow, RF

Howard Kassino, Honorary Dr. of Sci. (Psychol.), Professor of Psychology, Hofstra University, New York, USA

Valery N. Krasnov, Prof. Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Clinical and Pathogenetic Research in Psychiatry, MNIIP — branch of the FSBI NMICs PN im. V.P. Serbsky «Ministry of Health of Russia, Moscow, RF

Oleg V. Limankin, Dr. of Sci. (Med.), Distinguished Health Worker of the Russian Federation, Chief Physician of the St. Petersburg Psychiatric Hospital No. 1 named after P.P. Kashchenko, St. Petersburg, RF

Natalya B. Lutova, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Integrative Pharmacopsychotherapy of Mental Disorders, FSBI National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology named after V.M. Bekhterev Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, RF

В.В. Макаров, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой психотерапии и сексологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Москва, РФ

В.Э. Пашковский, д.м.н., профессор кафедры психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, РФ

Н.Н. Петрова, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, РФ

Ю.В. Попов, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, руководитель отделения лечения психических расстройств у лиц молодого возраста ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, РФ

В.А. Розанов, д.м.н., профессор, профессор кафедры психологии здоровья и отклоняющегося поведения ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, РФ

П.И. Сидоров, д.м.н., профессор, академик РАН, главный научный сотрудник ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Архангельск, РФ

А.Г. Соловьев, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный работник высшей школы РФ, заведующий кафедрой психиатрии и клинической психологии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Архангельск, РФ

А.Г. Софронов, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, главный врач психиатрической больницы № 3 имени И.И. Скворцова-Степанова, Санкт-Петербург, РФ

Е.В. Снедков, д.м.н., врач-психиатр, Санкт-Петербургское ГКУЗ «Психиатрическая больница св. Николая Чудотворца», Санкт-Петербург, РФ

С. Тиано, профессор, Тель-Авивский университет, г. Тель-Авив, Израиль

Б.Д. Цыганков, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, Заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой психиатрии, наркологии и психотерапии ФДПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва, РФ

С.В. Цыцарев, профессор, Университет Хофстра, Нью-Йорк, США

Е. Чкония, д.м.н., профессор психиатрии Тбилисского государственного университета, Тбилиси, Грузия

А.В. Шаболтас, д.псих.н., заведующий кафедрой психологии здоровья и отклоняющегося поведения, декан факультета психологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, РФ

В.К. Шамрей, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой психиатрии ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург, РФ

К.К. Яхин, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань, Республика Татарстан, РФ

Victor V. Makarov, Prof. Dr. of Sci.(Med.), Head of the Department of Psychotherapy and Sexology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, RF

Vladimir E. Pashkovsky, Prof. Dr. of Sci. (Med.), Department of Psychiatry and Addiction, St. Petersburg State University, St. Petersburg, RF

Natalia N. Petrova, Prof. Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Psychiatry and Narcology, St. Petersburg State University, St. Petersburg, RF

Yuri V. Popov, Prof. Dr. of Sci. (Med.), Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Department of Treatment of Mental Disorders in Young People, FSBI National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology named after V.M. Bekhterev Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, RF

Vsevolod A. Rozanov, Prof. Dr. of Sci.(Med.) Professor at the Chair of Health Psychology and Deviant Behavior St.Petersburg State University, St.Petersburg, RF

Pavel I. Sidorov, Prof. Dr. of Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, Chief Researcher of the FSBE Institution of Higher Education of the Northern State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Arkhangelsk, RF

Andrey G. Soloviev, Prof. Dr. of Sci. (Med.), Honored Worker of the Higher School of the Russian Federation, Head of the Department of Psychiatry and Clinical Psychology of the FSBE Institution of Higher Education of the Northern State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Arkhangelsk, RF

Alexander G. Sofronov, Prof. Dr. of Sci. (Med.), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Chief Physician of the Psychiatric Hospital No. 3 named after I.I. Skvortsov-Stepanov, St. Petersburg, RF

Evgeny V. Snedkov, Dr. of Sci. (Med.), psychiatrist, St. Petersburg State Public Health Institution «St. Nicholas the Wonderworker», St. Petersburg, RF

Sam Tianao, Professor Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel

Boris D. Tsygankov, Prof. Dr. of Sci.(Med.), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Department of Psychiatry, Narcology and Psychotherapy, FSBE Institution of Higher Education of the Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Evdokimov Moscow, RF

Sergey V. Tsytsarev, Professor Hofstra University, New York, USA

Eka Chkonias, Dr. of Sci.(Med.), Professor of Psychiatry, Tbilisi State University, Tbilisi, Georgia

Alla V. Shabolts, Prof. Dr. of Sci. (Psychol.), Head of the Department of Health Psychology and Abnormal Behavior, Dean of the Faculty of Psychology, St. Petersburg State University, St. Petersburg, RF

Vladislav K. Shamrey, Prof. Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Psychiatry, FSBE Institution of Higher Education Military Medical Academy named after S.M. Kirov St. Petersburg, RF

Kausar K. Yakhin, Prof. Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Psychiatry and Narcology, Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan, Republic of Tatarstan, RF

ОБОЗРЕНИЕ ПСИХИАТРИИ И МЕДИЦИНСКОЙ ПСИХОЛОГИИ

Obozreniye psikhiatrii i meditsinskoj psikhologii imeni V.M. Bekhtereva

Журнал основан в 1896 г. В.М. Бехтеревым

История переименований:

Обозрение психиатрии, неврологии и рефлексологии им. В.М. Бехтерева 1928–1930 г.

Обозрение психиатрии, неврологии и рефлексологии 1926–1928 г.

Обозрение психиатрии, неврологии и экспериментальной психологии 1896–1918 г.

Учредитель: Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Бехтерева, д. 3, Санкт-Петербург, 192019, Россия, E-mail: spbinstb@bekhterev.ru

Одно из старейших медицинских изданий России, связанное с именем его основателя — выдающегося отечественного ученого академика Владимира Михайловича Бехтерева. Традиционно журнал освещает не только проблемы психиатрии, но и всех смежных дисциплин — психотерапии, медицинской психологии, наркологии, неврологии, нейрофизиологии. В журнале публикуются работы как ученых, так и специалистов-практиков в указанных областях.

Журнал зарегистрирован в Государственном комитете РФ по печати.
Свидетельство о регистрации ПИ № ФС 77-48985

Журнал входит в рекомендованный ВАК РФ список изданий для публикации материалов докторских диссертаций и индексируется в электронной поисковой системе базы данных РИНЦ (*Российский индекс научного цитирования*)

ISSN 2313-7053 (print), ISSN 2713-055X (online), DOI: 10.31363/2313-7053

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

Журнал индексируется в Российском индексе научного цитирования (www.elibrary.ru)

Журнал участвует в проекте CrossRef. Все статьи рецензируются

Журнал выходит 4 раза в год.

Адрес редакции: ул.Бехтерева, д. 3, Санкт-Петербург, 192019, Россия,
тел. +7 (812) 412-72-53, E-mail: ppsy@list.ru

Подписной индекс в Объединенном каталоге Пресса России 70232

В интернет-каталоге Пресса рф.ru https://www.pressa-rf.ru/cat/1/edition/y_e70232/

© ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева»

Минздрава России, 2013

Все права защищены

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции. Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Издатель: Издательский дом «Арс меденти». г. Санкт-Петербург, 191119, а/я 179
E-mail: amedendi@mail.ru

Типография «Акрос», г. Санкт-Петербург, ул.Самойлова д.5, 192102
Тираж 1000 экз. Цена свободная. Подписано к печати 30.09.2022 г.

V.M. BEKHTEREV REVIEW OF PSYCHIATRY AND MEDICAL PSYCHOLOGY

The journal was founded in 1896. V.M. Bekhterev

Renaming History:

Review of psychiatry, neurology and reflexology named after V.M. Bekhtereva 1928–1930.

Review of psychiatry, neurology and reflexology 1926–1928

Review of psychiatry, neurology and experimental psychology 1896–1918

Founder: Federal State Budgetary Institution

"V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology"

Ministry of Health of the Russian Federation

st. Bekhtereva, d. 3, St. Petersburg, 192019, Russia, E-mail: spbinb@bekhterev.ru

One of the oldest medical publications in Russia, associated with the name of its founder — an outstanding domestic scientist academician Vladimir Mikhailovich Bekhterev. Traditionally, the journal covers not only the problems of psychiatry, but also all related disciplines — psychotherapy, medical psychology, narcology, neurology, neurophysiology. The journal publishes the work of both scientists and practitioners in these areas

The journal is registered by Federal Service for Supervision in the Sphere of Telecom, Information Technologies and Mass Communications with the State Press Committee of the Russian Federation.
Certificate of registration PI № ΦC 77-48985

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

ISSN 2313-7053 (print), ISSN 2713-055X (online), DOI: 10.31363/2313-7053

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

The journal is in the Russian Scientific Citation Index (www.elibrary.ru)

The journal is member CrossRef

Issued 4 times a year.

The articles are reviewed

Address of Editorial Department: 3 Bekhtereva St., St. Petersburg, 192019, Russia,
tel. +7 (812) 412-72-53, E-mail: ppsy@list.ru

Subscription index in the Combined catalogue Press of Russia 70232
In the online catalog Press pφ.ru https://www.pressa-rf.ru/cat/1/edition/y_e70232/

© FGBU «NMIC PN named after V.M. Bekhtereva"

Ministry of Health of Russia, 2013

All rights reserved.

Full or partial reproduction of materials published in the journal is allowed only with the written permission of the editors. The editorial board is not responsible for the content of advertising materials.

For advertising, contact the publishing house

Publisher: Publishing House «Ars Medenti.» St. Petersburg, 191119, a/i 179.

E-mail: amedendi@mail.ru

Printing house «Akros», St. Petersburg, st. Samoilova 5, 192102

PROBLEMED ARTICLES

- The role of pharmacogenetic factor in the modulation of compliance to treatment** 8
Kozlovskii V.L., Lepik O.V., Popov M.Yu., Kosterin D.N.

SCIENTIFIC REVIEWS

- Dopamine and norepinephrine role in alcohol-addictive behavior: from correlations to mechanisms** 13
Grinevich V.P., Nemets V.V., Krupitsky E.M., Gainetdinov R.R., Budygin E.A.

RESEARCH

- Psychic trauma and mental characteristics of patients with multiple sclerosis as predictors of post-traumatic stress disorder and targets for psychotherapy** 30
Andreeva M.T., Karavaeva T.A., Kalinin I.V.

- Clinical features of diverse variants of eating disorders in patients with schizophrenia spectrum disorders** 39
Vasilenko L.M., Gorobets L.N., Litvinov A.V., Bulanov V.S.

- Premorbid factors of early post-stroke cognitive impairment** 48
Grishina A.A., Tynterova A.M., Skalin Y.E.

- Effects of social skills training on some adaptive-compensatory parameters in patients with paranoid schizophrenia** 57
Kudryashova V.Yu., Lutova N.B., Wuks A.Ya.

- Cognitive impairments in schizophrenia and their impact on oxidative stress** 66
Piatokina A.S., Zhilyaeva T.V., Mazo G.E.

- A longitudinal study of the brain in healthy volunteers under stress caused by the pandemic of the new coronavirus infection COVID-19** 80
Safonova N.Yu., Ananyeva N.I., Lukina L.V.

- Type of attitude to the disease in patients with epilepsy and suicidal ideation** 89
Shova N.I., Mikhailov V.A., Granovskaya E.A., Bocharov V.V.

GUIDELINES FOR THE PRACTITIONER

- The Ambulatory Assessment in Research and Individual Case Analysis in Psychiatry and Psychotherapy** 97
Perrez M., Schoebi D., Ababkov V.A.

- The effectiveness of vortioxetine in patients with depression in real clinical practice** 113
Petrova N.N.

ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

- Роль фармакогенного фактора в модуляции терапевтической комплаентности** 8
Козловский В.Л., Лепик О.В., Попов М.Ю., Костерин Д.Н.

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

- Роль дофамина и норадреналина в алкоголь-зависимом поведении: от корреляций к механизмам** 13
Гриневич В.П., Немец В.В., Крупицкий Е.М., Гайнетдинов Р.Р., Бudyгин Е.А.

ИССЛЕДОВАНИЯ

- Психическая травма и психологические особенности личности пациентов с рассеянным склерозом как предикторы посттравматического стрессового расстройства и мишени психотерапии** 30
Андреева М.Т., Караваева Т.А., Калинин И.В.

- Клинические особенности различных вариантов нарушений пищевого поведения у больных с расстройствами шизофренического спектра** 39
Василенко Л.М., Горобец Л.Н., Литвинов А.В., Буланов В.С.

- Преморбидные факторы ранних постинсультных когнитивных нарушений** 48
Гришина А.А., Тынтерова А.М., Скалин Ю.Е.

- Эффекты тренинга социальных навыков относительно ряда адаптационно-компенсаторных параметров у больных параноидной шизофренией** 57
Кудряшова В.Ю., Лутова Н.Б., Вукс А.Я.

- Нарушения когнитивных функций при шизофрении, их ассоциация с оксидативным стрессом** 66
Пятыйкина А.С., Жилиева Т.В., Мазо Г.Э.

- Продольное исследование головного мозга у здоровых добровольцев в условиях стресса, вызванного пандемией новой коронавирусной инфекции COVID-19** 80
Сафонова Н.Ю., Ананьева Н.И., Лукина Л.В.

- Реагирование на болезнь у пациентов, страдающих эпилепсией с суицидальными идеациями** 89
Шова Н.И., Михайлов В.А., Грановская Е.А., Бочаров В.В.

В ПОМОЩЬ ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ

- Амбулаторная оценка в исследованиях и индивидуальном анализе случаев в психиатрии и психотерапии** 97
Перре М., Шёби Д., Абабков В.А.

- Эффективность вортиоксетина у пациентов с депрессией в реальной клинической практике** 113
Петрова Н.Н.

Обозрение психиатрии и медицинской психологии
им. В.М. Бехтерева, 2022, Т. 56, № 3, с. 8-12,
<http://doi.org/10.31363/2313-7053-2022-56-3-8-12>

V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology,
2022, T. 56, no 3, pp. 8-12,
<http://doi.org/10.31363/2313-7053-2022-56-3-8-12>

Роль фармакогенного фактора в модуляции терапевтической комплаентности

Оригинальная статья

Козловский В.Л., Лепик О.В., Попов М.Ю., Костерин Д.Н.
Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева,
Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Проблема терапевтической комплаентности рассматривается в статье с позиций фармакодинамики различных классов психотропных препаратов. Прием антипсихотических средств связан с высоким риском формирования низкой комплаентности. Антипсихотики способны тормозить эндогенную систему награды и, снижая ее тонус, уменьшать приверженность к лечению. Для антидепрессантов и анксиолитиков характерно повышение тонуса системы награды. Но если для антидепрессантов повышение приверженности связано с активацией системы награды, ограниченной сопутствующими клиническими эффектами, то для анксиолитиков высокая приверженность к лечению обусловлена быстрым формированием специфического эффекта и опосредованным повышением тонуса системы награды с ростом субъективной терапевтической удовлетворенности в целом. Развитие толерантности при длительном приеме анксиолитиков бензодиазепиновой структуры вторично усугубляет ситуацию, вплоть до формирования патологического пристрастия.

Ключевые слова: комплаентность, система награды-наказания, антипсихотики, антидепрессанты, анксиолитики.

Информация об авторах:

Козловский Владимир Леонидович — e-mail: kv11958@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2972-235X>

Лепик Ольга Витальевна — e-mail: ovlepik@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9516-4427>

Попов Михаил Юрьевич — e-mail: popovmikhail@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7905-4583>

Костерин Дмитрий Николаевич — e-mail: dmitrykosterin@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3677-2144>

Как цитировать: Козловский В.Л., Лепик О.В., Попов М.Ю., Костерин Д.Н. Роль фармакогенного фактора в модуляции терапевтической комплаентности. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2022; 56:3:8-12. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2022-3-8-12>

Конфликт интересов: В.Л. Козловский является членом редакционной коллегии.

The role of pharmacogenic factor in the modulation of compliance to treatment

Research article

Kozlovskii V.L., Lepik O.V., Popov M.Yu., Kosterin D.N.
V.M.Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia

Summary. In the article the problem of compliance to treatment is discussed considering pharmacodynamics of different classes of psychotropic drugs. Use of antipsychotics is associated with a high risk of non-compliance. Antipsychotics can inhibit the endogenous reward system and decreasing its tone reduce adherence to treatment. Both antidepressants and anxiolytics increase the tone of the reward system. But if for antidepressants an increase in adherence is associated with the activation of the reward system limited by related clinical effects, for anxiolytics high adherence to treatment is associated to the rapid development of specific effect and an indirect increase in the tone of the reward system with an increase general subjective satisfaction with treatment. The tolerance associated with the chronic use of benzodiazepine anxiolytics secondarily worsens the situation leading to the development of pathological addiction.

Keywords: compliance, reward system, anti-reward system, antipsychotics, antidepressants, anxiolytics.

Information about the authors:

Vladimir L. Kozlovskii — kv11958@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2972-235X>

Olga V. Lepik — ovlepik@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9516-4427>

Mikhail Yu. Popov — popovmikhail@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7905-4583>

Dmitriy N. Kosterin — dmitrykosterin@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3677-2144>

Автор, ответственный за переписку: Козловский Влади-
мир Леонидович — e-mail: kv11958@mail.ru;

Corresponding author: Vladimir L. Kozlovskii — e-mail:
kv11958@mail.ru

To cite this article: Kozlovskii VL, Lepik OV, Popov MYu, Kosterin DN. The role of pharmacogenic factor in the modulation of compliance to treatment. V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology. 2022; 56:3:8-12. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2022-3-8-12>. (In Russ.)

Conflict of interest: Vladimir L. Kozlovskii are member of the editorial board.

Как известно, приверженность к лечению является крайне важным фактором успешности любой терапии [16, 20]. Вопрос лекарственной комплаентности (фармакотерапевтической приверженности) наиболее остро встает тогда, когда речь идет о лечении хронической патологии у пациентов и отсутствии субъективных переживаний от проводимого лечения. В современных условиях в рамках ведущей терапевтической парадигмы, в основе которой лежит безопасность фармакотерапевтического пособия, при отсутствии субъективного ощущения какого-либо действия препаратов успех проводимой терапии может ставиться пациентом под сомнение.

Отсутствие каких-либо быстро развивающихся эффектов при приеме лекарств может формировать иллюзию приема плацебо. Как правило, при обсуждении проблемы комплаентности акценты расставляются на психологические факторы, которые определяют 50-70% приверженности популяции пациентов к лечению. Факторы психологической направленности (отрицательная плацебо-реакция, различного рода страхи морбидного и фармакогенного характера, «общественное мнение») и пассивная роль врача в преодолении факторов сопротивления способствуют снижению лекарственной комплаентности [5, 9, 23]. Очевидно, что данные аспекты наиболее остро выходят на первый план в ходе терапии психической патологии, где эти факторы дополняются анозогнозией, нарушениями мышления и т.д. (т.е. отрицанием наличия патологии в силу разнообразных причин).

Ввиду множества таких факторов вкупе с длительностью терапии до появления первых положительных результатов, проблема комплаентности при лечении психической патологии играет важную роль в формировании лекарственно резистентных случаев психических расстройств [2,3,4]. В то же время, говоря о роли субъективного переживания процесса терапии пациентом, нельзя игнорировать объективный аспект действия самого фармакогенного фактора в изменении приверженности к лечению. Как известно, самыми ярыми «комплаентными пациентами» являются наркозависимые потребители психоактивных веществ. Это может указывать на крайне важную роль фармакогенного фактора в формировании и изменении феномена приверженности к терапии с позиций фармакодинамики применяемых препаратов. То, что лекарство должно «нравиться», не вызывает сомнений, и приведенный пример с наркозависимыми — тому явное подтверждение. Но также очевидно и то, что препараты, имеющие обратный фармакодинамический эффект, могут неосознанно для пациента снижать приверженность к терапии подобными лекарствами.

В соответствии со сказанным, важным фактором (среди прочих) формирования приверженности/неприверженности к лечению является фармакогенный: «если бы в каждом препарате было что-то «чуть-чуть от морфина», проблема лекарственной комплаентности попросту бы исчезла». При этом следует подчеркнуть, что стимуляция эндогенной системы награды приводит к формированию собственно неосознанного ощущения удовлетворенности и осознается тогда, когда включаются эмоциональные реакции, связанные с обусловленным стимулом и его фиксацией при вовлечении мнестических механизмов.

В каком порядке включаются отдельные этапы стимуляции системы эндогенной системы награды, вопрос гипотетический, но заверенное осознание происходящего возникает при участии всех функциональных систем мозга от фазы нейрональной активности до формирования психогенной реакции. Принимая сказанное, можно конкретизировать, что и неосознаваемые реакции со стороны системы награды-наказания способствуют закреплению подкрепляющих или аверсивных стимулов, которые лежат в основе формирования обусловленного поведения. Каскад взаимосвязанных положительных и отрицательных, прямых и обратных нейрональных связей определяет знак общей удовлетворенности. При изучении механизмов действия аддитивных препаратов с современных позиций установлено, что ведущим нейрофизиологическим субстратом подкрепления является стимуляция эндогенной системы награды [7]. Механизмы формирования аддитивного поведения исследованы с нейрофизиологических позиций, а главным нейрхимическим компонентом системы является функциональная активность дофаминергической передачи в медиобазальных структурах мозга [21]. При этом контроль над активностью системы награды определяется множеством других нейрхимических факторов в соответствии с представительством рецепторных мишеней на нейронах этой системы [15].

Общая концепция системы награды мозга разрабатывалась еще с 60-х годов прошлого столетия. К настоящему времени основой общепринятой концепции функционирования системы награды считается активация дофаминергической передачи в мезолимбической и мезокортикальной системах мозга. Большая часть препаратов с аддитивным потенциалом прямо или вторично усиливают дофаминергическую передачу в ЦНС. Вторичное или опосредованное действие связано с модуляцией дофаминергической передачи со стороны опиатной, ГАМК-ергической, серотониновой и, возможно, холинергической систем мозга [6,15]. Важная роль физиологического тонуса системы награды поддерживается функционально антагонистической системой наказания [18]. По всей

видимости, диссоциация между функциональной активностью систем награды и «антинаграды» может определять патологию влечения [14]. Отчасти это может быть ассоциировано и с механизмами формирования приверженности к терапии.

Сводить субъективное ощущение удовлетворенности лечением только к фармакогенному влиянию, конечно, не стоит. Но несмотря на то, что потенциал приверженности складывается, помимо прямых осознаваемых эффектов хода терапии (терапевтических и побочных), из неосознаваемых стимулов активности системы награды-наказания, известные психологические факторы терапии имеют очевидное значение в ситуациях, где применяемые препараты практически не обладают синаптотропной активностью или не проникают через гематоэнцефалический барьер. В той же мере это справедливо и для препаратов, плохо проникающих через другие гисто-гематические барьеры. В то же время действие препаратов, обладающих даже минимальным влиянием на функциональную активность эндогенной системы награды-наказания, должно неосознанно отразиться на качестве приверженности к лекарственной терапии. Соответственно препараты синаптотропного действия, способные проникать через гематоэнцефалический барьер, могут гипотетически обладать «индивидуальным индексом эндогенной лекарственной комплаентности». Рассматривая с таких позиций различные классы психотропных средств, препараты, обладающие антипсихотической активностью, можно позиционировать, как средства, наиболее отчетливо несущие отрицательный потенциал в реализацию общей приверженности к терапии.

Все антипсихотики ослабляют эффективность дофаминергической передачи в ЦНС [12], в том числе, и структурах системы «награды» [11]. Снижение текущего тонуса дофаминергических процессов вместе с психологическими факторами дополняет отрицательный потенциал в совокупный режим соблюдения установок на лечение. При этом, основываясь на фармакодинамике антипсихотиков, можно полагать, что отдельные представители этого класса имеют значимые качественные отличия. Так, препараты с частичной агонистической активностью (арипипразол, карипразин) должны оказывать минимальное отрицательное действие на комплаентность, а такие средства, как галоперидол, способны наиболее существенно снижать приверженность к терапии. Помимо качественной избирательности антагонистического действия в отношении блокады дофаминергической передачи, не меньшее значение имеет способность препаратов зависимым от дозы образом модулировать процесс передачи: в малых дозах — усиливать (повышая комплаентность), в больших — подавлять (снижая комплаентность), что для некоторых средств является хорошо известным фактом (группа замещенных дибензамидов: сульпирид, тиаприд, и отдельные тиоксантены: флулентиксол). При этом вероятно, что сила взаимодействия препарата с дофаминовым рецептором отрицательно отражается на феномене лекарственной комплаентности. Средства с макси-

мальной избирательностью (галоперидол, сертиндол, луразидон), исходя из этого, должны оказывать большее отрицательное влияние на приверженность к приему лекарства, однако препараты последнего поколения, разработанные с приоритетом на безопасность применения, имеют больший потенциал «фармакогенной приверженности» приверженности.

Значительная широта нейрохимического действия некоторых антипсихотиков в большей или меньшей мере способна модулировать «фармакогенную отрицательную комплаентность», поскольку такие препараты наряду с блокадой системы награды могут влиять на механизмы ее внутреннего тонуса через систему «антинаграды», вторично модулируя ее активность. По-видимому, при этом возможно как усиление, так и подавление общей приверженности к терапии. Поскольку антипсихотиками *per se* свойственно формирование отрицательной комплаентности, можно полагать, что чем шире спектр нейрохимического действия препаратов, тем выше будет уровень согласия у пациентов, получающих данные средства (клозапин, хлорпромазин). Однако не только избирательность действия в отношении дофаминергических рецепторов может сказываться на качестве комплаентности, но и субъективная переносимость действия препарата с учетом мощности терапевтического потенциала и иных, уже побочных, эффектов (седация, стимуляция, колебания регуляции параметров вегетативной нервной системы и т.п.).

Вероятно, соотношение показателей эффективности/безопасности при прочих равных условиях формируют итоговый вариант уровня приверженности к терапии. Таким образом, если сказанное принять за основу, то каждому антипсихотику может быть присвоен специфический «индекс фармакогенной комплаентности». В целом для антипсихотических препаратов, относящихся к атипичному ряду, гипотетический показатель несогласия будет существенно ниже, чем у средств первого поколения. Это обусловлено нейрохимическим соотношением модуляции дофамин-серотониновых взаимодействий [13]. На уровень комплаентности к антидепрессивным препаратам может влиять их не прямое позитивное влияние на моноаминергическую передачу. Гипотетически это предопределяет высокий уровень согласия при терапии антидепрессантами [22]. В то же время, с учетом диссоциативного характера патологии [10], при прямом взаимодействии препаратов с серотонинергическими рецепторами общий положительный потенциал комплаентности между различными представителями этой группы должен различаться. Можно полагать, что препараты с прямым дозозависимым стимулирующим моноаминергическим действием (рецепторные антагонисты: тразодон, миртазапин) окажутся перспективными при оценке повышения комплаентности (хотя для них не исключено развитие разнонаправленных дозозависимых эффектов) в сравнении с препаратами, блокирующими обратный захват моноаминов. Механизмы блокады нейро-

нального захвата гетерогенны и в гетерохимической группе избирательных ингибиторов захвата, не установлено единого механизма блокады захвата и как следствие того — отсутствие перекрестных реакций, исключая результирующий нейрехимический эффект.

В отличие от антипсихотиков, широта нейрехимического действия антидепрессантов скорее скажется на снижении общего уровня согласия к терапии — за счет снижения тонуса системы награды через модуляцию других медиаторных систем. Препараты анксиолитического действия, особенно бензодиазепиновые производные, можно рассматривать как первые в ряду всех психотропных препаратов с позиций формирования высокого потенциала приверженности. При этом продолжительное назначение и повышение дозы при снижающейся эффективности (толерантность к действию) могут вызвать и патологическое пристрастие (аддиктивное поведение). Любопытно, что при этом не прямое активизирующее действие на систему награды может зависеть от дозы и выраженности толерантности к бензодиазепинам. Вероятно, в данном случае можно предполагать либо модулирующее стимулирующее действие (как например, для опиатов) [8], либо — торможение структур «антинаграды» и превалирование функционального тонуса системы награды [1]. Для анксиолитиков небензодиазепиновой структуры, не действующих через ГАМК-ергическую стимуляцию (гидроксизин, бупирон и др.), фармакогенный эффект в модуляции комплаентности будет пропорционален выраженности терапевтического эффекта. А priori при развитии клинического эффекта анксиолитиков (снятие напряжения и тревоги) ожидаемо преобладание хорошей комплаентности. Вероятно также то, что действие антиконвульсантов, как и ноотропов метаболотропного действия (рацетамы и подобные), на уровень комплаентности будет определяться индексом терапевтической эффективности/безопасности.

Заключение

Итак, оценивая эффективность терапии психических расстройств и уровень лекарственной ком-

плаентности, нельзя недооценивать важную роль, собственно, фармакогенного фактора в формировании приверженности к лечению. В заключение настоящей статьи следует отметить, что роль фармакогенного фактора в модуляции комплаентного поведения практически не исследована, в отличие от наркологии (фармакология подкрепляющего поведения). Важно то, что эндогенный статус функционирования системы награды-наказания, вероятно, персонифицирован, и при прочих условиях подкрепляющее поведение наркозависимых может быть связано с преобладанием функциональной активности системы «антинаграды» и стремлением к поиску стимулов/условий активации награды. В то же время проблема лекарственной комплаентности выходит за рамки психиатрии и наркологии, присутствуя во всех разделах медицины, где применяется фармакотерапия.

Как отмечалось, число некомплаентных пациентов составляет порядка 30–50% популяции больных. При этом наличие подкрепляющих свойств для большинства применяемых препаратов не исследовано. Все сказанное отражает перспективы изучения роли фармакогенного фактора в формировании поведения согласия. Особенно это справедливо для препаратов, влияющих не только на ЦНС, но и на вегетативную регуляцию, применяемых в терапии, кардиологии, гастроэнтерологии и т.д. Вполне допустимо, что в ходе исследования роли фармакогенного фактора в поведении согласия академический интерес может получить и прикладное значение. Например, изучение генетических аспектов оценки тонуса как системы награды, так и системы наказания с оценкой индекса преобладания той или иной системы, что позволит прогнозировать интегративный показатель комплаентности пациентов. В рамках разработки универсальной коррекционной «фармацевтической основы», если и не повышающей активно согласие (за счет стимуляции системы награды или подавления системы «антинаграды»), то компенсирующей отрицательное влияние фармакогенного фактора при применении ряда препаратов у лиц с определенным генотипом [13] значение имеет эндогенный тонус системы «награды/антинаграды» [1].

Литература / References

1. Козловский В.Л. Подавление активности системы «наказания» и перспективы фармакотерапевтической коррекции аддиктивных расстройств. *Вопросы наркологии*. 2014;1:111–120. Kozlovskii VL. *Suppression of the punishment system and prospects of pharmacotherapeutical correction of addictions. Voprosy narkologii*. 2014;1:111–120. (In Russ.).
2. Лапин И. П. Личность и лекарство: Введение в психологию фармакотерапии. СПб.: Деан. 2001. Lapin I.P. *Lichnost' i lekarstvo: Vvednie v psihologiyu farmakoterapii*. Spb.:Dean. 2001. (In Russ.).
3. Лутова Н.Б. Комплаенс и психопатологическая симптоматика. *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2012;3:59–65. Lutova NB. *Compliance and psychopathological symptoms. Obzrenie psikiatrii i medicinskoj psihologii im. V.M. Bekhtereva*. 2012;3:59–65 (In Russ.).
4. Лутова Н.Б., Петровская И.Н., Вид В.Д. Сознание болезни и комплаенс больных психозами. *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2014;1:10–15.

- Lutova NB, Petrovskaya IN, Vid VD. Illness insight and medication compliance in psychoses. *Obozrenie psikiatrii i medicinskoj psihologii im. V.M. Bekhtereva*. 2014;1:10-15. (In Russ.).
5. Consoli SG. Reflections about non compliance. *Ann Dermatol Venereol*. 2012;139(1):28-32. doi: 10.1016/S0151-9638(12)70106-0. PMID: 22305284
 6. Dickson SL, Egecioglu E, Landgren S, Skibicka KP, Engel JA, Jerlhag E. The role of the central ghrelin system in reward from food and chemical drugs. *Mol Cell Endocrinol*. 2011;20;340(1):80-7. doi: 10.1016/j.mce.2011.02.017. Epub 2011 Feb 24. PMID: 21354264
 7. Dragoni Divrak D. Reward System: A Guide For Wellness. *Adv Mind Body Med*. 2020;34(1):4-7. PMID: 32277748
 8. Fields HL, Margolis EB. Understanding opioid reward. *Trends Neurosci*. 2015;38(4):217-25. doi: 10.1016/j.tins.2015.01.002. Epub 2015 Jan 29. PMID: 25637939
 9. Gray R, T Wykes, K Gournay From compliance to concordance: a review of the literature on interventions to enhance compliance with antipsychotic medication. *J Psychiatr Ment Health Nurs*. 2002;9(3):277-84. doi: 10.1046/j.1365-2850.2002.00474.x.
 10. Greenberg T, Fournier JC, Stiffler R, Chase HW et al. Reward related ventral striatal activity and differential response to sertraline versus placebo in depressed individuals. *Mol Psychiatry*. 2020;25(7):1526-1536. doi: 10.1038/s41380-019-0490-5. Epub 2019 Aug 28. PMID: 31462766
 11. Juckel G. Inhibition of the reward system by antipsychotic treatment. *Dialogues Clin Neurosci*. 2016;18(1):109-14. doi: 10.31887/DCNS.2016.18.1/gjuckel. PMID: 27069385
 12. Kapur S, Mamo D. Half a century of antipsychotics and still a central role for dopamine D2 receptors. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2003;27(7):1081-90. doi: 10.1016/j.pnpbp.2003.09.004. PMID: 14642968
 13. Koob GF, Le Moal M. Addiction and the brain antireward system. *Annu Rev Psychol*. 2008;59:29-53. doi: 10.1146/annurev.psych.59.103006.093548. PMID: 18154498
 14. Koob GF. Antireward, compulsivity, and addiction: seminal contributions of Dr. Athina Markou to motivational dysregulation in addiction. *Psychopharmacology (Berl)*. 2017;234(9-10):1315-1332. doi: 10.1007/s00213-016-4484-6. Epub 2017 Jan 3. PMID: 28050629
 15. Koob GF. Negative reinforcement in drug addiction: the darkness within. *Curr Opin Neurobiol*. 2013;23(4):559-63. doi: 10.1016/j.conb.2013.03.011. Epub 2013 Apr 27. PMID: 23628232
 16. Liu JF, Li JX. Drug addiction: a curable mental disorder? *Acta Pharmacol Sin*. 2018;39(12):1823-1829. doi: 10.1038/s41401-018-0180-x. Epub 2018 Oct 31. PMID: 30382181,
 17. Möller HJ. Antipsychotic and antidepressive effects of second generation antipsychotics: two different pharmacological mechanisms? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2005;255(3):190-201. doi: 10.1007/s00406-005-0587-5. PMID: 15995903
 18. O'Sullivan SJ, Schwaber JS. Similarities in alcohol and opioid withdrawal syndromes suggest common negative reinforcement mechanisms involving the interoceptive antireward pathway. *Neurosci Biobehav Rev*. 2021;125:355-364. doi: 10.1016/j.neubio-rev.2021.02.033. Epub 2021 Feb 26. PMID: 33647322
 19. Playle JF, P Keeley Non-compliance and professional power. *J Adv Nurs*. 1998;27(2):304-11. doi: 10.1046/j.1365-2648.1998.00530.x.
 20. Reddy M S Non-compliance in pharmacotherapy. *Indian J Psychol Med*. 2012;34(2):107-9. doi: 10.4103/0253-7176.101762.
 21. Schultz W. Predictive reward signal of dopamine neurons. *J Neurophysiol*. 1998;80(1):1-27. doi: 10.1152/jn.1998.80.1.1. PMID: 9658025
 22. Vrieze E, Pizzagalli DA, Demyttenaere K, Hompes T, Sienaert P, de Boer P, Schmidt M, Claes S. Reduced reward learning predicts outcome in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. 2013;73(7):639-45. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.10.014. Epub 2012 Dec 8. PMID: 23228328
 23. Wright EC. Non-compliance--or how many aunts has Matilda? *Lancet*. 1993 Oct 9;342(8876):909-13. doi: 10.1016/0140-6736(93)91951-h. PMID: 8105172

Сведения об авторах

Козловский Владимир Леонидович — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, НМИЦ ПН им.В.М.Бехтерева, Россия, ул. Бехтерева, 3, Санкт-Петербург, 192019. E-mail: kvl1958@mail.ru

Лепик Ольга Витальевна — младший научный сотрудник, НМИЦ ПН им.В.М.Бехтерева, Россия, ул. Бехтерева, 3, Санкт-Петербург, 192019. E-mail: ovlepik@gmail.com

Попов Михаил Юрьевич — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, НМИЦ ПН им.В.М.Бехтерева, Россия, ул. Бехтерева, 3, Санкт-Петербург, 19201. E-mail: popovmikhail@mail.ru

Костерин Дмитрий Николаевич — кандидат медицинских наук, научный сотрудник, НМИЦ ПН им.В.М.Бехтерева, Россия, ул. Бехтерева, 3, Санкт-Петербург, 192019. E-mail: dmitrykosterin@bk.ru

Поступила 21.03.2022

Received 21.03.2022

Принята в печать 25.03.2022

Accepted 25.03.2022

Дата публикации 30.09.2022

Date of publication 30.09.2022

Обозрение психиатрии и медицинской психологии
им. В.М. Бехтерева, 2022, Т. 56, № 3, с. 13-29,
<http://doi.org/10.31363/2313-7053-2022-56-3-13-29>

V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology,
2022, T. 56, no 3, pp. 13-29,
<http://doi.org/10.31363/2313-7053-2022-56-3-13-29>

Роль дофамина и норадреналина в алкоголь-зависимом поведении: от корреляций к механизмам

Научный обзор

Гриневич В.П.¹, Немец В.В.², Крупицкий Е.М.^{3,4}, Гайнетдинов Р.Р.^{1,2}, Будыгин Е.А.¹

¹ Научно-технологический университет «Сириус», ФТ Сириус, Краснодарский край, Россия

² Санкт-Петербургский государственный университет, Россия

³ Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, Россия

Резюме. Используя модели на животных, воспроизводящие ключевые характеристики алкогольной зависимости, был достигнут значительный прогресс в идентификации нейрохимических субстратов данного заболевания, ведущую роль среди которых играют дофамин и норадреналин. Последние внедрения оптогенетических технологий в область алкогольных исследований предоставили возможность идентифицировать в пределах дофаминергической и норадренергической систем специфические паттерны нейротрансмиссии, которые формируют этанол-зависимое поведение. Представленный обзор литературы преимущественно сфокусирован на экспериментальных исследованиях, демонстрирующих эффективность современных технологий в раскрытии катехоламиновых механизмов аддиктивного поведения, направленного на употребление алкоголя.

Ключевые слова: этанол, алкогольная зависимость, поведение, дофамин, норадреналин, вольтамметрия, оптогенетика

Информация об авторах:

Гриневич Владимир Павлович — e-mail: grinevich.vp@talantiuspeh.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3744-8231>

Немец Всеволод Владимирович — e-mail: v.v.nemets@spbu.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1222-6926>

Крупицкий Евгений Михайлович — e-mail: kruenator@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0529-4525>

Гайнетдинов Рауль Радикович — e-mail: gainetdinov.raul@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2951-6038>

Будыгин Евгений Александрович — e-mail: budygin.ea@talantiuspeh.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5675-0279>

Как цитировать: Гриневич В.П., Немец В.В., Крупицкий Е.М., Гайнетдинов, Р.Р., Будыгин Е. А. Роль дофамина и норадреналина в алкоголь-зависимом поведении: от корреляций к механизмам. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2022; 56:3:13-29. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2022-3-13-29>

Конфликт интересов: Евгений М. Крупицкий является заместителем главного редактора журнала.

Благодарности: работа выполнена при поддержке Научно-технологического университета «Сириус» в рамках проекта за номером NRB-RND-2114 «Нейрохимические механизмы патологических мотиваций при нервно-психических расстройствах и их фармакологическая коррекция». Немец В.В. был поддержан в рамках проекта за номером 93018770 Санкт-Петербургского государственного университета. Авторы статьи выражают благодарность Герасимовой Елене Вячеславовне за помощь в оформлении литературы.

Dopamine and norepinephrine role in alcohol-addictive behavior: from correlations to mechanisms

Scientific review

Grinevich V.P.¹, Nemets V.V.², Krupitsky E.M.^{3,4}, Gainetdinov R.R.^{1,2}, Budygin E.A.¹

¹ Sirius University of Science and Technology, FD Sirius, Krasnodarsky Region, Russia

² St. Petersburg State University, Russia

³ V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia

⁴ St.-Petersburg First Pavlov State Medical University, Russia

Автор, ответственный за переписку: Будыгин Евгений Александрович — e-mail: budygin.ea@talantiuspeh.ru

Corresponding author: Evgeny A. Budygin — e-mail: budygin.ea@talantiuspeh.ru

Summary. Using animal models that translate key features of alcohol dependence, the field has faced remarkable achievements in identifying neurochemical substrates of this disease with dopamine and norepinephrine playing significant role. Moreover, recent utilization of optogenetics in alcohol research provides with an opportunity in specifying patterns of neurotransmission within dopaminergic and noradrenergic neural circuits that govern ethanol-addictive behavior. This review summarizes experimental findings to demonstrate the effectiveness of the latest technologies in revealing the mechanisms bridging catecholamines' specific changes with alcohol seeking, consummatory and relapsing behaviors.

Key words: ethanol, alcohol dependence, behavior, dopamine, norepinephrine, voltammetry, optogenetics

Information about the authors:

Vladimir P. Grinevich — e-mail: grinevich.vp@talantiuspeh.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3744-8231>

Vsevolod V. Nemets — e-mail: v.v.nemets@spbu.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1222-6926>

Evgeny M. Krupitsky — e-mail: krueator@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0529-4525>

Raul R. Gainetdinov — e-mail: gainetdinov.raul@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2951-6038>

Evgeny A. Budygin — e-mail: budygin.ea@talantiuspeh.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5675-0279>

To cite this article: Grinevich VP, Nemets VV, Krupitsky EM, Gainetdinov RR, Budygin EA. Dopamine and norepinephrine role in alcohol-addictive behavior: from correlations to mechanisms. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2022; 56:3:13-29. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2022-3-13-29>. (In Russ.)

Conflict of Interests: Evgeny M. Krupitsky is a Deputy Editor-in-Chief for the Journal

Acknowledgments: the work was supported by the Sirius University of Science and Technology within the framework of the project number NRB-RND-2114 «Neurochemical mechanisms of pathological motivations in neuropsychiatric disorders and their pharmacological correction». Vsevolod V. Nemets was supported under project number 93018770 of St. Petersburg State University. The authors of the article express their gratitude to Elena V. Gerasimova for her help in preparing the literature.

Алкогольная зависимость, согласно новейшей Международной классификации болезней МКБ-11, принятой ВОЗ в 2019 г., определяется как расстройство регуляции приема алкоголя в результате его хронического потребления. Ключевыми признаками алкогольной зависимости являются патологическое влечение к алкоголю, несмотря на понимание негативных последствий. Физиологические проявления алкогольной зависимости включают также выработанную толерантность к эффектам алкоголя и синдром отмены с последующим приемом алкоголя для купирования симптомов.

Злоупотребление алкоголем приводит не только к серьезным индивидуальным проблемам со здоровьем, но и к социально-экономическим проблемам в обществе, среди которых тунеядство, правонарушения, насилие, проблемы в семье и прочие [80, 138]. В клинической картине алкогольной зависимости нередко эпизоды чрезмерного употребления алкоголя, приводящие к тяжелой интоксикации и нарушению обмена веществ. Алкогольная зависимость — это хроническое рецидивирующее заболевание [102].

Выяснение природы нейробиологических мишеней первичного действия этанола и их роли в последующих адаптивных процессах, происходящих в мозге животных и человека при хроническом употреблении этанола, имеет решающее значение для понимания центральных механизмов патогенеза алкогольной зависимости и разработки эффективных методов коррекции и лечения данной патологии [80, 102]. К сожалению, наши знания о конкретных нейрохимических механизмах, ответственных за развитие и прогрессирование синдрома зависимости все еще ограничены. Этанол оказывает влияние практически на

все гомеостатические и регуляторные процессы в мозге, включая нейромедиаторные, однако современные исследования главным образом сфокусированы на изменениях, наблюдаемых в дофаминовой и норадреналиновой системах [36, 46, 62, 117, 129].

Если о повышение уровня дофамина (ДА) в мезолимбической системе под влиянием этанола известно ещё с конца 1980-х годов [69], то на сегодняшний день внедрение широкого спектра экспериментальных моделей с использованием животных и современных технологий позволило получить более расширенные сведения о роли ДА в нейробиологических эффектах этанола [11, 117, 129]. Это также подтверждается клиническими данными об участии ДА в развитии алкогольной зависимости [14, 26, 77]. Помимо этого, исследования как на животных, так и на людях, демонстрируют нарушения в показателях норадреналиновой системы мозга [46, 62, 149]. Тела норадренергических нейронов сгруппированы в ядрах моста и ствола мозга, а аксоны этих ядер широко распространены по всему мозгу, включая многочисленные области, вовлеченные в ответы на стресс, в процессы возбуждения и торможения, а также в поведение, направленное на употребление алкоголя. Самым большим и лучше всего охарактеризованным из этих ядер является голубое пятно (ГП), которое посылает свои проекции в вентральную область покрышки (ВОП), миндалевидное тело и кору мозга. ГП участвует в когнитивной и сенсорной обработке поступающих сигналов, а также в формировании стрессорной реакции [121, 132]. Было показано, что норадренергические афференты от ГП к ВОП модулируют возбуждение дофаминовых нейронов в прилежащем ядре, хвостатом ядре и префронтальной коре [89] посредством ак-

тивации $\alpha 1$ -адренорецепторов [114]. Фактически, как в доклинических, так и в клинических исследованиях было обнаружено, что селективные антагонисты $\alpha 1$ -адренорецепторов и агонисты $\alpha 2$ -адренорецепторов изменяют алкоголь-зависимое поведение [62].

Было также обнаружено, что многие аффективные и связанные со стрессом расстройства сочетаются с алкоголь-зависимым поведением [51, 61, 152]. Более того, повышенная вероятность развития алкогольной зависимости была продемонстрирована у людей с диагностированным посттравматическим стрессом [76]. Алкоголь, как известно, является эффективным средством для снятия стресса и купирования тревожных состояний из-за его анксиолитического эффекта. Однако прекращение приёма алкоголя при его хроническом потреблении может усилить тревогу и другие симптомы, связанные со стрессом. Таким образом, стрессорные события могут способствовать чрезмерному употреблению алкоголя, в то время как повышенное употребление алкоголя может ухудшить симптоматику стрессогенных расстройств [51]. Вот почему разработка эффективных методов лечения таких патологических состояний требует не только лучшего понимания конкретных механизмов, ответственных за положительный подкрепляющий эффект этанола, но и механизмов, связывающих отрицательное подкрепление с зависимостью от алкоголя. За последние несколько десятилетий разработка и использование трансляционных моделей алкогольной зависимости на животных (143) привели к заметному прогрессу в нашем понимании действия этанола и стресса на синаптическую передачу в мозге, особенно имеющей место в дофаминовой и норадреналиновой системах. Возможно, и что важно, эти результаты позволили получить новые представления о тех нейронных цепях, которые участвуют в этанол-зависимом поведении, включая цепи между ВОП и ПЯ, между ГП и префронтальной корой, а также базолатеральную часть миндалины [143, 161]. Однако требуется еще изучить и расшифровать изменения, которые проявляются не только в результате действия самого этанола, но и в результате совокупного действия этанола и стресса, а также определить, играют ли эти изменения причинную роль в запуске аддиктивного поведения. Такие эксперименты требуют наличия возможностей управления активностью дискретных популяций нейронов с точным временным (мс) и пространственным (мкм) разрешением во время экспериментальной сессии аддиктивного поведения. Поэтому необходимо использовать усовершенствованные методы, которые позволяли бы выполнять такие манипуляции и исследовать реальную динамику нейротрансмиттеров *in vivo*. Недавние исследования в области алкогольной зависимости продемонстрировали перспективность комбинированного применения методов самовведения животными этанола с оптогенетической избирательной стимуляцией отдельных нейронов (или группы нейронов) и электро-

химической регистрацией нейромедиаторов в мозге. Хотя в исследованиях алкогольной зависимости использование данных методов находится еще в начальной стадии, последние результаты уже позволяют по-новому взглянуть на определяющую роль конкретных нейронных сетей в поведении, направленном на поиск и употребление этанола.

Данный обзор сфокусирован на том, чтобы особо подчеркнуть, как последние методологические разработки помогают нам понять значение различий в паттернах катехоламинергической нейротрансмиссии в отдельных нейронных цепях для запуска или подавления алкоголь-зависимого поведения.

Эффекты однократного введения этанола на динамику катехоламинов в мозге

Механизмы центрального действия этанола изучаются давно и преимущественно на моделях с использованием грызунов (лабораторных крыс и мышей). Установлено, что этанол при остром введении изменяет активность большинства нейротрансмиттерных систем в мозге, в том числе ДА [52, 151], норадреналина (НА) [149], γ -аминомасляной кислоты [79, 125], глутамата [158], серотонина [60], аденозина [100], нейрорептида Y [135], вазопрессина [44] и др. При этом реагирование мезолимбической дофаминовой системы в ответ на действие этанола или других аддиктивных веществ весьма выражено. Хотя степень изменений дофаминовой системы и зависит от природы аддиктивного вещества, однако вектор этих изменений в определенной мере одинаково предсказуем, что указывает на некоторую универсальность роли ДА в механизмах зависимости [92]. Цепи дофаминергических нейронов в ВОП и их проекций в ПЯ (и части других областей мозга) тесным образом связаны с регуляцией системы вознаграждения в мозге (brain reward system). Как следствие, механизмам нейротрансмиссии ДА уделяется большое внимание в области исследований алкогольной зависимости.

Работы с опытами на грызунах продемонстрировали, что этанол, так же, как и другие наркотические вещества, при однократном введении увеличивает частоту возбуждения дофаминергических нейронов в области ВОП [18, 95] и, как следствие, увеличивает выброс ДА из аксональных окончаний [69, 133]. В то же время обратный нейрональный захват ДА с помощью специфичного плазмолемного транспортера, параметры которого измеряли с помощью *in vitro* и *in vivo* вольтамметрии, остаётся неизменным [24, 25, 71]. Важно отметить, что действие этанола на дофаминергические нейроны в области ВОП может быть опосредовано его первым основным метаболитом — ацетальдегидом, который способен непосредственно увеличивать активность дофаминергических нейронов в этой области [37, 47, 91]. Более того, ацетальдегид в головном мозге может спонтанно либо посредством ферментативной реакции взаимодействовать с ДА с образованием тетрагидроизохинолинового алкалоида сальсоино-

ла (САЛ), уровень которого значительно повышается в дофаминергических нейронах стриатума и гипоталамуса после введения животным этанола [3, 27, 84, 96, 101].

Введение этанола усиливает реакцию ДА с дофальдегидом (моноаминоксидазный продукт ДА) с образованием тетрагидропапаверолина (ТНР), биологического предшественника морфина [88, 120]. В работах по фармакологической характеристике тетрагидроизохинолиновых производных ДА показано, что САЛ и ТНР оказывают выраженное влияние на нейрофизиологические эффекты этанола [12, 35, 88, 96, 97]. Что касается подкрепляющих свойств этанола, наиболее интригующие экспериментальные данные заключаются в том, что САЛ и ТНР, введенные в желудочки головного мозга крыс или обезьян, вызывают аномально высокое и длительное употребление этанола [90, 98, 153]. Также было показано, что микроинъекции ТНР в ПЯ вызывают интенсивное предпочтение этанола у крыс [43]. Кроме того, САЛ проявляет высокое сродство к высокоаффинным дофаминовым D2/D3 рецепторам [2, 4, 113]. Интересно, что внутримозговое введение САЛ значительно увеличивает экстраклеточную концентрацию ДА (160). Примечательно, что способность САЛ увеличивать выброс ДА в полосатом теле оказалось значительно сильнее, чем у метамфетамина [99].

Резюмируя вышеизложенное, можно предположить, с одной стороны, что нейробиологические эффекты этанола частично опосредуются его первым метаболитом — ацетальдегидом, образование которого в мозге убедительно доказано [66, 162], а с другой стороны, что в роли внутриклеточных субстратов, помимо самого ДА, могут быть сопутствующие минорные метаболиты ДА. Концентрация алкалоидных метаболитов ДА в мозге, будучи следовой у интактных животных, прямо зависит от поступления этанола в мозг или, возможно, из пищевых продуктов (к примеру, сальсолин содержится в бананах и шоколаде). Также тетрагидроизохинолиновые алкалоиды могут иметь более широкий фармакологический спектр, чем у ДА, в частности, они действуют на опиатные рецепторы в среднем мозге.

Согласно данным позитронно-эмиссионной томографии, проведенной на человеке с применением [^{11}C]raclopride в качестве лиганда, этанол усиливает выброс ДА в мозге, преимущественно в вентральном ПЯ, что явилось подтверждением гипотезы о том, что активация мезолимбического ДА, опосредующая подкрепление, является общим свойством наркотических веществ [14]. Важно подчеркнуть, что ДА может высвобождаться в терминальной области при двух характерных режимах или паттернах возбуждения нейрона: тоническом, т. е. когда единичные спайки активности наблюдаются с частотой не более 5 Гц, и фазическом, когда работа нейрональных клеток синхронизирована и частота проведения импульса достигает частот равных или более 20 Гц [6, 53, 56, 124, 154]. Эти паттерны воспроизводят дискрет-

ные режимы реагирования дофаминергического нейрона, что приводит к изменениям концентрации ДА с длительностью от нескольких секунд до нескольких минут [154]. В частности, тоническое возбуждение приводит к базальной внеклеточной концентрации ДА (обычно ниже 50 нМ) [106], в то время как возбуждение с фазическим паттерном приводит к относительно большому повышению уровня нейромедиатора. Так, при фазическом воздействии этот уровень может значительно превышать 50 нМ [49, 55-59, 68, 154, 155].

Важно отметить, что эти два режима нейротрансмиссии ДА, по-видимому, выполняют различные функции и таким образом, стимуляция нейронов в каждом из этих режимов (тоническом или фазическом) может привести к различным поведенческим последствиям. С помощью методов микродиализа и быстро-сканирующей циклической вольтамметрии было показано, что этанол изменяет как тонические (микродиализ), так и фазические (вольтамметрия) колебания ДА в ПЯ [110]. Однако, до недавнего времени, роль тонического и фазического ДА в формировании аддиктивного поведения, связанного с поиском и употреблением этанола, оставалась неизвестной.

Следует отметить, что изменениям центральной норадренергической трансмиссии при остром введении этанола уделено меньше внимания по сравнению с дофаминергической трансмиссией. Тем не менее, Борг и соавторы (1981) обнаружили повышенный обратный захват НА как у лиц с алкогольной зависимостью, так и у здоровых людей контрольной группы [15]. Аналогично у крыс также выявлено увеличение обратного захвата НА в головном мозге после однократной дозы этанола [29, 67, 128]. Кроме этого, было показано, что после разового внутрибрюшинного введения этанола в дозе 2 г/кг уровни НА оказались повышены в ПЯ [74] и базолатеральной миндалине [73] у социально изолированных, но не у контрольных крыс. Было высказано предположение, что эти изменения могут способствовать эскалации алкоголь-зависимого поведения, наблюдаемого у крыс, подвергшихся хроническому стрессу [73]. Исследование с помощью микродиализа на свободноподвижных крысах показало, что этанол (0,5, 1,0 г/кг), так же как и никотин, кокаин, амфетамин или морфин, при внутрибрюшинном введении дозозависимо повышают уровень НА в диализатах миндалевидного тела [70].

В совокупности, рассмотренные в этом разделе данные, свидетельствуют о том, что однократное действие этанола оказывает стимулирующее влияние на нейротрансмиссию обоих катехоламинов как ДА, так и НА.

Хроническое действие этанола на динамику катехоламинов в мозге

Нейрохимические исследования однократного действия аддиктивных веществ на нейромедиаторные системы, по большей части, предоставляют информацию о направленности и величине из-

менений в концентрации катехоламинов в отделах мозга, что не может привести к пониманию нейрорегуляций, обуславливающих развитие аддиктивного поведения. Изучение хронического действия этанола на динамику ДА в головном мозге позволяет выявлять долговременные адаптивные, и, вероятнее всего, специфичные в отношении алкогольной зависимости процессы в нейронных сетях и поэтому требуют более детального рассмотрения. В отличие от однократного действия этанола, которое стимулирует выброс ДА, хроническое введение этанола и даже его последующая отмена приводят к противоположному эффекту, к гиподофаминергическому состоянию [78, 92, 151].

Снижение активности мезолимбических дофаминергических нейронов считается одной из важных причин, ведущих к выработке зависимости и провоцирующих запуск поведения, направленного на поиск и употребление этанола, или других аддиктивных веществ [36, 78, 92]. Низкие уровни ДА в хвостом ядре мозга были обнаружены у пациентов, страдающих алкогольной зависимостью [103]. Это клиническое наблюдение хорошо согласуется с экспериментальными электрофизиологическими и биохимическими данными о значительном снижении частоты спонтанных возбуждений мезолимбических дофаминергических нейронов в период синдрома отмены у крыс [38] и мышей [9]. В аналогичных исследованиях с применением метода микродиализа показано достоверно значимое снижение внеклеточных уровней ДА в ПЯ у крыс при хроническом введении этанола [10, 40, 115]. Интересно отметить, что после снижения уровней ДА вследствие хронической алкоголизации, при последующем употреблении алкоголя наблюдается восстановление первоначальных концентраций ДА в ПЯ как при добровольном его употреблении [150], так и при пассивном его введении [38, 39]. Более того, исследования, проведенные на крысах в экспериментах с внутривенной самостимуляцией, продемонстрировали, что обученные употреблять раствор этанола животные в период алкогольной депривации прибегали к самостимуляции даже при повышенной силе тока [123]. Следовательно, можно предположить, что нейрональный субстрат, ответственный за поддержание самостимуляции мозга животными, гиперполяризован, но более рефрактерен у зависимых от этанола субъектов по сравнению с интактным контролем [36]. Однако, электрическая стимуляция не является специфичной только для ДА, поэтому полностью исключить при этом участие других нейромедиаторных систем не представляется возможным.

С помощью вольтамметрии *in vitro* было показано ускорение обратного захвата ДА в полосатом теле (стриатуме) у пьющих этанол крыс или обезьян [21, 34], а также у крыс, подвергшихся хроническому воздействию парами этанола [23]. Также с использованием метода вольтамметрии было показано, что хроническая алкогольная интоксикация приводит к повышению уровня белка-транспортера ДА [116]. Следовательно, повышение

обратного захвата ДА может способствовать снижению его внеклеточной концентрации.

Представляют интерес и данные о повышении чувствительности ВОП к подкрепляющим эффектам алкоголя, полученные как в эксперименте с предпочитающими алкоголь крысами при хроническом потреблении этанола, так и в другом хроническом эксперименте, в котором крысы получали алкоголь в результате повторяющихся циклов доступа к алкоголю и его депривации [111, 112]. Не менее важным явилось наблюдение повышенного выброса ДА из проецируемых из ВОП нервных окончаний у животных после хронического действия этанола в ответ на его однократное введение [18, 41]. В другой работе было показано, что мыши, хронически употребляющие большие дозы алкоголя, демонстрировали более высокий ответ ДА в ПЯ при фазической, но не тонической стимуляции, по сравнению с контрольной группой, не получавшей этанол [82].

Хроническое действие этанола также оказывает влияние на пресинаптические дофаминовые ауторецепторы D2 (D2R), которые в первую очередь участвуют в регуляции выброса ДА из нервного окончания по принципу обратной связи [65, 139, 144-146]. Позитронно-эмиссионной томография мозга у людей, злоупотребляющих этанолом, опиоидами, кокаином и амфетамином, показала снижение экспрессии D2R в областях системы вознаграждения [146]. И наоборот, при трансфекции РНК, кодирующей D2R, в мозге крысы наблюдалось значительное увеличение экспрессии этих рецепторов, и как результат, значительное снижение употребления этанола у алкоголь-зависимых крыс [134]. Эти результаты подтверждают гипотезу о важной роли регуляции нейротрансмиссии ДА через D2R в механизмах, лежащих в основе алкогольной зависимости.

На наш взгляд, особое внимание должно быть уделено исследованиям по изучению динамики активности дофаминергической системы в мозге, которая коррелирует с инициацией и поддержанием употребления алкоголя животными в оперантной поведенческой модели. В ряде исследований была выявлена прямая зависимость между уровнем ДА в мозге и аппетентной (поисковой) и консуматорной фазами поведения животных. Так с помощью метода микродиализа было показано повышение концентрации ДА в ПЯ у крыс во время помещения их в оперантную камеру и в первые несколько минут консуматорной фазы употребления этанола [42]. Однако сам по себе акт нажатия рычага, отражающий мотивацию к алкогольному потреблению, не изменял уровень ДА в ПЯ. Следует уточнить, что микродиализ является наиболее подходящим методом для оценки изменений тонического ДА в мозге, поскольку имеет относительно медленное временное разрешение (минуты). Таким образом, измерения концентрации ДА, получаемые с помощью микродиализа, маскируют изменения в ДА выбросе, происходящем на секундной шкале (фазический ДА). Действительно, последние исследования с помо-

щью метода хемотретической фотометрии показали секундные подъемы концентрации ДА в ПЯ у крыс на разных этапах приема этанола. [82].

Длительное употребление алкоголя в конечном итоге приводит к поздним стадиям алкогольной зависимости, при которых преобладает негативное эмоциональное состояние психики, особенно при синдроме отмены. Данное состояние, по крайней мере частично, может быть связано с гиподофаминергией. Вместе с этим, дополнительную роль могут играть различные стрессорные факторы, приводящие к гиперактивации норадренергической системы. По данным клинических исследований, у страдающих алкогольной зависимостью пациентов наблюдается повышенная нейротрансмиссия НА в мозге и повышенная симпатическая активность на периферии, особенно в начале синдрома отмены [46, 62, 63, 107].

В настоящее время все чаще появляются доказательства того, что стратегии, направленные на коррекцию центральной норадренергической системы, могут быть успешными для разработки методов лечения алкогольной зависимости. В свете данных исследований препарат празозин (Prazosin) является перспективным средством. По клиническим данным, антагонист $\alpha 1$ рецепторов, празозин, снижает влечение к алкоголю и его употребление, вызванное стрессом, а также нормализует состояние, связанное с синдромом отмены алкоголя [48, 75, 127]. Другой $\alpha 1$ -блокатор доксазозин (Doxazosin), который также используется для лечения алкогольной зависимости, обладает более благоприятным фармакокинетическим профилем по сравнению с празозином, и который селективно эффективен у пациентов с болезнью Альцгеймера с длительной семейной историей алкогольной зависимости. Существуют также доказательства того, что $\alpha 2$ -агонисты, такие как локсидин, клонидин или более новый $\alpha 2$ -агонист дексметомидин, могут снижать гиперактивацию симпатической норадренергической системы при лечении синдрома отмены алкоголя [31, 32, 147].

Как показало исследование на крысах, хронически подвергавшихся воздействию высоких доз этанола, введение блокатора $\alpha 1$ -адренорецепторов празозина [148] или блокатора β -адренорецепторов пропранолола [50] снижало увеличение употребления этанола в процессе формирования алкогольной зависимости. Во время синдрома отмены алкоголя наблюдается повышенная симпатическая активность, которая вызывает аверсивные соматические симптомы, тем самым способствуя рецидиву [64]. В исследованиях на крысах блокада $\alpha 1$ -или β -адренорецепторов [109, 136] или активация $\alpha 2$ -адренергических ауторецепторов [109] уменьшали симптомы отмены алкоголя, такие как судороги, тремор, двигательную гиперактивность. Также было показано, что блокада НА передачи во время синдрома отмены алкоголя снижает дальнейшее употребление этанола [148].

Таким образом, этанол при хроническом воздействии оказывает существенное влияние на дофаминергическую и норадренергическую системы

головного мозга. Повлекшие изменения приводят к дисбалансу, характеризующемуся гипофункцией ДА системы и гиперфункцией НА системы. Однако, роль этих адаптивных изменений в формировании аддиктивного поведения до настоящего времени остаётся до конца не выясненной. Использование оптогенетических методов в сочетании с адекватными поведенческими моделями алкогольной зависимости предоставляет новые возможности ответить на данный вопрос. В следующем разделе мы обобщили последние данные, которые показывают, как катехоламины участвуют в формировании поведения, связанного с поиском и употреблением алкоголя.

От корреляций к причинно-следственным связям

Выявление изменений в концентрации нейротрансмиттеров, коррелирующих с употреблением алкоголя, является важным первым шагом к пониманию роли определенных систем мозга в развитии аддиктивного поведения. Однако сложность задачи состоит в том, чтобы определить, действительно ли эти нейробиологические изменения запускают и контролируют вышеуказанное поведение, а не являются коррелятивными или вторичными по своей природе. Последние технологические достижения, такие как, например, применение оптогенетики в нейробиологических исследованиях, дают возможность ответить на этот важный вопрос [5, 11, 137, 157]. Действительно, оптогенетический подход позволяет нам точно имитировать определенные паттерны нейротрансмиссии в различных нейронных цепях во время поведения, направленного на поиск и получение алкоголя [11, 20, 33]. Таким образом, становится возможным гораздо более глубокое исследование роли нейротрансмиттеров головного мозга в алкоголь-зависимом поведении.

Поведение, связанное с употреблением алкоголя, можно разделить на два отдельных компонента или фазы. Мотивационный компонент непосредственно связан с действием, направленным на поиск и получение алкоголя, и последующий консуматорный компонент — с непосредственным употреблением алкоголя. Независимое нарушение регуляции обоих компонентов поведения может способствовать развитию и дальнейшей эскалации алкогольной зависимости. Для изучения роли различных паттернов дофаминовой нейротрансмиссии в инициации мотивационного и консуматорного компонентов алкоголь-зависимого поведения был использован оптогенетический подход [11]. Для этого в тесте «свободного выбора» крысы получали 20% раствор этанола и воду в течение трех суток, включая понедельник, среду и пятницу. Животным, которые демонстрировали высокие стабильные уровни потребления алкоголя в течение первых 7 недель, в вентральную область покрышки (ВОП) под анестезией была введена вирусная конструкция с тирозингидроксилазным промотором, обеспечивающим экспрес-

сию канального родопсина 2 (ChR2) исключительно в дофаминергических нейронах.

Такой дизайн эксперимента позволяет изучать влияние оптогенетической активации дофаминергических нейронов в ВОП на добровольное употребление алкоголя в фармакологически значимых дозах. Эксперименты показали, что тонические и фазические паттерны активации дофамин-содержащих клеток в области ВОП могут по-разному влиять на количество потребляемого раствора этанола без существенного влияния на употребление воды. Так, была обнаружена существенная задержка во времени акта первого употребления алкоголя и снижение его общего количества, выпитого в течение 10-минутной низкочастотной (5 Гц) тонической стимуляции тел дофаминергических нейронов [11]. Важно отметить, что тот же протокол стимуляции не давал эффекта при применении в «домашней» клетке за 10 минут до перемещения животных в экспериментальную установку с алкоголем. Неоднократно постулировалось, что повышенная тоническая активность ДА должна вызывать подавление фазического высвобождения нейротрансмиттера через механизм обратной связи, опосредованным пресинаптическими D2R [20, 54, 108]. Фазический выброс может активироваться ассоциируемыми с алкоголем сигналами окружающей среды и является критичным для формирования мотивационного поведения, направленного на получение вознаграждения [131]. Примечательно, что в условиях используемого теста [11] максимальное употребление алкоголя происходило в течение первых 5–10 минут каждой экспериментальной сессии. В это время крысы получали ассоциированные с получением алкоголя сигналы одновременно со стимуляцией ВОП.

Следовательно, оптогенетическое смещение выброса ДА в сторону тонического паттерна нейротрансмиссии могло препятствовать инициированию фазических сигналов, естественным образом запускаемых контекстуальными стимулами. Раствор этанола оставался доступным в течение 20 минут уже после стимуляции, таким образом, крысы имели возможность компенсировать количество недоупотребленного алкоголя. Однако, такой компенсации не произошло. Возможно, что оптогенетически вызванное увеличение тонической нейротрансмиссии, может имитировать фармакологический эффект этанола на экстраклеточный уровень ДА. В этом случае крысам требовалась более низкая доза для получения ожидаемого эффекта. Однако такая же стимуляция в «домашней» клетке вообще не влияла на употребление алкоголя в процессе тестирования. Следовательно, подавление фазического дофаминового ответа, связанного с контекстуальными стимулами в начале сессии, может быть эффективным и после прекращения оптической стимуляции.

В эксперименте с фазической стимуляцией достоверно значимых изменений в употреблении алкоголя не наблюдалось, включая латентный период до первого подхода к раствору этанола. Веро-

ятно, поскольку крысы уже были достаточно мотивированы на получение алкоголя, дальнейшее оптогенетическое усиление фазической нейротрансмиссии не оказалось эффективным. Следует отметить, что мотивация получить алкоголь не является связанной с его конечным употреблением [20, 119]. Так мета-анализ поведения 234 крыс не выявил корреляции между употреблением алкоголя и количеством нажатий педали для его получения [119]. Более того, введение D2R антагониста raclopride в ПЯ крыс избирательно снижало алкогольную мотивацию, не влияя на количество употребляемого алкоголя [118]. Следовательно, смещение дофаминовой нейротрансмиссии в фазический режим может усиливать мотивационный компонент алкоголь-зависимого поведения без изменений в его употреблении.

Следует упомянуть, что в последующем исследовании было обнаружено, что у мышей, употребляющих высокие дозы алкоголя, стимуляция ВОП тоническим режимом была не эффективной, в то время как фазическая стимуляция снижала употребление [72]. Однако параметры стимуляции в данном исследовании отличались от используемых в первом исследовании [11], а сгенерированные паттерны активности дофаминовых нейронов не подтверждались электрохимическими измерениями ДА в области аксональных окончаний. Кроме того, в более позднем эксперименте оптогенетическая активация не производилась непосредственно во время питьевых сеансов. Таким образом, вопрос о прямой причинно-следственной связи в данном исследовании между нейрхимическими последствиями и поведением остался открытым.

Важно отметить, что в ранних оптогенетических работах [11, 72] использовался поведенческий тест, который не позволял дискретно оценивать мотивационный компонент поведения. Поэтому следующим шагом стало устранение этого методического недостатка путем интеграции оптогенетического подхода с инструментальным тестом (нажатие на педаль для получения алкоголя), разделяющим мотивационную и завершающую консуматорную фазы поведения. Для имитации тонических и фазических режимов нейротрансмиссии использовались параметры стимуляции, ранее апробированные в нашей лаборатории [11, 93] и другими исследователями [5, 137]. Ожидаемые нейрхимические характеристики выброса ДА в реальном времени были подтверждены электрохимическими измерениями в условиях *in vivo* [20]. Используемые протоколы стимуляции не приводили к каким-либо непредсказуемым или дополнительным поведенческим, или нейрхимическим ответам.

Эксперименты показали, что фазическая и тоническая активации ВОП-ПЯ нейронной цепи противоположным образом действуют на мотивационное поведение (измеряемое количеством нажатий на педаль), направленное на получение алкоголя. В частности, мы обнаружили, что высокочастотная стимуляция, вызывающая фазиче-

ские паттерны выброса ДА с идентичными временными и концентрационными характеристиками, которые ранее регистрировались перед и во время получения наркотических веществ [105, 108], значительно эскалирует мотивационное поведение [20]. Напротив, применение низкочастотной стимуляции и, следовательно, перевод дофаминовой нейротрансмиссии преимущественно в тонический режим, подавляло это поведение [20]. Другое исследование, выполненное с использованием оптогенетического ингибирования дофаминовых нейронов ВОП, продемонстрировало первичную роль дофаминергической нейротрансмиссии в возникновение алкогольного рецидива [82]. Было выявлено, что для разных форм рецидива характерны соответствующие паттерны дофаминового ответа.

Таким образом, можно предположить, что перевод выброса ДА в тонический режим предотвращает актуализацию фазического ответа через активацию пресинаптических D2R. В течение многих лет это предположение основывалось преимущественно на результатах фармакологических подходов [54, 104, 108]. Более поздние исследования показали, что моноаминовый стабилизатор (-)-OSU6162, который является антагонистом D2R и увеличивает тонический выброс ДА в ПЯ [45], значительно снижал у крыс поведение, связанное с поиском алкоголя [77, 130]. Однако более полные доказательства в отношении механизма взаимодействия между тоническими и фазическими паттернами нейротрансмиссии ДА были предоставлены в недавнем исследовании, в котором оптогенетическую стимуляцию комбинировали с быстро сканирующей циклической вольтамметрией *in vivo* [20]. Было продемонстрировано, что как тоническая, так и фазическая активация ВОП усиливают выброс ДА, при этом амплитуда ответа была значительно больше при высокочастотном режиме стимуляции. Тем не менее, одновременная стимуляция тоническим и фазическим режимами приводила к значительному снижению ДА по сравнению с результатом только фазической активации [20].

Таким образом, можно заключить, что из-за оптогенетически стимулированного повышения тонического ДА у крыс редуцировался фазический выброс ДА, инициирующий мотивационное поведение, направленное на получение этанола. Данные исследования предполагают фармакологическую стратегию, которая задействует D2R для регуляции выброса нейротрансмиттера. Среди молекулярных мишеней, вписывающихся в эту стратегию, определенным интересом представляет рецептор следовых аминов TAAR1, который в свою очередь модулирует активность D2R [13, 17, 81]. Экспериментальные данные с использованием трансгенных мышей с редуцированным TAAR1 демонстрировали значительно большее предпочтение к этанолу и его повышенный уровень употребления по сравнению с интактными животными [83]. В то же время, агонист TAAR1 рецепторов (RO5263397) подавлял выраженность и развитие вызванной этанолом поведенческой сенсibili-

зации у нормальных животных, чего не наблюдалось у мышей с редуцированным TAAR1 [159].

В последние годы получены также убедительные доказательства, что норадренергическая трансмиссия играет не менее важную роль в формировании алкоголь-зависимого поведения. Следует отметить, что НА-передача имеет черты, сходные с дофаминовой нейротрансмиссией. Нейроны ГП также характеризуются двумя отличающимися режимами или паттернами: тоническим, который представляет собой базальную (низкочастотную) активность нейронов, и фазическим, когда клетками генерируются короткие импульсы, но с более высокой частотой [7, 8, 28].

Чтобы экспериментально выявить, как фазические и тонические паттерны влияют на мотивационный и консуматорный компоненты алкоголь-зависимого поведения, был использован вышеуказанный оптогенетический подход [33]. В результате, при данном подходе, было продемонстрировано противоположное влияние тонической и фазической стимуляций НА передачи на употребление алкоголя. Так тонический режим стимуляции ГП приводил к увеличению потребления раствора этанола, тогда как стимуляция с фазическим паттерном его снижала. Важно обратить внимание, что ранние электрофизиологические исследования выявили паттерн-специфическую активность ГП также в условиях стресса [16, 30, 85, 140]. Более того, тоническая, а не фазическая, активация проекций ГП усиливала тревожное поведение [86]. Таким образом, увеличение тонического НА, способного вызвать стрессоподобные состояния, эскалирует употребление алкоголя, что резко контрастирует с поведенческими последствиями таких же изменений в ДА [11]. Основываясь на данных этих двух исследований, в которых стимуляцию ДА и НА осуществляли с использованием оптогенетики, можно заключить, что норадренергическая и дофаминергическая нейротрансмиссии играют противоположную роль в регуляции потребления этанола.

Интерпретация снижения употребления алкоголя вследствие фазической активации ГП представляется более сложной в сравнении с последствиями тонической активации ГП. На самом деле, более раннее исследование показало, что фазическая стимуляция ГП не вызывает тревожного поведения [85]. Однако, фазическую активность ГП-НА системы увязывали с процессингом поступающих стимулов [122, 141]. Кроме того, было обнаружено, что фазическая стимуляция ГП у крыс способна вызывать связанные с поведенческим событием потенциалы в префронтальной коре (ПФК) [142]. Следовательно, мы можем предположить, что оптогенетически повышенная активность ПФК могла неблагоприятно влиять на когнитивные процессы, необходимые для алкоголь-зависимого поведения.

Мотивационное поведение (нажатие на педаль), направленное на получение этанола, оставалось интактным при тонической стимуляции ГП [33]. Примечательно, что крысы, которые под-

вергались социальной изоляции в раннем возрасте, демонстрировали повышенное беспокойство и, как следствие, повышенное употребление алкоголя. Однако они также не проявляли значительных изменений в алкогольной мотивации [87]. Таким образом, воспроизведение стрессового состояния с помощью тонической стимуляции норадренергической трансмиссии оказывало влияние на употребление этанола без изменения мотивационного поведения. В то же время, имитирование фазических паттернов имело выраженный ингибирующий эффект на алкогольную мотивацию. Следовательно, увеличение фазического ответа в цепях ГП-НА и ВОП-ДА вызывало противоположные последствия в отношении мотивационного поведения, равно как и тоническая стимуляция в отношении консуматорного компонента поведения употребления этанола [20, 33].

Заключение

В ряде нейробиологических исследований в области алкогольной зависимости продемонстрировано фундаментальное значение оптогенетического подхода для получения убедительных доказательств относительно детерминирующей роли нейротрансмиттерной динамики катехоламинов в отдельных нейронных цепях в регуляции алкоголь-зависимого поведения. Важным выводом, который вытекает из данного обзора, является то, что нейрохимические исследования должны акцентироваться на паттернах ней-

ропередачи, а не на традиционном «увеличении» или «снижении» концентраций нейромедиаторов. Действительно, в зависимости от паттерна, увеличение выброса катехоламина может привести к абсолютно противоположному результату, такому как усилению или ингибированию мотивационного поведения и употребления алкоголя. Важно отметить преимущество комбинирования оптогенетики с методами, позволяющими контролировать нейротрансмиттерную динамику в изучаемых структурах мозга в реальном времени.

Быстро-сканирующая циклическая вольтамметрия является одним из оптимальных методов для мониторинга паттернов высвобождения катехоламинов. Наконец, поведенческие подходы, которые интегрированы с оптогенетическими исследованиями, должны дифференцировать мотивационный и консуматорный компоненты алкоголь-зависимого поведения, поскольку они могут различным образом детерминироваться нейрохимической динамикой в той или иной нейронной цепи. Несомненно, использование новых методологических подходов, позволяющих исследовать причинно-следственную связь между нейротрансмиссией и поведением, поможет выявить нейробиологические механизмы, ответственные за развитие и эскалацию алкогольной зависимости. Понимание таких механизмов необходимо для создания более эффективных фармакологических и немедикаментозных (например, транскраниальная магнитная стимуляция) методов лечения алкогольной зависимости.

Литература / References

1. Панченко Л.Ф., Брюсов О.С., Балашов А.М., Гриневич В.П., Островский Ю.М. Взаимодействие некоторых алкалоидов тетрагидроизохинолина с опиатными рецепторами в гипоталамусе и среднем мозге крыс. *Вопр. Мед. Хим.* 1982;28(5):88-92.
Panchenko LF, Brusov OS, Balashov AM, Grinevich VP, Ostrovsky YM Interactions of some tetrahydroisoquinoline alkaloids with opiate receptors in the rat hypothalamus and midbrain. *Vopr Med Khim.* 1982;28(5):88-92. (In Russ).
2. Паценко А.А., Гриневич В.П. Высокая эффективность тетрагидроизохинолинов по отношению к сайтам связывания с высоким сродством дофамина в полосатом теле крысы. *Нейрохимия.* 1988;79(1):33-38.
Patsenko AA, Grinevich VP. High potency of tetrahydroisoquinolines to dopamine high affinity binding sites in rat striatum. *Neurokhimiya.* 1988;79(1):33-38. (In Russ).
3. Паценко А.А., Гриневич В.П. Определение содержания сальсолинола в полосатом теле крысы радиометрическим методом. *ВИНИТИ.* 1987;27250-B87:1-14.
Patsenko AA, Grinevich VP, Olshevskaya AB Radiochemical micromethod for the determination of the catechol-O-methyltransferase activity in rat tissues. *VINITI.* 1987;2830-B87:1-9. (In Russ).
4. Паценко А.А., Гриневич В.П., Островский Ю.М. Взаимодействие простых тетрагидроизохинолинов с опиатными и высокоаффинными дофаминовыми (D3) рецепторами в полосатом теле крысы. *Фармакол. Токсикол.* 1987;4:33-35.
Patsenko AA, Grinevich VP, Ostrovsky YuM. Interaction of simple tetrahydroisoquinolines with opiate and high-affinity dopamine (D3) receptors in the rat corpus striatum. *Farmakol. Toksikol.* 1987; 50:33-35. (In Russ).
5. Adamantidis AR, Tsai HC, Boutrel B, Zhang F, Stuber GD, Budygin EA, Touriño C, Bonci A, Deisseroth K, de Lecea L. Optogenetic interrogation of dopaminergic modulation of the multiple phases of reward-seeking behavior. *J Neurosci.* 2011;31(30):10829-10835. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.2246-11.2011>
6. Anstrom KK, Miczek KA, Budygin E. Increased phasic dopamine signaling in the mesolimbic pathway during social defeat in rats. *Neuroscience.* 2009;161(1):3-12.
7. Aston-Jones G, Bloom FE. Activity of norepinephrine-containing locus coeruleus neurons in behaving rats anticipates fluctuations in the sleep-waking cycle. *J Neurosci.* 1981;1(8):876-886.

- <https://doi.org/10.1523/jneurosci.01-08-00876.1981>
8. Aston-Jones G, Cohen JD. An integrative theory of locus coeruleus-norepinephrine function: adaptive gain and optimal performance. *Annu Rev Neurosci.* 2005;28:403-450.
<https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.28.061604.135709>
 9. Bailey CP, O'Callaghan MJ, Croft AP, Manley SJ, Little HJ. Alterations in mesolimbic dopamine function during the abstinence period following chronic ethanol consumption. *Neuropharmacology.* 2001;41(8):989-999.
[https://doi.org/10.1016/s0028-3908\(01\)00146-0](https://doi.org/10.1016/s0028-3908(01)00146-0)
 10. Barak S, Carnicella S, Yowell QV, Ron D. Glial cell line-derived neurotrophic factor reverses alcohol-induced allostasis of the mesolimbic dopaminergic system: implications for alcohol reward and seeking. *J Neurosci.* 2011;31(27):9885-9894.
<https://doi.org/10.1523/jneurosci.1750-11.2011>
 11. Bass CE, Grinevich VP, Gioia D, Day-Brown J, Bonin KD, Stuber GD, Weiner JL, Budygin E. Optogenetic stimulation of VTA dopamine neurons reveals that tonic but not phasic patterns of dopamine transmission reduce ethanol self-administration. *Frontiers in behavioral neuroscience.* 2013;7:173.
 12. Bassareo V, Frau R, Maccioni R, Caboni P, Manis C, Peana AT, Migheli R, Porru S, Acquas E. Ethanol-Dependent Synthesis of Salsolinol in the Posterior Ventral Tegmental Area as Key Mechanism of Ethanol's Action on Mesolimbic Dopamine. *Front Neurosci.* 2021;15:675061.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2021.675061>
 13. Berry MD, Gainetdinov RR, Hoener MC, Shahid M. Pharmacology of human trace amine-associated receptors: Therapeutic opportunities and challenges. *Pharmacology & therapeutics.* 2017;180:161-180.
 14. Boileau I, Assaad JM, Pihl RO, Benkelfat C, Leyton M, Diksic M, Tremblay RE, Dagher A. Alcohol promotes dopamine release in the human nucleus accumbens. *Synapse.* 2003;49(4):226-231.
<https://doi.org/10.1002/syn.10226>
 15. Borg S, Kvande H, Sedvall G. Central norepinephrine metabolism during alcohol intoxication in addicts and healthy volunteers. *Science.* 1981;213(4512):1135-1137.
<https://doi.org/10.1126/science.7268421>
 16. Borodovitsyna O, Joshi N, Chandler D. Persistent Stress-Induced Neuroplastic Changes in the Locus Coeruleus/Norepinephrine System. *Neural Plast.* 2018;2018:1892570.
<https://doi.org/10.1155/2018/1892570>
 17. Bradaia A, Trube G, Stalder H, Norcross RD, Ozmen L, Wettstein JG, Pinard A, Buchy D, Gassmann M, Hoener MC, Bettler B. The selective antagonist EPPTB reveals TAAR1-mediated regulatory mechanisms in dopaminergic neurons of the mesolimbic system. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(47):20081-20086.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0906522106>
 18. Brodie MS. Increased ethanol excitation of dopaminergic neurons of the ventral tegmental area after chronic ethanol treatment. *Alcohol Clin Exp Res.* 2002;26(7):1024-1030.
<https://doi.org/10.1097/01.alc.0000021336.33310.6b>
 19. Budygin EA. Dopamine uptake inhibition is positively correlated with cocaine-induced stereotyped behavior. *Neurosci Lett.* 2007;429(1):55-8.
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2007.09.064>
 20. Budygin EA, Bass CE, Grinevich VP, Deal AL, Bonin KD, Weiner JL. Opposite consequences of tonic and phasic increases in accumbal dopamine on alcohol-seeking behavior. *IScience.* 2020;23(3):100877.
 21. Budygin EA, John CE, Mateo Y, Daunais JB, Friedman DP, Grant KA, Jones SR. Chronic ethanol exposure alters presynaptic dopamine function in the striatum of monkeys: a preliminary study. *Synapse.* 2003;50(3):266-268.
 22. Budygin EA, John CE, Mateo Y, Daunais JB, Friedman DP, Grant KA, Jones SR. Chronic ethanol exposure alters presynaptic dopamine function in the striatum of monkeys: a preliminary study. *Synapse.* 2003;50(3):266-268.
<https://doi.org/10.1002/syn.10269>
 23. Budygin EA, Oleson EB, Mathews TA, Läck AK, Diaz MR, McCool BA, Jones SR. Effects of chronic alcohol exposure on dopamine uptake in rat nucleus accumbens and caudate putamen. *Psychopharmacology (Berl).* 2007;193(4):495-501.
<https://doi.org/10.1007/s00213-007-0812-1>
 24. Budygin EA, Phillips PE, Robinson DL, Kennedy AP, Gainetdinov RR, Wightman RM. Effect of acute ethanol on striatal dopamine neurotransmission in ambulatory rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001;297(1):27-34.
 25. Budygin EA, Phillips PE, Wightman RM, Jones SR. Terminal effects of ethanol on dopamine dynamics in rat nucleus accumbens: an in vitro voltammetric study. *Synapse.* 2001;42(2):77-79.
<https://doi.org/10.1002/syn.1101>
 26. Charlet K, Beck A, Heinz A. The dopamine system in mediating alcohol effects in humans. *Curr Top Behav Neurosci.* 2013;13:461-488.
https://doi.org/10.1007/7854_2011_130
 27. Chen X, Zheng X, Ali S, Guo M, Zhong R, Chen Z, Zhang Y, Qing H, Deng Y. Isolation and Sequencing of Salsolinol Synthase, an Enzyme Catalyzing Salsolinol Biosynthesis. *ACS Chem Neurosci.* 2018;9(6):1388-1398.
<https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.8b00023>
 28. Clayton EC, Rajkowski J, Cohen JD, Aston-Jones G. Phasic activation of monkey locus ceruleus neurons by simple decisions in a forced-choice task. *J Neurosci.* 2004;24(44):9914-9920.
<https://doi.org/10.1523/jneurosci.2446-04.2004>
 29. Corrodi H, Fuxe K, Hökfelt T. The effect of ethanol on the activity of central catecholamine neurones in rat brain. *J Pharm Pharmacol.* 1966;18(12):821-823.
<https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1966.tb07817.x>

30. Curtis AL, Leiser SC, Snyder K, Valentino RJ. Predator stress engages corticotropin-releasing factor and opioid systems to alter the operating mode of locus coeruleus norepinephrine neurons. *Neuropharmacology*. 2012;62(4):1737-1745. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.11.020>
31. Cushman P, Jr., Forbes R, Lerner W, Stewart M. Alcohol withdrawal syndromes: clinical management with lofexidine. *Alcohol Clin Exp Res*. 1985;9(2):103-108. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.1985.tb05527.x>
32. Darrouj J, Puri N, Prince E, Lomonaco A, Spevetz A, Gerber DR. Dexmedetomidine infusion as adjunctive therapy to benzodiazepines for acute alcohol withdrawal. *Ann Pharmacother*. 2008;42(11):1703-1705. <https://doi.org/10.1345/aph.1K678>
33. Deal AL, Bass CE, Grinevich VP, Delbono O, Bonin KD, Weiner JL, Budygin EA. Bidirectional Control of Alcohol-drinking Behaviors Through Locus Coeruleus Optoactivation. *Neuroscience*. 2020;443:84-92. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2020.07.024>
34. Deal AL, Konstantopoulos JK, Weiner JL, Budygin EA. Exploring the consequences of social defeat stress and intermittent ethanol drinking on dopamine dynamics in the rat nucleus accumbens. *Scientific reports*. 2018;8(1):1-9.
35. Deehan GA, Jr., Brodie MS, Rodd ZA. What is in that drink: the biological actions of ethanol, acetaldehyde, and salsolinol. *Curr Top Behav Neurosci*. 2013;13:163-184. https://doi.org/10.1007/7854_2011_198
36. Diana M. The dopamine hypothesis of drug addiction and its potential therapeutic value. *Front Psychiatry*. 2011;2:64. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2011.00064>
37. Diana M, Peana AT, Sirca D, Lintas A, Melis M, Enrico P. Crucial role of acetaldehyde in alcohol activation of the mesolimbic dopamine system. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1139:307-317. <https://doi.org/10.1196/annals.1432.009>
38. Diana M, Pistis M, Carboni S, Gessa GL, Rossetti ZL. Profound decrement of mesolimbic dopaminergic neuronal activity during ethanol withdrawal syndrome in rats: electrophysiological and biochemical evidence. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993;90(17):7966-7969. <https://doi.org/10.1073/pnas.90.17.7966>
39. Diana M, Pistis M, Muntoni A, Gessa G. Mesolimbic dopaminergic reduction outlasts ethanol withdrawal syndrome: evidence of protracted abstinence. *Neuroscience*. 1996;71(2):411-415. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(95\)00482-3](https://doi.org/10.1016/0306-4522(95)00482-3)
40. Diana M, Rossetti ZL, Gessa G. Rewarding and aversive effects of ethanol: interplay of GABA, glutamate and dopamine. *Alcohol Alcohol Suppl*. 1993;2:315-319.
41. Ding ZM, Rodd ZA, Engleman EA, McBride WJ. Sensitization of ventral tegmental area dopamine neurons to the stimulating effects of ethanol. *Alcohol Clin Exp Res*. 2009;33(9):1571-1581. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2009.00985.x>
42. Doyon WM, York JL, Diaz LM, Samson HH, Czachowski CL, Gonzales RA. Dopamine activity in the nucleus accumbens during consummatory phases of oral ethanol self-administration. *Alcohol Clin Exp Res*. 2003;27(10):1573-1582. <https://doi.org/10.1097/01.alc.0000089959.66222.b8>
43. Duncan CC, Fernando PW. Effects of tetrahydropapaveroline in the nucleus accumbens and the ventral tegmental area on ethanol preference in the rat. *Alcohol*. 1991;8(2):87-90. [https://doi.org/10.1016/0741-8329\(91\)91314-r](https://doi.org/10.1016/0741-8329(91)91314-r)
44. Edwards S, Guerrero M, Ghoneim OM, Roberts E, Koob GF. Evidence that vasopressin V1b receptors mediate the transition to excessive drinking in ethanol-dependent rats. *Addict Biol*. 2012;17(1):76-85. <https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2010.00291.x>
45. Feltmann K, Fredriksson I, Wirf M, Schilström B, Steensland P. The monoamine stabilizer (-)-OSU6162 counteracts downregulated dopamine output in the nucleus accumbens of long-term drinking Wistar rats. *Addict Biol*. 2016;21(2):438-449. <https://doi.org/10.1111/adb.12304>
46. Fitzgerald PJ. Elevated Norepinephrine may be a Unifying Etiological Factor in the Abuse of a Broad Range of Substances: Alcohol, Nicotine, Marijuana, Heroin, Cocaine, and Caffeine. *Subst Abuse*. 2013;7:171-183. <https://doi.org/10.4137/sart.s13019>
47. Foddai M, Dosia G, Spiga S, Diana M. Acetaldehyde increases dopaminergic neuronal activity in the VTA. *Neuropsychopharmacology*. 2004;29(3):530-536. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300326>
48. Fox HC, Anderson GM, Tuit K, Hansen J, Kimmeling A, Siedlarz KM, Morgan PT, Sinha R. Prazosin effects on stress- and cue-induced craving and stress response in alcohol-dependent individuals: preliminary findings. *Alcohol Clin Exp Res*. 2012;36(2):351-360. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2011.01628.x>
49. Freeman AS, Meltzer LT, Bunney BS. Firing properties of substantia nigra dopaminergic neurons in freely moving rats. *Life Sci*. 1985;36(20):1983-1994. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(85\)90448-5](https://doi.org/10.1016/0024-3205(85)90448-5)
50. Gilpin NW, Koob GF. Effects of β -adrenoceptor antagonists on alcohol drinking by alcohol-dependent rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 2010;212(3):431-439. <https://doi.org/10.1007/s00213-010-1967-8>
51. Gilpin NW, Weiner JL. Neurobiology of comorbid post-traumatic stress disorder and alcohol-use disorder. *Genes Brain Behav*. 2017;16(1):15-43. <https://doi.org/10.1111/gbb.12349>
52. Gonzales RA, Job MO, Doyon WM. The role of mesolimbic dopamine in the development and main-

- tenance of ethanol reinforcement. *Pharmacol Ther.* 2004;103(2):121-146.
<https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2004.06.002>
53. Grace AA. Phasic versus tonic dopamine release and the modulation of dopamine system responsivity: a hypothesis for the etiology of schizophrenia. *Neuroscience.* 1991;41(1):1-24.
[https://doi.org/10.1016/0306-4522\(91\)90196-u](https://doi.org/10.1016/0306-4522(91)90196-u)
 54. Grace AA. The tonic/phasic model of dopamine system regulation and its implications for understanding alcohol and psychostimulant craving. *Addiction.* 2000;95 Suppl 2:S119-128.
<https://doi.org/10.1080/09652140050111690>
 55. Grace AA, Bunney BS. Intracellular and extracellular electrophysiology of nigral dopaminergic neurons--1. Identification and characterization. *Neuroscience.* 1983;10(2):301-315.
[https://doi.org/10.1016/0306-4522\(83\)90135-5](https://doi.org/10.1016/0306-4522(83)90135-5)
 56. Grace AA, Bunney BS. Intracellular and extracellular electrophysiology of nigral dopaminergic neurons--2. Action potential generating mechanisms and morphological correlates. *Neuroscience.* 1983;10(2):317-331.
[https://doi.org/10.1016/0306-4522\(83\)90136-7](https://doi.org/10.1016/0306-4522(83)90136-7)
 57. Grace AA, Bunney BS. Intracellular and extracellular electrophysiology of nigral dopaminergic neurons--3. Evidence for electrotonic coupling. *Neuroscience.* 1983;10(2):333-348.
[https://doi.org/10.1016/0306-4522\(83\)90137-9](https://doi.org/10.1016/0306-4522(83)90137-9)
 58. Grace AA, Bunney BS. The control of firing pattern in nigral dopamine neurons: burst firing. *J Neurosci.* 1984;4(11):2877-2890.
<https://doi.org/10.1523/jneurosci.04-11-02877.1984>
 59. Grace AA, Bunney BS. The control of firing pattern in nigral dopamine neurons: single spike firing. *J Neurosci.* 1984;4(11):2866-2876.
<https://doi.org/10.1523/jneurosci.04-11-02866.1984>
 60. Grant KA. The role of 5-HT₃ receptors in drug dependence. *Drug Alcohol Depend.* 1995;38(2):155-71. [https://doi.org/10.1016/0376-8716\(95\)01120-n](https://doi.org/10.1016/0376-8716(95)01120-n)
 61. Grant S. Let's not be impulsive: comments on Lubman et al. 2004.
 62. Haass-Koffler CL, Swift RM, Leggio L. Noradrenergic targets for the treatment of alcohol use disorder. *Psychopharmacology (Berl).* 2018;235(6):1625-1634.
<https://doi.org/10.1007/s00213-018-4843-6>
 63. Hawley RJ, Major LF, Schulman EA, Lake CR. CSF levels of norepinephrine during alcohol withdrawal. *Arch Neurol.* 1981;38(5):289-292.
<https://doi.org/10.1001/archneur.1981.00510050055008>
 64. Heilig M, Egli M, Crabbe JC, Becker HC. Acute withdrawal, protracted abstinence and negative affect in alcoholism: are they linked? *Addict Biol.* 2010;15(2):169-184.
<https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2009.00194.x>
 65. Hietala J, West C, Syvälahti E, Nägren K, Lehtikoinen P, Sonninen P, Ruotsalainen U. Striatal D₂ dopamine receptor binding characteristics in vivo in patients with alcohol dependence. *Psychopharmacology (Berl).* 1994;116(3):285-290.
<https://doi.org/10.1007/bf02245330>
 66. Hipólito L, Sánchez MJ, Polache A, Granero L. Brain metabolism of ethanol and alcoholism: an update. *Curr Drug Metab.* 2007;8(7):716-727.
<https://doi.org/10.2174/138920007782109797>
 67. Hunt WA, Majchrowicz E. Alterations in the turnover of brain norepinephrine and dopamine in alcohol-dependent rats. *J Neurochem.* 1974;23(3):549-552.
<https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1974.tb06058.x>
 68. Hyland BI, Reynolds JN, Hay J, Perk CG, Miller R. Firing modes of midbrain dopamine cells in the freely moving rat. *Neuroscience.* 2002;114(2):475-492.
[https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(02\)00267-1](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(02)00267-1)
 69. Imperato A, Di Chiara G. Preferential stimulation of dopamine release in the nucleus accumbens of freely moving rats by ethanol. *J Pharmacol Exp Ther.* 1986;239(1):219-228.
 70. Jadzic D, Bassareo V, Carta AR, Carboni E. Nicotine, cocaine, amphetamine, morphine, and ethanol increase norepinephrine output in the bed nucleus of stria terminalis of freely moving rats. *Addict Biol.* 2021;26(1):e12864.
<https://doi.org/10.1111/adb.12864>
 71. Jones SR, Mathews TA, Budygin EA. Effect of moderate ethanol dose on dopamine uptake in rat nucleus accumbens in vivo. *Synapse.* 2006;60(3):251-255.
<https://doi.org/10.1002/syn.20294>
 72. Juarez B, Morel C, Ku SM, Liu Y, Zhang H, Montgomery S, Gregoire H, Ribeiro E, Crumiller M, Roman-Ortiz C, Walsh JJ, Jackson K, Croote DE, Zhu Y, Zhang S, Vendruscolo LF, Edwards S, Roberts A, Hodes GE, Lu Y, Calipari ES, Chaudhury D, Friedman AK, Han MH. Midbrain circuit regulation of individual alcohol drinking behaviors in mice. *Nat Commun.* 2017;8(1):2220.
<https://doi.org/10.1038/s41467-017-02365-8>
 73. Karkhanis AN, Alexander NJ, McCool BA, Weiner JL, Jones SR. Chronic social isolation during adolescence augments catecholamine response to acute ethanol in the basolateral amygdala. *Synapse.* 2015;69(8):385-395.
 74. Karkhanis AN, Locke JL, McCool BA, Weiner JL, Jones SR. Social isolation rearing increases nucleus accumbens dopamine and norepinephrine responses to acute ethanol in adulthood. *Alcohol Clin Exp Res.* 2014;38(11):2770-2779.
<https://doi.org/10.1111/acer.12555>
 75. Kenna GA, Haass-Koffler CL, Zywiak WH, Edwards SM, Brickley MB, Swift RM, Leggio L. Role of the α 1 blocker doxazosin in alcoholism: a proof-of-concept randomized controlled trial. *Addict Biol.* 2016;21(4):904-914.
<https://doi.org/10.1111/adb.12275>
 76. Kessler RC, Crum RM, Warner LA, Nelson CB, Schulenberg J, Anthony JC. Lifetime co-occurrence of

- DSM-III-R alcohol abuse and dependence with other psychiatric disorders in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*. 1997;54(4):313-321. <https://doi.org/10.1001/arch-psyc.1997.01830160031005>
77. Khemiri L, Steensland P, Guterstam J, Beck O, Carlsson A, Franck J, Jayaram-Lindström N. The effects of the monoamine stabilizer (-)-OSU6162 on craving in alcohol dependent individuals: A human laboratory study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015;25(12):2240-2251. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.09.018>
78. Koob GF. Alcoholism: allostasis and beyond. *Alcohol Clin Exp Res*. 2003;27(2):232-243. <https://doi.org/10.1097/01.alc.0000057122.36127.c2>
79. Koob GF. Allostatic view of motivation: implications for psychopathology. *Nebr Symp Motiv*. 2004;50:1-18.
80. Kranzler HR, Soyka M. Diagnosis and Pharmacotherapy of Alcohol Use Disorder: A Review. *Jama*. 2018;320(8):815-824. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.11406>
81. Leo D, Mus L, Espinoza S, Hoener M, Sotnikova T, Gainetdinov R. Taar1-mediated modulation of presynaptic dopaminergic neurotransmission: role of D2 dopamine autoreceptors. *Neuropharmacology*. 2014;81:283-291.
82. Liu Y, Jean-Richard-Dit-Bressel P, Yau JO, Willing A, Prasad AA, Power JM, Killcross S, Clifford CWG, McNally GP. The Mesolimbic Dopamine Activity Signatures of Relapse to Alcohol-Seeking. *J Neurosci*. 2020;40(33):6409-6427. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.0724-20.2020>
83. Lynch LJ, Sullivan KA, Vallender EJ, Rowlett JK, Platt DM, Miller GM. Trace amine associated receptor 1 modulates behavioral effects of ethanol. *Subst Abuse*. 2013;7:117-126. <https://doi.org/10.4137/sart.s12110>
84. Matsubara K, Fukushima S, Fukui Y. A systematic regional study of brain salsolinol levels during and immediately following chronic ethanol ingestion in rats. *Brain Res*. 1987;413(2):336-43. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(87\)91025-0](https://doi.org/10.1016/0006-8993(87)91025-0)
85. McCall JG, Al-Hasani R, Siuda ER, Hong DY, Norris AJ, Ford CP, Bruchas MR. CRH Engagement of the Locus Coeruleus Noradrenergic System Mediates Stress-Induced Anxiety. *Neuron*. 2015;87(3):605-620. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.07.002>
86. McCall JG, Siuda ER, Bhatti DL, Lawson LA, McEligott ZA, Stuber GD, Bruchas MR. Locus coeruleus to basolateral amygdala noradrenergic projections promote anxiety-like behavior. *Elife*. 2017;6. <https://doi.org/10.7554/eLife.18247>
87. McCool BA, Chappell AM. Early social isolation in male Long-Evans rats alters both appetitive and consummatory behaviors expressed during operant ethanol self-administration. *Alcohol Clin Exp Res*. 2009;33(2):273-282. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2008.00830.x>
88. McCoy JG, Strawbridge C, McMurtrey KD, Kane VB, Ward CP. A re-evaluation of the role of tetrahydropapaveroline in ethanol consumption in rats. *Brain Res Bull*. 2003;60(1-2):59-65. [https://doi.org/10.1016/s0361-9230\(03\)00018-2](https://doi.org/10.1016/s0361-9230(03)00018-2)
89. Mejias-Aponte CA. Specificity and impact of adrenergic projections to the midbrain dopamine system. *Brain Res*. 2016;1641(Pt B):258-273. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2016.01.036>
90. Melchior CL, Myers RD. Preference for alcohol evoked by tetrahydropapaveroline (THP) chronically infused in the cerebral ventricle of the rat. *Pharmacol Biochem Behav*. 1977;7(1):19-35. 10.1016/0091-3057(77)90006-5
91. Melis M, Diana M, Enrico P, Marinelli M, Brodie MS. Ethanol and acetaldehyde action on central dopamine systems: mechanisms, modulation, and relationship to stress. *Alcohol*. 2009;43(7):531-539. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2009.05.004>
92. Melis M, Spiga S, Diana M. The dopamine hypothesis of drug addiction: hypodopaminergic state. *Int Rev Neurobiol*. 2005;63:101-154. [https://doi.org/10.1016/s0074-7742\(05\)63005-x](https://doi.org/10.1016/s0074-7742(05)63005-x)
93. Mikhailova MA, Bass CE, Grinevich VP, Chappell AM, Deal AL, Bonin KD, Weiner JL, Gainetdinov RR, Budygin EA. Optogenetically-induced tonic dopamine release from VTA-nucleus accumbens projections inhibits reward consummatory behaviors. *Neuroscience*. 2016;333:54-64.
94. Moorman DE, Aston-Jones G. Neuroscience: Optical control of reward. *Nature*. 2009;458(7241):980-1. <https://doi.org/10.1038/458980a>
95. Morikawa H, Morrisett RA. Ethanol action on dopaminergic neurons in the ventral tegmental area: interaction with intrinsic ion channels and neurotransmitter inputs. *Int Rev Neurobiol*. 2010;91:235-288. [https://doi.org/10.1016/s0074-7742\(10\)91008-8](https://doi.org/10.1016/s0074-7742(10)91008-8)
96. Mravec B. Salsolinol, a derivate of dopamine, is a possible modulator of catecholaminergic transmission: a review of recent developments. *Physiol Res*. 2006;55(4):353-364.
97. Myers RD. Tetrahydroisoquinolines and alcoholism: where are we today? *Alcohol Clin Exp Res*. 1996;20(3):498-500. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.1996.tb01081.x>
98. Myers RD, Oblinger MM. Alcohol drinking in the rat induced by acute intra-cerebral infusion of two tetrahydroisoquinolines and a beta-carboline. *Drug Alcohol Depend*. 1977;2(5-6):469-483. [https://doi.org/10.1016/0376-8716\(77\)90047-3](https://doi.org/10.1016/0376-8716(77)90047-3)
99. Nakahara D, Maruyama W, Hashiguti H, Naoi M. Characterization of the in vivo action of (R)-salsolinol, an endogenous metabolite of alcohol, on serotonin and dopamine metabolism: a microdialysis study. *Brain Res*. 1994;644(2):226-232. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(94\)91684-5](https://doi.org/10.1016/0006-8993(94)91684-5)
100. Nam HW, Bruner RC, Choi DS. Adenosine signaling in striatal circuits and alcohol use disorders. *Mol Cells*. 2013;36(3):195-202.

- <https://doi.org/10.1007/s10059-013-0192-9>
101. Naoi M, Maruyama W, Akao Y, Yi H. Dopamine-derived endogenous N-methyl-(R)-salsolinol: its role in Parkinson's disease. *Neurotoxicol Teratol.* 2002;24(5):579-591.
[https://doi.org/10.1016/s0892-0362\(02\)00211-8](https://doi.org/10.1016/s0892-0362(02)00211-8)
 102. Nieto SJ, Grodin EN, Aguirre CG, Izquierdo A, Ray LA. Translational opportunities in animal and human models to study alcohol use disorder. *Transl Psychiatry.* 2021;11(1):496.
<https://doi.org/10.1038/s41398-021-01615-0>
 103. Noble EP. Alcoholism and the dopaminergic system: a review. *Addict Biol.* 1996;1(4):333-348.
<https://doi.org/10.1080/1355621961000124956>
 104. Oleson EB, Talluri S, Childers SR, Smith JE, Roberts D, Bonin KD, Budygin EA. Dopamine uptake changes associated with cocaine self-administration. *Neuropsychopharmacology.* 2009;34(5):1174-1184.
 105. Owesson-White CA, Ariansen J, Stuber GD, Cleaveland NA, Cheer JF, Wightman RM, Carelli RM. Neural encoding of cocaine-seeking behavior is coincident with phasic dopamine release in the accumbens core and shell. *Eur J Neurosci.* 2009;30(6):1117-1127.
<https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2009.06916.x>
 106. Parsons LH, Justice JB, Jr. Extracellular concentration and in vivo recovery of dopamine in the nucleus accumbens using microdialysis. *J Neurochem.* 1992;58(1):212-218.
<https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1992.tb09298.x>
 107. Patkar AA, Gopalakrishnan R, Naik PC, Murray HW, Vergare MJ, Marsden CA. Changes in plasma noradrenaline and serotonin levels and craving during alcohol withdrawal. *Alcohol Alcohol.* 2003;38(3):224-231.
<https://doi.org/10.1093/alcalc/agg055>
 108. Phillips PE, Stuber GD, Heien ML, Wightman RM, Carelli RM. Subsecond dopamine release promotes cocaine seeking. *Nature.* 2003;422(6932):614-618.
 109. Riihioja P, Jaatinen P, Oksanen H, Haapalinna A, Heinonen E, Hervonen A. Dexmedetomidine, diazepam, and propranolol in the treatment of ethanol withdrawal symptoms in the rat. *Alcohol Clin Exp Res.* 1997;21(5):804-808.
 110. Robinson DL, Howard EC, McConnell S, Gonzales RA, Wightman RM. Disparity between tonic and phasic ethanol-induced dopamine increases in the nucleus accumbens of rats. *Alcohol Clin Exp Res.* 2009;33(7):1187-1196.
<https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2009.00942.x>
 111. Rodd ZA, Bell RL, McQueen VK, Davids MR, Hsu CC, Murphy JM, Li TK, Lumeng L, McBride WJ. Chronic ethanol drinking by alcohol-preferring rats increases the sensitivity of the posterior ventral tegmental area to the reinforcing effects of ethanol. *Alcohol Clin Exp Res.* 2005;29(3):358-366.
<https://doi.org/10.1097/01.alc.0000156127.30983.9d>
 112. Rodd ZA, Bell RL, McQueen VK, Davids MR, Hsu CC, Murphy JM, Li TK, Lumeng L, McBride WJ. Prolonged increase in the sensitivity of the posterior ventral tegmental area to the reinforcing effects of ethanol following repeated exposure to cycles of ethanol access and deprivation. *J Pharmacol Exp Ther.* 2005;315(2):648-657.
<https://doi.org/10.1124/jpet.105.084350>
 113. Rodd ZA, Bell RL, Zhang Y, Goldstein A, Zafaroni A, McBride WJ, Li TK. Salsolinol produces reinforcing effects in the nucleus accumbens shell of alcohol-preferring (P) rats. *Alcohol Clin Exp Res.* 2003;27(3):440-449.
<https://doi.org/10.1097/01.alc.0000056612.89957.b4>
 114. Rommelfanger KS, Mitrano DA, Smith Y, Weinshenker D. Light and electron microscopic localization of alpha-1 adrenergic receptor immunoreactivity in the rat striatum and ventral midbrain. *Neuroscience.* 2009;158(4):1530-1540.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.11.019>
 115. Rossetti ZL, Longu G, Mercuro G, Hmaidan Y, Gessa GL. Biphasic effect of ethanol on noradrenaline release in the frontal cortex of awake rats. *Alcohol Alcohol.* 1992;27(5):477-480.
 116. Rothblat DS, Rubin E, Schneider J. Effects of chronic alcohol ingestion on the mesostriatal dopamine system in the rat. *Neuroscience letters.* 2001;300(2):63-66.
 117. Salinas AG, Mateo Y, Carlson VCC, Stinnett GS, Luo G, Seasholtz AF, Grant KA, Lovinger DM. Long-term alcohol consumption alters dorsal striatal dopamine release and regulation by D2 dopamine receptors in rhesus macaques. *Neuropsychopharmacology.* 2021;46(8):1432-1441.
<https://doi.org/10.1038/s41386-020-00938-8>
 118. Samson HH, Chappell AM. Effects of raclopride in the core of the nucleus accumbens on ethanol seeking and consumption: the use of extinction trials to measure seeking. *Alcohol Clin Exp Res.* 2004;28(4):544-549.
<https://doi.org/10.1097/01.alc.0000121649.81642.3f>
 119. Samson HH, Czachowski CL. Behavioral measures of alcohol self-administration and intake control: rodent models. *Int Rev Neurobiol.* 2003;54:107-143.
[https://doi.org/10.1016/s0074-7742\(03\)54004-1](https://doi.org/10.1016/s0074-7742(03)54004-1)
 120. Sango K, Maruyama W, Matsubara K, Dostert P, Minami C, Kawai M, Naoi M. Enantio-selective occurrence of (S)-tetrahydropapaveroline in human brain. *Neurosci Lett.* 2000;283(3):224-246.
[https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(00\)00963-0](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(00)00963-0)
 121. Sara SJ. The locus coeruleus and noradrenergic modulation of cognition. *Nat Rev Neurosci.* 2009;10(3):211-23.
<https://doi.org/10.1038/nrn2573>
 122. Sara SJ, Bouret S. Orienting and reorienting: the locus coeruleus mediates cognition through arousal. *Neuron.* 2012;76(1):130-141.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.09.011>
 123. Schulteis G, Markou A, Cole M, Koob GF. Decreased brain reward produced by etha-

- nol withdrawal. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995;92(13):5880-5884.
<https://doi.org/10.1073/pnas.92.13.5880>
124. Schultz W. Predictive reward signal of dopamine neurons. *J Neurophysiol*. 1998;80(1):1-27.
<https://doi.org/10.1152/jn.1998.80.1.1>
125. Siggins GR, Roberto M, Nie Z. The tipsy terminal: presynaptic effects of ethanol. *Pharmacol Ther*. 2005;107(1):80-98.
<https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2005.01.006>
126. Simms I, Broutet N. Congenital syphilis re-emerging. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2008;6(4):269-272.
<https://doi.org/10.1111/j.1610-0387.2008.06490.x>
127. Simpson TL, Saxon AJ, Meredith CW, Malte CA, McBride B, Ferguson LC, Gross CA, Hart KL, Raskind M. A pilot trial of the alpha-1 adrenergic antagonist, prazosin, for alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res*. 2009;33(2):255-263.
<https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2008.00807.x>
128. Smith PK, Krohn RI, Hermanson GT, Mallia AK, Gartner FH, Provenzano MD, Fujimoto EK, Goeke NM, Olson BJ, Klenk DC. Measurement of protein using bicinchoninic acid. *Anal Biochem*. 1985;150(1):76-85.
[https://doi.org/10.1016/0003-2697\(85\)90442-7](https://doi.org/10.1016/0003-2697(85)90442-7)
129. Söderpalm B, Ericson M. Neurocircuitry involved in the development of alcohol addiction: the dopamine system and its access points. *Curr Top Behav Neurosci*. 2013;13:127-161.
https://doi.org/10.1007/7854_2011_170
130. Steensland P, Fredriksson I, Holst S, Feltmann K, Franck J, Schilström B, Carlsson A. The monoamine stabilizer (-)-OSU6162 attenuates voluntary ethanol intake and ethanol-induced dopamine output in nucleus accumbens. *Biol Psychiatry*. 2012;72(10):823-831.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.06.018>
131. Steinberg EE, Keiflin R, Boivin JR, Witten IB, Deisseroth K, Janak PH. A causal link between prediction errors, dopamine neurons and learning. *Nature neuroscience*. 2013;16(7):966-973.
132. Szabadi E. Functional neuroanatomy of the central noradrenergic system. *J Psychopharmacol*. 2013;27(8):659-693.
<https://doi.org/10.1177/0269881113490326>
133. Tang A, George MA, Randall JA, Gonzales RA. Ethanol increases extracellular dopamine concentration in the ventral striatum in C57BL/6 mice. *Alcohol Clin Exp Res*. 2003;27(7):1083-1089.
<https://doi.org/10.1097/01.alc.0000075825.14331.65>
134. Thanos PK, Volkow ND, Freimuth P, Umegaki H, Ikari H, Roth G, Ingram DK, Hitzemann R. Overexpression of dopamine D2 receptors reduces alcohol self-administration. *J Neurochem*. 2001;78(5):1094-1103.
<https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2001.00492.x>
135. Thiele TE, Marsh DJ, Ste Marie L, Bernstein IL, Palmiter RD. Ethanol consumption and resistance are inversely related to neuropeptide Y levels. *Nature*. 1998;396(6709):366-369.
<https://doi.org/10.1038/24614>
136. Trzaskowska E, Pucilowski O, Dyr W, Kostowski W, Hauptmann M. Suppression of ethanol tolerance and dependence in rats treated with DSP-4, a noradrenergic neurotoxin. *Drug Alcohol Depend*. 1986;18(4):349-353.
[https://doi.org/10.1016/0376-8716\(86\)90098-0](https://doi.org/10.1016/0376-8716(86)90098-0)
137. Tsai HC, Zhang F, Adamantidis A, Stuber GD, Bonci A, de Lecea L, Deisseroth K. Phasic firing in dopaminergic neurons is sufficient for behavioral conditioning. *Science*. 2009;324(5930):1080-1084.
<https://doi.org/10.1126/science.1168878>
138. Tucker JA, Chandler SD, Witkiewitz K. Epidemiology of Recovery From Alcohol Use Disorder. *Alcohol Res*. 2020;40(3):02.
<https://doi.org/10.35946/arc.v40.3.02>
139. Tupala E, Hall H, Bergström K, Särkioja T, Räsänen P, Mantere T, Callaway J, Hiltunen J, Tiihonen J. Dopamine D(2)/D(3)-receptor and transporter densities in nucleus accumbens and amygdala of type 1 and 2 alcoholics. *Mol Psychiatry*. 2001;6(3):261-267.
<https://doi.org/10.1038/sj.mp.4000859>
140. Valentino RJ, Van Bockstaele E. Convergent regulation of locus coeruleus activity as an adaptive response to stress. *Eur J Pharmacol*. 2008;583(2-3):194-203.
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2007.11.062>
141. Vankov A, Hervé-Minvielle A, Sara SJ. Response to novelty and its rapid habituation in locus coeruleus neurons of the freely exploring rat. *Eur J Neurosci*. 1995;7(6):1180-1187.
<https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.1995.tb01108.x>
142. Vazey EM, Moorman DE, Aston-Jones G. Phasic locus coeruleus activity regulates cortical encoding of salience information. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(40):E9439-e9448.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1803716115>
143. Vena AA, Zandy SL, Cofresí RU, Gonzales RA. Behavioral, neurobiological, and neurochemical mechanisms of ethanol self-administration: A translational review. *Pharmacol Ther*. 2020;212:107573.
<https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107573>
144. Volkow ND, Wang GJ, Begleiter H, Porjesz B, Fowler JS, Telang F, Wong C, Ma Y, Logan J, Goldstein R, Alexoff D, Thanos PK. High levels of dopamine D2 receptors in unaffected members of alcoholic families: possible protective factors. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(9):999-1008.
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.9.999>
145. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Logan J, Hitzemann R, Ding YS, Pappas N, Shea C, Piscani K. Decreases in dopamine receptors but not in dopamine transporters in alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res*. 1996;20(9):1594-1598.
<https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.1996.tb05936.x>
146. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Tomasi D, Telang F, Baler R. Addiction: decreased reward

- sensitivity and increased expectation sensitivity conspire to overwhelm the brain's control circuit. *Bioessays*. 2010;32(9):748-755.
<https://doi.org/10.1002/bies.201000042>
147. Walinder J, Balldin J, Bokstrom K, Karlsson I, Lundstrom B, Svensson TH. Clonidine suppression of the alcohol withdrawal syndrome. *Drug Alcohol Depend*. 1981;8(4):345-348.
[https://doi.org/10.1016/0376-8716\(81\)90043-0](https://doi.org/10.1016/0376-8716(81)90043-0)
 148. Walker BM, Rasmussen DD, Raskind MA, Koob GF. α 1-noradrenergic receptor antagonism blocks dependence-induced increases in responding for ethanol. *Alcohol*. 2008;42(2):91-97.
<https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2007.12.002>
 149. Weinshenker D, Rust NC, Miller NS, Palmiter RD. Ethanol-associated behaviors of mice lacking norepinephrine. *J Neurosci*. 2000;20(9):3157-3164. 10.1523/jneurosci.20-09-03157.2000
 150. Weiss F, Parsons LH, Schulteis G, Hyttiä P, Lorang MT, Bloom FE, Koob GF. Ethanol self-administration restores withdrawal-associated deficiencies in accumbal dopamine and 5-hydroxytryptamine release in dependent rats. *J Neurosci*. 1996;16(10):3474-3485.
<https://doi.org/10.1523/jneurosci.16-10-03474.1996>
 151. Weiss F, Porrino LJ. Behavioral neurobiology of alcohol addiction: recent advances and challenges. *J Neurosci*. 2002;22(9):3332-3337.
<https://doi.org/10.1523/jneurosci.22-09-03332.2002>
 152. West CH, Boss-Williams KA, Ritchie JC, Weiss JM. Reprint of: Locus coeruleus neuronal activity determines proclivity to consume alcohol in a selectively-bred line of rats that readily consumes alcohol. *Alcohol*. 2016;50:91-105.
<https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2016.01.001>
 153. West MW, Biggs TA, Tavares E, Lankford MF, Myers RD. Drinking patterns in genetic low-alcohol-drinking (LAD) rats after systemic cyanamide and cerebral injections of THP or 6-OHDA. *Alcohol*. 1998;15(3):239-247.
[https://doi.org/10.1016/s0741-8329\(97\)00126-2](https://doi.org/10.1016/s0741-8329(97)00126-2)
 154. Wightman RM, Robinson DL. Transient changes in mesolimbic dopamine and their association with 'reward'. *J Neurochem*. 2002;82(4):721-735.
<https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2002.01005.x>
 155. Wightman RM, Zimmerman JB. Control of dopamine extracellular concentration in rat striatum by impulse flow and uptake. *Brain Res Brain Res Rev*. 1990;15(2):135-144.
[https://doi.org/10.1016/0165-0173\(90\)90015-g](https://doi.org/10.1016/0165-0173(90)90015-g)
 156. Wise RA. Maximization of ethanol intake in the rat. *Adv Exp Med Biol*. 1975;59:279-294.
https://doi.org/10.1007/978-1-4757-0632-1_19
 157. Witten IB, Steinberg EE, Lee SY, Davidson TJ, Zalocusky KA, Brodsky M, Yizhar O, Cho SL, Gong S, Ramakrishnan C, Stuber GD, Tye KM, Janak PH, Deisseroth K. Recombinase-driver rat lines: tools, techniques, and optogenetic application to dopamine-mediated reinforcement. *Neuron*. 2011;72(5):721-733.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.10.028>
 158. Woodward JJ. Ethanol and NMDA receptor signaling. *Crit Rev Neurobiol*. 2000;14(1):69-89.
<https://doi.org/10.1080/08913810008443548>
 159. Wu R, Liu J, Wang K, Huang Y, Zhang Y, Li JX. Effects of a trace amine-associated receptor 1 agonist RO 5263397 on ethanol-induced behavioral sensitization. *Behav Brain Res*. 2020;390:112641.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2020.112641>
 160. Xie G, Kresimir K, Ye J-H. Salsolinol modulation of dopamine neurons. *Frontiers Behav Neurosci*. 2013; 7(52):1-7.
<https://doi.org/10.3389/fnbeh.2013.00052160>
 161. Ye L, Orynbayev M, Zhu X, Lim EY, Dereddi RR, Agarwal A, Bergles DE, Bhat MA, Paukert M. Ethanol abolishes vigilance-dependent astroglia network activation in mice by inhibiting norepinephrine release. *Nat Commun*. 2020;11(1):6157.
<https://doi.org/10.1038/s41467-020-19475-5>
 162. Zimatkin SM, Deitrich RA. Ethanol metabolism in the brain. *Addict Biol*. 1997;2(4):387-400.
<https://doi.org/10.1080/13556219772444>

Сведения об авторах

Гриневиц Владимир Павлович — к.б.н./PhD, адъюнкт-профессор, ведущий специалист направления «Нейробиология» НЦ генетики и наук о жизни АНО ОВО «Научно-технологический университет «Сириус». E-mail: grinevich.vp@talantiuspeh.ru

Немец Всеволод Владимирович – аспирант и младший научный сотрудник Института трансляционной биомедицины ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет». E-mail: v.v.nemets@spbu.ru

Крупницкий Евгений Михайлович — д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе и руководитель отдела аддиктологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель лаборатории клинической фармакологии аддитивных состояний в институте фармакологии им. А.В.Вальдмана ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: krueator@gmail.com

Гайнетдинов Рауль Радикович — к.м.н., директор Института трансляционной биомедицины и научный руководитель Клиники высоких медицинских технологий им. Н. И. Пирогова ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», руководитель группы направления «Нейроби-

олигия» НЦ генетики и наук о жизни АНО ОВО «Научно-технологический университет «Сириус». E-mail: gainetdinov.raul@gmail.com

Будыгин Евгений Александрович — к.б.н., профессор, руководитель Направления «Нейробиология» НЦ генетики и наук о жизни АНО ОВО «Научно-технологический университет «Сириус». E-mail: budygin.ea@talantiuspeh.ru

Поступила 09.06.2022

Received 09.06.2022

Принята в печать 02.08.2022

Accepted 02.08.2022

Дата публикации 30.09.2022

Date of publication 30.09.2022

Обзор психиатрии и медицинской психологии
им. В.М. Бехтерева, 2022, Т. 56, № 3, с. 30-38,
<http://doi.org/10.31363/2313-7053-2022-56-3-30-38>

V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology,
2022, T. 56, no 3, pp. 30-38,
<http://doi.org/10.31363/2313-7053-2022-56-3-30-38>

Психическая травма и психологические особенности личности пациентов с рассеянным склерозом как предикторы посттравматического стрессового расстройства и мишени психотерапии

Оригинальная статья

Андреева М.Т.¹, Караваева Т.А.^{2,3,4,5}, Калинин И.В.¹

¹Санкт-Петербургский городской центр рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний, Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия

³Санкт-Петербургский государственный университет, Россия

⁴Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Россия

⁵Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. В статье описываются психологические особенности личности пациентов с рассеянным склерозом (РС), которые можно выделить как основные мишени психотерапии при коморбидном посттравматическом стрессовом расстройстве (ПТСР). Всего было обследовано 127 пациентов с РС, из которых у 61 пациента были выявлены симптомы ПТСР, развившегося в связи с основным заболеванием. В контрольную группу вошли 67 пациентов с РС, устойчивых к стрессовому воздействию. Для оценки структуры личности и психики использовался Я-структурный тест Аммона (Г. Аммон, 1976, адаптация Ю. Я. Тупицын, В. В. Бочаров, Т. В. Алхазова, Е. В. Бродская, 1998). Для определения уровня жизнестойкости, которая определяется как способность пациента ориентироваться в кризисной ситуации и выходить из стресса с минимальным ущербом для ментального и физического здоровья, использовался тест жизнестойкости Д.А. Леонтьева (Д.А. Леонтьев, Е.И. Рассказова, 2006).

В результате проведенного исследования было выявлено, что пациенты основной группы имеют существенно более низкие баллы по всем шкалам опросника жизнестойкости («вовлеченность», «контроль», «принятие риска»). Вместе с тем пациенты с ПТСР характеризуются более высоким уровнем деструктивных и дефицитарных проявлений Я-функций по шкале Аммона в отличие от пациентов контрольной группы. Сниженные характеристики жизнестойкости, преобладание дефицитарных и деструктивных личностных структур являются предикторами возникновения посттравматического стрессового расстройства у пациентов с РС. Выявленные психологические феномены должны являться мишенями психопрофилактического и психотерапевтического воздействия в комплексных программах лечения и реабилитации этих пациентов.

Ключевые слова: мишени психотерапии, коморбидное психическое расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), жизнестойкость, стрессоустойчивость, мишени психотерапии.

Информация об авторах:

Андреева Мария Трофимовна — e-mail: ascella777@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2327-4771>

Караваева Татьяна Артуровна — e-mail: tania_kar@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8798-3702>

Калинин Иван Владимирович — e-mail: i.vl.kalinin@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8297-1529>

Как цитировать: Андреева М.Т., Калинин И.В., Караваева Т.А. Психическая травма и психологические особенности личности пациентов с рассеянным склерозом как предикторы посттравматического стрессового расстройства и мишени психотерапии. *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2022; 56:3:30-38. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2022-3-30-38>

Конфликт интересов: Т.А. Караваева является членом редакционной коллегии.

Psychic trauma and mental characteristics of patients with multiple sclerosis as predictors of post-traumatic stress disorder and targets for psychotherapy

Research article

Andreeva M.T.¹, Karavaeva T.A.^{2,3,4,5}, Kalinin I.V.¹

¹ City Center of MS and Autoimmune Diseases, St. Petersburg, Russia

² V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia

³ Saint-Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

⁴ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

⁵ National Medical Research Center of Oncology Named after N.N. Petrov, St. Petersburg, Russia

Summary. The article describes the psychological characteristics of the personality of patients with multiple sclerosis (MS), which can be identified as the main targets of psychotherapy for comorbid post-traumatic stress disorder (PTSD). A total of 127 patients with MS were examined, of which 61 patients had symptoms of PTSD that developed in connection with the underlying disease. The control group included 67 MS patients resistant to stress. To assess the structure of personality and psyche, Ammon's I-structural test was used (G. Ammon, 1976, adaptation by Yu. Ya. Tupitsin, V. V. Bocharov, T. V. Alkhazova, E. V. Brodskaya, 1998). To determine the level of resilience, which is defined as the patient's ability to navigate in a crisis situation and get out of stress with minimal damage to mental and physical health, D.A. Leontiev (D.A. Leontiev, E.I. Rasskazova, 2006).

As a result of the study, it was revealed that patients of the main group have significantly lower scores on all scales of the resilience questionnaire ("involvement", "control", "risk acceptance"). At the same time, patients with PTSD are characterized by a higher level of destructive and deficient manifestations of self-functions on the Ammon scale, in contrast to patients in the control group. Decreased characteristics of hardiness, the predominance of deficient and destructive personality structures are predictors of the onset of post-traumatic stress disorder in patients with MS. The revealed psychological phenomena should be the targets of psychoprophylactic and psychotherapeutic influence in complex programs for the treatment and rehabilitation of these patients.

Key words: psychotherapy targets, comorbid mental disorder, post-traumatic stress disorder (PTSD), resilience, stress tolerance, psychotherapy targets.

Information about the authors:

Mariia T. Andreeva — e-mail: ascella777@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2327-4771>

Tatiana A. Karavaeva — e-mail: tania_kar@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8798-3702>

Ivan V. Kalinin — e-mail: i.v.kalinin@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8297-1529>

To cite this article: Andreeva MT, Kalinin IV, Karavaeva TA. Psychic trauma and mental characteristics of patients with multiple sclerosis as predictors of post-traumatic stress disorder and targets for psychotherapy. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2022; 56:3:30-38. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2022-3-30-38>. (In Russ.)

Conflict of interest: Tatiana A. Karavaeva is a member of the editorial board.

Диапазон клинических проявлений рассеянного склероза варьирует от минимальных неврологических нарушений до быстро прогрессирующих, приводящих к инвалидизации и изменению привычного образа жизни. Возникающие функциональные нарушения и физические ограничения могут стать источником дистресса. Непредсказуемость и вариабельность течения рассеянного склероза (РС) зачастую приводят к нарушению адаптации. Кроме того, постановка диагноза заболевания, которое носит жизнеугрожающий характер или потенциально приводит к стойкой инвалидизации и утрате качества жизни, может лежать в основе формирования тревожных и депрессивных расстройств, а в ряде случаев и посттравматического стрессового расстройства (ПТСР). К таким заболеваниям наряду с онкологическими болезнями, ВИЧ — инфекцией, заболеваниями сердца, ревматоидным артритом относится и рассеянный склероз [9, 14, 16, 26, 27]. Однако, обращает на себя внимание тот факт, что

далеко не у всех, кто подвергся влиянию одного и того же стрессового события, развивается ПТСР [15, 17].

Для формирования ПТСР имеют значение как характеристики заболевания, вызвавшего данное расстройство, так и субъективное восприятие своего состояния самим пациентом. Предполагается, что основными факторами, потенцирующими риск развития ПТСР являются: информационная неопределенность, угроза жизни, а также угроза качеству жизни [10, 14, 16], слом установленного психофизиологического функционирования (стереотипа), когнитивная перестройка личностных ценностей, моральная оценка происходящих событий [1]. Особое внимание уделяется таким характерологическим особенностям, как эмоциональная лабильность, повышенная тревожность, биологическая ранимость, возбудимость, импульсивность [1]. Существует положение о наличии обратной зависимости между массивностью психической травмы и ранимостью нервной

системы: чем более чувствительна нервная система, тем меньшая интенсивность травмы необходима для её поражения [6].

Одним из ключевых факторов для развития ПТСР при соматических заболеваниях является феномен неопределенности [3]. Многие авторы указывают на то, что высокий уровень неопределенности течения заболевания часто связан с высоким уровнем стресса, связанного с госпитализацией и процедурными мероприятиями [23], меньшей надеждой на выздоровление [28] и что особенно важно — с эмоциональным дистрессом и эмоциональной дезадаптацией, особенно тревогой, напряжением, гневом и депрессией [19, 21, 22, 24]. Обращает на себя внимание тот факт, что тревожно — депрессивные расстройства встречается у 30-40 % пациентов с РС [12, 20], соответственно можно предположить, что данная группа пациентов наиболее уязвима. Вместо с тем D. Brashers указывает на то, что улучшение в состоянии здоровья хронически больного человека может также являться источником неопределенности [13]. Пациенты, которые сталкиваются с опытом длительной ремиссии, испытывают тревогу и беспокойство относительно вероятного рецидива болезни, своих способностей справляться с повседневными стрессорами и тех последствий, которые обусловлены влиянием их состояния здоровья на социальные отношения [11, 13, 14]. Трудности в постановке диагноза, двойственность симптомов болезни, неясность в ее прогнозе, отсутствие информации о возможных способах лечения могут формировать ощущение неопределенности у пациентов не только в отношении собственного здоровья, но и их финансового благополучия, социальных реакций других и дальнейших возможностях в профессиональной жизни [3, 21].

Многие авторы отмечают, что для формирования ПТСР при тяжёлых соматических заболеваниях, большое значение имеет наличие предшествующего травматического опыта, а также определенных преморбидных психологических особенностей больных [1, 18, 26, 27]. С личностными характеристиками тесно связано понятие антиципации [5, 8]. Под антиципацией в психологии понимается способность (в самом широком смысле) действовать и принимать те или иные решения с определенным временно-пространственным упреждением в отношении ожидаемых, будущих событий [4]. Именно антиципация обеспечивает формирование цели, планирование и программирование поведения и деятельности, она включается в процессы принятия решения, текущего контроля и в коммуникативные акты. Кроме этого, понятие коммуникативной компетентности тесно связано с понятием антиципационной состоятельности (прогностической компетентности). Коммуникативная компетентность предполагает ситуативную адаптивность и свободное владение вербальными и невербальными средствами социального поведения, умение быстро и адекватно ориентироваться в многочисленных и разноо-

бразных коммуникативных ситуациях, овладение эффективной техникой общения. Считается, что социально-психологическая компетентность является одной из определяющих в развитии стрессоустойчивости человека [7].

В литературе имеются данные о том, что при рассеянном склерозе происходят структурные и функциональные изменения в некоторых областях головного мозга (в частности, активация области гиппокампа, скорлупы, задней поясной извилины), которые связаны с ожиданием и обработкой результатов [25]. Эти особенности могут играть роль в развитии антиципационной несостоятельности.

При исследовании психосоциальных последствий РС было выявлено, что большинство пациентов испытывают трудности в адаптации к своему заболеванию в раннем периоде болезни. Наличие рассеянного склероза в некоторых случаях приводило к ухудшению отношений с окружающими ввиду неуверенности окружающих в надёжности партнерских качеств пациентов. Ряд пациентов сообщали о чувстве печали, связанном с утратой независимости от окружающих, а также неуверенности в будущем [2].

Цель исследования: выявить предикторы развития ПТСР у пациентов с РС, изучить индивидуальные психологические особенности пациентов с ПТСР, связанные с развитием основного заболевания (РС).

Материалы и методы

Всего было скринировано 724 пациента сплошной выборки, проходящих амбулаторное лечение в «Городском центре рассеянного склероза» в Санкт-Петербурге. Пациентам с признаками ПТСР, выявленных по результатам скринингового теста (опросник на скрининг ПТСР — Trauma Screening Questionnaire, Brewin C. et al., 2002), проводилось обследование с помощью клинико-психологических и экспериментально-психологических методов. Все пациенты, имеющие симптомы ПТСР, были направлены на консультацию врача — психиатра. Диагноз ПТСР был верифицирован у 61 пациента на основании критериев МКБ-10, что составило 8,4% от общей выборки. Пациенты с РС, не имеющие признаков ПТСР, сопоставимые с основной группой по полу, возрасту, степени инвалидизации, длительности течения заболевания были отобраны в группу сравнения. Всего в исследовании приняли участие 127 пациентов с РС в возрасте от 19 до 49 лет (средний возраст $\pm$ стандартное отклонение (СО) — $31,19 \pm 7,17$), из них 89 (70,1%) женщин и 38 (29,9%) мужчин. Критериями включения являлись: возраст пациентов от 18 до 65 лет, наличие установленного диагноза РС в соответствии с критериями Мак Дональда. Критерии не включения в исследование: текущая терапия глюкокортикоидами (ГКС) или терапия ГКС в течение месяца до проведения исследования, наличие пси-

хических заболеваний в анамнезе, снижение когнитивных функций, недоступность больных для психологического обследования.

Обследованные пациенты дали добровольное согласие на участие в исследовании. Исследование проводилось в 2017–2019 гг.

Методы исследования

1). Клинический метод включал в себя оценку клинической картины, типа течения РС, терапию ПИТРС, оценку по шкале EDSS, клинико-психопатологическую оценку психического состояния;

2). Экспериментально-психологический метод включал оценку по следующим методикам:

1. Опросник на скрининг ПТСР (Trauma Screening Questionnaire, Brewin C. et al., 2002). Краткий опросник, состоящий из 10 вопросов и позволяющий провести скрининг ПТСР.

2. Я-структурный тест Аммона (Г. Аммон, 1976, адаптация Ю. Я. Тупицын, В. В. Бочаров, Т. В. Алхазова, Е. В. Бродская, 1998). Клиническая тестовая методика, разработанная Г. Аммоном в 1997 году на основании концепции динамической психиатрии. Согласно теории Г. Аммона, структура личности и психики определяется набором выраженных в той или иной степени «Я-функций», вместе составляющих идентичность. Шкалы оценивают соотношения конструктивных, деструктивных и дефицитарных проявлений основных шести Я-функций: Агрессия, Тревога/страх, Внешнее отграничение Я, Внутреннее отграничение Я, Нарциссизм и Сексуальность. Разработанная на основе результатов теста методика определения психического здоровья (МОПЗ) позволяет оценить индикаторы конструктивного здорового потенциала индивида определяющие ресурсы его психического здоровья и стрессоустойчивость.

3. Тест жизнестойкости Д.А. Леонтьева (Д.А. Леонтьев, Е.И. Рассказова, 2006), направлен на исследование системы убеждений о себе, о мире, об отношениях с миром. Шкала включает в себя три компонента: вовлеченность, контроль, принятие риска. Выраженность этих компонентов и жизнестойкости в целом препятствует возникновению внутреннего напряжения в стрессовых ситуациях за счет стойкого совладания со стрессами и восприятия их как менее значимых.

Статистический анализ производился в среде R. Данные были проверены на нормальность распределения визуально при помощи квантильных графиков (функция qqPlot, из пакета car). Сравнения значений в двух несвязанных группах с ранговыми или неправильно распределёнными количественными данными производилось при помощи критерия Манна-Уитни (функция wilcox.test). Для нормально распределённых данных использовался Т-тест в модификации Уэлча (функция t.test). Для интерпретации величины эффекта и апостериорного сравнения групп выполнялись Cramer's V тест и попарный post-hoc z-тест с коррекцией Бонферрони, соответственно. Статистически значимыми принимались значения с достигнутым уровнем значимости (p -value) < 0.05 . Для поправки на множественные сравнения использовался метод Хольма-Бонферрони (функция p.adjust).

Результаты исследования и обсуждение

Развитие хронического, прогрессирующего, потенциально инвалидизирующего заболевания может стать источником постоянного стресса. Насколько эффективно человек способен преодолевать стрессовые ситуации во многом определяется его личностными качествами. Тест жизнестойкости, разработанный С.Мадди в адаптации Д.А. Леонтьева, позволяет определить, насколько человек потенциально стрессоустойчив. Жизнестойкость представляет собой систему убеждений о собственной личности и окружающем мире, об отношении к этому миру и происходящих в нем событиях через отношение с ним. Понятие жизнестойкости включает в себя три компонента: вовлеченность, контроль и принятие риска. Более высокие показатели по всем этим шкалам свидетельствуют о высокой жизнестойкости и способности быть менее подверженным стрессу и лучше с ним справляться.

Изучение показателей жизнестойкости пациентов основной и контрольной групп показало статистически значимые различия между группами по всем шкалам (Табл.1).

Данные представлены как среднее (стандартное отклонение); для сравнений использовался Т-тест в модификации Уэлча; для поправки на множественные сравнения применялся метод Хольма-Бонферрони.

Таблица 1. Сравнение средние групповых значений характеристик теста «Жизнестойкости»
Table 1. Comparison of average group values of the characteristics of the «Vitality» test

Переменная	Пациенты без ПТСР n = 66	Пациенты с ПТСР n = 61	p-value (с учётом поправки на множественные сравнения)
Вовлечённость	37.62 ± 9.04	29.95 ± 8.97	< 0.001
Контроль	30.17 ± 7.53	24.52 ± 6.96	< 0.001
Принятие риска	16.94 ± 5.03	13.62 ± 5.34	< 0.001
Жизнестойкость	84.73 ± 16.69	67.43 ± 20.91	< 0.001

В группе пациентов, имеющих симптомы ПТСР, выявлены значимо более низкие показатели по шкалам вовлеченности, контроля и принятия риска. Выявленные различия свидетельствуют о том, что пациенты основной группы в меньшей степени способны вовлекаться в события, происходящие в их жизни в связи с внутренним чувством отвергнутости и не причастности к этому миру. Они склонны к более пессимистичной оценке результатов своей деятельности, что, конечно, сказывается и на их отношении к течению заболевания.

Пациенты группы контроля настроены более оптимистично относительно прогноза болезни. Они убеждены, что борьба может повлиять на результат происходящего, т.е. от того, насколько активно они будут участвовать в лечении и прохождении необходимых рутинных обследований (выполнение МРТ, регулярные инъекции и/или инфузии препарата, приём таблеток, оценка лабораторных показателей), зависит характер течения болезни и возможность развития благоприятного «сценария» — отсутствия обострений и прогрессирования заболевания. Пациенты же основной группы не уверены в собственных силах и в том, что способны хоть как-то повлиять на прогноз, что в ряде случаев может приводить к низкому комплаенсу и ощущению собственной беспомощности.

Принятие риска характеризуется тем, что человек способен извлекать опыт из ситуации болезни, что может способствовать развитию и обогащению личности. Так, пациенты могут говорить о том, что в связи с заболеванием стали более внимательно относиться к собственному организму, своим потребностям, что привело к пересмотру системы ценностей и убеждений и позволило вести в целом более здоровый образ жизни, бережно относиться к себе и окружающим. Принятие риска также позволяет пациентам более активно включаться в обсуждение модифицирующей терапии, справляться с побочными действиями препаратов, переносить болезненные процедуры инъекций и внутривенных инфузий. К тому же эффективность терапии ПИТРС составляет около 30-60%, а значит, пациенты всегда должны быть готовы принять на себя риск развития обострения, несмотря на проводимое лечение, а также быть открыты к обсуждению возможности смены терапии. Пациенты основной группы, не получая надежных гарантий успеха, зачастую склонны бросать начатую терапию или не придерживаются кратности введения препаратов, считая, что заранее обречены на «провал», т.е. развития обострения и/или прогрессирования. Такая убежденность создает «порочный круг» и в действительности может привести пациента к развитию неблагоприятного сценария.

Таким образом, пациенты основной группы, имея низкие показатели по всем шкалам теста жизнестойкости, более подвержены стрессогенному влиянию заболевания и сопряженной с ним терапии, что может приводить к ощущению от-

вергнутости, беспомощности, пассивности и впоследствии к развитию коморбидного психического расстройства.

Для более глубокого исследования структуры личности была использована русскоязычная версия Я-структурного теста Аммона. Результаты психодиагностического исследования пациентов основной и контрольной групп представлены в Табл.2.

В основной группе по сравнению с группой контроля выявлены достоверно более высокие показатели по следующим шкалам: агрессия деструктивная и дефицитарная, тревога деструктивная и дефицитарная, внешнее я — отграничение деструктивное и дефицитарное, внутреннее я — отграничение дефицитарное, нарциссизм деструктивный.

Конструктивная агрессия лежит в основе продуктивной жизненной активности, способности к поддержанию межличностных отношений, возможности отстаивать свои взгляды и убеждения. В случае деструктивной агрессии нормальная способность к конструктивному взаимодействию с окружающим миром нарушается. Так у пациентов основной группы повышены баллы по шкале деструктивной агрессии, что говорит о проблемах в межличностных отношениях, которые зачастую проявляются в неспособности принимать помощь и поддержку от других людей, склонности к обесцениванию. Пациенты данной группы склонны избегать активного конструктивного взаимодействия, предаваясь разрушительным фантазиям. Кроме того, они зачастую плохо контролируют свои эмоции и чаще подвержены неожиданным вспышкам агрессии. Дефицитарная агрессия проявляется в избегании ответственности и принятия решения. Высокий уровень дефицитарной агрессии у пациентов основной группы зачастую связан с неадекватной оценкой своего состояния, преувеличением тяжести своего состояния и ощущением бессмысленности дальнейшей жизни. Болезнь представляется непреодолимой трудностью, непосильным вызовом, что приводит к ощущению собственного бессилия. При этом пациенты не могут открыто сказать о своих чувствах и переживаниях, что усугубляет имеющиеся трудности в построении межличностных отношений.

Высокие показатели по шкале деструктивной тревоги связаны с неадекватной оценкой своего состояния, преувеличением имеющихся рисков, а также с дисфункциональным беспокойством о прогрессировании заболевания или развитии тяжелого инвалидизирующего обострения. Пациенты склонны к повышенной тревожности, вызванной невозможностью контролировать течение заболевания. Склонности переоценивать серьезность своих симптомов, высокую тревогу, связанную с фантазиями о неблагоприятном исходе: страх быть прикованным к инвалидному креслу, или утрате иных функций организма, приводящих к зависимости от окружающих.

В ряде случаев пациенты не способны почувствовать тревогу в принципе — это проявление де-

Таблица 2. Сравнение среднегрупповых значений характеристик Я-структурного тест Аммона
Table 2. Comparison of mean group values of the characteristics of Ammon's R-structural test

Переменная	Пациенты без ПТСР n = 66	Пациенты с ПТСР n = 61	p-value (с учётом поправки на множественные сравнения)
Общая конструктивность (Co), Т-балл1	7.62 (2.15)	7.19 (1.9)	1.0*
Общая деструктивность (De), Т-балл1	3.48 (1.32)	4.96 (1.63)	< 0.001*
Общая дефицитарность (Df), Т-балл1	3.33 (1.54)	5.13 (2)	< 0.001*
Адаптационный потенциал (Adp)1	4.14 (2.98)	2.23 (2.89)	0.005*
Потенциал психической активности личности испытуемого (Pac)1	4.3 (3.33)	2.06 (3.29)	0.003*
Интегральный диагностический показатель «Я-идентичность» (Re)1	0.82 (4.32)	-2.89 (4.55)	< 0.001*
Коэффициент тенденции гуман-фактора (Td gfk)1	1.33 (0.81, 1.69)	0.74 (0.52, 1.01)	< 0.001*
Агрессия конструктивная2	38.38 (29.37, 51.89)	38.38 (28.24, 47.39)	1.0**
Агрессия деструктивная2	52.37 (45.70, 58.20)	59.03 (52.37, 65.70)	0.003**
Агрессия дефицитарная2	45.68 (40.83, 54.17)	60.24 (49.32, 65.10)	< 0.001**
Тревога конструктивная2	44.21 (35.16, 53.26)	48.73 (39.68, 53.26)	1.0**
Тревога деструктивная2	51.92 (46.87, 62.02)	62.02 (51.92, 72.12)	< 0.001**
Тревога дефицитарная2	46.05 (41.50, 50.59)	57.41 (46.05, 64.23)	< 0.001**
Внешнее Я-отграничение конструктивное2	47.35 (39.51, 51.84)	42.87 (33.90, 47.35)	0.13**
Внешнее Я-отграничение деструктивное2	46 (38.42, 55.09)	55.09 (49.03, 67.21)	< 0.001**
Внешнее Я-отграничение дефицитарное2	52.06 (43.09, 56.55)	61.03 (52.06, 70.00)	0.002**
Внутреннее Я-отграничение конструктивное2	45.97 (41.12, 50.83)	41.12 (31.41, 50.83)	0.13**
Внутреннее Я-отграничение деструктивное2	51.7 (39.58, 57.76)	57.76 (51.70, 63.82)	0.08**
Внутреннее Я-отграничение дефицитарное2	46.91 (42.89, 54.94)	62.97 (54.94, 71.00)	< 0.001**
Нарциссизм конструктивный2	45.87 (41.06, 54.28)	41.06 (31.44, 50.67)	0.8**
Нарциссизм деструктивный2	42.58 (38.79, 52.68)	57.73 (47.63, 67.83)	0.001**
Нарциссизм дефицитарный2	47.64 (42.71, 57.49)	52.56 (47.64, 67.34)	0.1**
Сексуальность конструктивная2	48.15 (41.15, 55.14)	48.15 (36.78, 55.14)	1.0**
Сексуальность деструктивная2	44.84 (40.97, 48.72)	44.84 (40.97, 52.60)	1.0**
Сексуальность дефицитарная2	45.47 (40.79, 50.14)	45.47 (40.79, 54.81)	1.0**

¹ — данные представлены как среднее (стандартное отклонение); ² — данные представлены как медиана (25-й и 75-й перцентиль); * — для сравнений использовался Т-тест в модификации Уэлча; ** — для сравнений использовался критерий Манна-Уитни; для поправки на множественные сравнения применялся метод Хольма-Бонферрони.

фицитарного страха. Отсутствующий страх проявляется в ощущении усталости и пустоты. Однако это может быть связано как самим течением заболевания — патологическая утомляемость, существенно затрудняющая повседневную активность, может влиять и на психологическую «заторможенность» таких пациентов, склонности к «экономии» энергии за счет сдерживания своих чувств.

У пациентов основной группы также наблюдаются проблемы как с внешним, так и внутренним Я — отграничением, т.е. трудности с проведением границ между «Я» и внешним окружением и «Я» и внутреннее психическое. В данном случае под «Я» понимается индивид, как субъект своих мыслей, чувств, эмоций (близко к инстанции Эго в топической диагностике Фрейда) [9]. Высокие баллы по показателю деструктивного внешнего Я — отграничения выражаются в неспособности выстраивания конструктивных межличностных отношений. Такие пациенты склонны к эмоциональному дистанцированию, закрытости, отсутствию гибкости при построении коммуникаций. Зачастую это проявляется в неспособности свободно поддерживать коммуникацию со «здоровыми» людьми. Появляется ощущение отчужденности и разделения людей на «своих и чужих» по принципу наличия заболевания (рассеянного склероза). Такое выстраивание «барьера» негативно сказывается на межличностных отношениях и уменьшает возможную вероятность получения помощи и поддержки от окружающих.

В случае же преобладания дефицитарного Я — отграничения, пациенты склонны к чрезмерной зависимости от окружающих, склонностью к симбиотическому слиянию в близких отношениях. Таким пациентам трудно отстаивать свои границы, формулировать свои ценности, обозначать круг интересов. Это отражается и в коммуникации с лечащим врачом. Пациенту сложно принять решение относительно тактики лечения. Склонность к «перекладыванию ответственности» на врача при выборе терапии ПИТРС. Фактически пациент не способен конструктивно участвовать в беседе и принимать совместное решение. Также такие пациенты больше ориентируются на мнение окружающих и зачастую не способны адекватно оценить собственное состояние, особенно клинико — радиологических данных своего заболевания. Поэтому принятие решения осуществляется на основании того, что посоветуют другие пациенты, и/или значимые близкие, а не исходя из собственных убеждений, сформулированных на основании объективной информации, полученной от врача. Всё это может приводить к низкому комплаенсу и ухудшению течения заболевания.

Дефицитарность Я-отграничения, к которой склонны пациенты основной группы, понимается как невозможность формирования собственной идентичности. Пациенты «переполнены» трудно распознаваемыми чувствами и эмоциями, что внешне может выражаться в чрезмерной тревож-

ности и возбудимости. Однако эта тревога носит дисфункциональный характер, так как не способствует большей вовлеченности пациента в процесс лечения. Напротив, «катастрофизация» симптомов ведёт к неадекватности в восприятии собственного состояния и как следствие к убежденности в негативном сценарии заболевания.

Высокий уровень по шкале деструктивного нарциссизма говорит о неспособности пациентов к реальной оценке себя и своих возможностей. Высока убежденность в том, что заболевание делает человека «неполноценным», неспособным активно включаться в социальные процессы. Пациенты испытывают трудности в принятии себя и своего заболевания, а также связанных с ним возможных ограничений. Это приводит к убежденности в «несправедливости» происходящего, высокому уровню обиды и агрессии. Пациенты переполнены чувством разочарования и фрустрированы неопределенностью прогноза заболевания. Концентрация на своих негативных чувствах и убеждениях не позволяет пациентам адекватно оценивать происходящее. Такие пациенты испытывают трудности при поиске работы, а также построении близких отношений.

Выводы

Рассеянный склероз может стать триггером для развития симптомов посттравматического стрессового расстройства, что в свою очередь способствует развитию стойких эмоциональных и поведенческих нарушений, невозможности адекватно планировать и принимать решения в сложившейся ситуации. По результатам проведенного исследования сложно сказать, являются ли выявленные нарушения причиной или следствием травматического события, коим является постановка диагноза хронического неврологического потенциально инвалидизирующего заболевания. Так было установлено, что большинство пациентов основной группы чувствуют свою изоляцию и отчужденность от «здоровых» людей и испытывают трудности в установлении теплых человеческих отношений.

Они склонны к более пессимистичной оценке себя и результатов своей деятельности, не уверены в собственных силах и в том, что способны хоть как-то повлиять на течение заболевания, что в ряде случаев может приводить к фиксации на негативных сценариях развития болезни и низкой приверженности терапии. Пациенты переполнены чувством разочарования и фрустрированы неопределенностью прогноза заболевания. Концентрация на своих негативных чувствах и убеждениях не позволяет пациентам адекватно оценивать происходящее. Пациенты данной группы склонны избегать активного конструктивного взаимодействия с окружающими, в том числе и с лечащим врачом. Неадекватная оценка своего состояния, преувеличение тяжести заболевания приводит к тому, что болезнь представляется непреодолимой трудностью. Таким пациентам

сложно принять решение относительно тактики лечения и брать ответственность за имеющиеся риски проводимой терапии. Всё это может привести к ранней инвалидизации и потере трудоспособности.

Полученные данные имеют существенное значение для разработки персонифицированной комплексной стратегии лечения в отношении конкретного пациента. Психокоррекционные и психотерапевтические интервенции целесообразно фокусировать в нескольких направлениях. В-первых, оценка факторов риска развития ПТСР должна учитываться при организации первичной медико-психологической профилактики. В этом случае коррекционное воздействие направлено на предупреждение возможного развития психических нарушений, в т.ч. и ПТСР, у больных с РС. Во-вторых, для пациентов с развившимся ПТСР

присоединение мишенецентрированной психотерапии и психофармакотерапии к основной линии лечения является необходимым условием сохранения и поддержания психического здоровья, обеспечивающим реализацию биопсихосоциальной концепции современной медицины. В-третьих, реабилитационные мероприятия, направленные на стабилизацию эмоционального состояния, восстановление максимального уровня функционирования, социализацию способствует повышению качества жизни больных РС и расширению их адаптационных ресурсов.

Таким образом, раннее выявление пациентов, находящихся в группе риска развития заболевания, а также своевременное выявление пациентов с симптомами ПТСР может существенно улучшить прогноз и усилить приверженность пациентов проводимой терапии.

Литература / References

1. Близнюк А.И. Посттравматическое стрессовое расстройство у комбатантов, клиника, диагностика, коррекция. Военно-медицинский журнал. Минск, 2005;1:31-40.
Bliznyuk AI. Post-traumatic stress disorder in combatants, clinic, diagnosis, correction. Voenno-meditsinskii zhurnal. Minsk, 2005;1:31-40. (In Russ.).
2. Васильева Н.В. Медико-психологическое сопровождение больных рассеянным склерозом в системе комплексного лечения и реабилитации. Диссертация канд. Мед. Наук. Чебоксары, 2017.
Vasileva N.V. Mediko-psikhologicheskoe soprovozhdenie bol'nykh rasseyannym sklerozom v sisteme kompleksnogo lecheniya i reabilitatsii. Dissertatsiya kand. Med. Nauk. Cheboksary, 2017. (In Russ.).
3. Лифинцева А.А., Деркач Т.Д., Штолде Н. Феномен неопределенности как субъективный опыт пациента в ситуации болезни. Клиническая и специальная психология. 2018;7(1):1-12. doi: 10.17759/psyclin.2018070101
Lifintseva AA, Derkach TD, Shtolde N. Phenomenon of uncertainty as a subjective experience of patient in illness. Klinicheskaya i spetsial'naya psikhologiya. 2018;7(1):1-12. doi: 10.17759/psyclin.2018070101 (In Russ.).
4. Ломов Б.Ф., Сурков Е.Н. Антиципация в структуре деятельности. М. 1980.
Lomov B.F., Surkov E.N. Antitsipatsiya v strukture deyatel'nosti. M. 1980. (In Russ.).
5. Менделевич В.Д. Антиципационные механизмы неврогенеза. Психологический журнал. 1996;4:107-115.
Mendelevich VD. Anticipatory mechanisms of neurogenesis. Psikhologicheskii zhurnal. 1996;4:107-115. (In Russ.).
6. Менделевич В.Д., Соловьева С.Л. «Неврология и психосоматическая медицина». М.: МЕД пресс-информ. 2002.
Mendelevich V.D., Solov'eva S. L. «Nevrozologiya i psikhosomaticheskaya meditsina». M.: MED press-inform. 2002. (In Russ.).
7. Нечипоренко Н.П., Менделевич В.Д. Феномен антиципационных способностей как предмет психологического исследования. Психологический журнал. 2006;5:50-59.
Nechiporenko NP, Mendelevich VD. Anticipation abilities phenomenon as a subject of psychological research. Psikhologicheskii zhurnal. 2006;5:50-59. (In Russ.).
8. Сумина Н.Е., Нечипоренко Н.П. Взаимосвязь антиципационной состоятельности с личностными свойствами. Российский психологический журнал. 2018;4(4):22. DOI:10.21702/rpj.2007.4.2
Sumina, Nechiporenko. Interconnection between anticipation consistency and personality properties. Rossiiskii psikhologicheskii zhurnal. 2018;4(4):22. DOI:10.21702/rpj.2007.4.2. (In Russ.).
9. Фрейд З. Полное собрание сочинений в 26 томах. Том 13. Статьи по метапсихологии. Том 14. Статьи по метапсихологии 2. Издательство ВЕИП, СПб. 2020. Пер. Боковиков А.
Freid Z. Polnoe sobranie sochinenii v 26 tomakh. Tom 13. Stat'i po metapsikhologii. Tom 14. Stat'i po metapsikhologii 2. Izdatel'stvo VEIP, Spb. 2020. Per. Bokovikov A. (In Russ.).
10. Alonzo A. The experience of chronic illness and post-traumatic stress disorder: the consequences of cumulative adversity. Social Science & Medicine. 2000;50(10):1475-1484. doi:10.1016/s0277-9536(99)00399-8
11. Babrow AS, Kasch CR, Ford LA. The many meanings of uncertainty in illness: Toward a systematic accounting. Health Communication. 1998;10:1-23.
12. Boeschoten RE, Braamse AM, Beekman AT, et al. Prevalence of depression and anxiety in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. Journal of the neurological sciences 2017;372:331-41.
13. Brashers DE. Communication and uncertainty management. Journal of Communication. 2001;51:477-497.

14. Brashers DE, Neidig JL, Haas SM, Dobbs LK, Cardillo LW, Russell JA. Communication in the management of uncertainty: The case of persons living with HIV or AIDS. *Communication Monographs*. 2000;67:63–84.
15. Brewin CR. Meta-analysis of risk factors for post-traumatic stress disorder in trauma-exposed adults. *J. Consult. Clin. Psychol.* 2000;68(5):748–766
16. Chalfant A, Bryant R, Fulcher G. Posttraumatic stress disorder following diagnosis of multiple sclerosis. *J Trauma Stress*. 2004;17(5):423–428. doi:10.1023/b:jots.0000048955.65891.4c
17. Cordova M, Giese-Davis J, Golant M, Kronenwetter C, Chang V, Spiegel D. Breast Cancer as Trauma: Posttraumatic Stress and Posttraumatic Growth. *J Clin Psychol Med Settings*. 2007;14(4):308–319. doi:10.1007/s10880-007-9083-6
18. Kangas M, Henry J, Bryant R. Posttraumatic stress disorder following cancer. *Clin Psychol Rev*. 2002;22(4):499–524. doi:10.1016/s0272-7358(01)00118-0
19. Landis BJ. Uncertainty, spiritual well being, and psychosocial adjustment to chronic illness // *Issues in Mental Health Nursing*. 1996;17:217–231.
20. Marrie RA, Walld R, Bolton JM, et al. Estimating annual prevalence of depression and anxiety disorder in multiple sclerosis using administrative data. *BMC research notes* 2017;10(1): 619.
21. Mast ME. Adult uncertainty in illness: A critical review of the research. *Scholarly Inquiry for Nursing Practice: An International Journal*. 1995;9:3–24.
22. McCormick KM. A concept analysis of uncertainty in illness. *Journal of Nursing Scholarship*. 2002;32(2):27–131.
23. Mishel MH. Parents' perception of uncertainty concerning their hospitalized child: Reliability and validity of a scale. *Nursing Research*. 1983;32(6):324–330.
24. Mullins LL, Cote MP, Fuemmeler BF, Jean VM, Beatty WW, Paul R. Illness intrusiveness, uncertainty, and distress in individuals with multiple sclerosis. *Rehabilitation Psychology*. 2001;46:139–153.
25. Spirou, A., Liu, P., Natsheh, J., Neuteboom, E. and Dobryakova, E. Neural Correlates of Outcome Anticipation in Multiple Sclerosis. *Frontiers in Neurology*. 2018. 9. doi: 10.3389/fneur.2018.00572
26. Tedstone J, Tarrier N. Posttraumatic stress disorder following medical illness and treatment. *Clin Psychol Rev*. 2003;23(3):409–448. doi:10.1016/s0272-7358(03)00031-x
27. Tulloch H, Greenman P, Tassé V. Post-Traumatic Stress Disorder among Cardiac Patients: Prevalence, Risk Factors, and Considerations for Assessment and Treatment. *Behavioral Sciences*. 2014;5(1):27–40. doi:10.3390/bs5010027
28. Wineman NM, Schwetz KM, Goodkin DE, Rudick RA. Relationships among illness uncertainty, stress, coping, and emotional well-being at entry into a clinical drug trial // *Appl. Nurs. Res.* 1996;9(2):53–60.

Сведения об авторах:

Андреева Мария Трофимовна — врач — невролог СПбГБУЗ ГКБ №31 Санкт-Петербургского городского центра рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний. E-mail: ascella777@gmail.com,

Калинин Иван Владимирович — врач — невролог СПбГБУЗ ГКБ №31 Санкт-Петербургского городского центра рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний (Россия, 197110, г. Санкт-Петербург, пр. Динамо, д. 3). E-mail: i.vl.kalinin@gmail.com,

Каравасева Татьяна Артуровна — д.м.н., главный научный сотрудник, руководитель отделения лечения пограничных психических расстройств и психотерапии ФГБУ «Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, профессор кафедры медицинской психологии и психофизиологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», профессор кафедры общей и прикладной психологии с курсами медико-биологических дисциплин и педагогики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, ведущий научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. E-mail: tania_kar@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8798-3702>

Поступила 22.03.2022

Received 22.03.2022

Принята в печать 30.05.2022

Accepted 30.05.2022

Дата публикации 30.09.2022

Date of publication 30.09.2022

Клинические особенности различных вариантов нарушений пищевого поведения у больных с расстройствами шизофренического спектра

Оригинальная статья

Василенко Л.М., Горобец Л.Н., Литвинов А.В., Буланов В.С.
«Московский НИИ психиатрии» — филиал НМИЦ ПН им. В.П.Сербского, Россия

Резюме. Цель исследования — изучение клинических и типологических особенностей нарушений пищевого поведения у больных с расстройствами шизофренического спектра.

Материалы и методы. Изучено 136 больных (84 женщин и 52 мужчин) с расстройствами шизофренического спектра, в возрасте от 19 до 58 лет, средний возраст — 37,6±9,8 лет; средняя длительность заболевания — 8,6±7,6 лет. Критерии включения в исследование: возраст от 18 до 60 лет, наличие расстройств шизофренического спектра, в соответствии с критериями МКБ-10 (F. 20; F. 25), информированное согласие для участия в исследовании. Критерии исключения: органические заболевания ЦНС, эндокринная патология, тяжелые соматические и гинекологические заболевания, беременность и лактация. Дизайн исследования — открытое, сравнительное, нерандомизированное. Исследование больных проводилось однократно перед началом терапии. Методы исследования: анамнестический, клинико-психопатологический, психометрический, антропометрический и клинико-статистический.

Результаты: Клинико-эндокринными особенностями большинства изученных больных являлись: отклонения аппетита, разнообразные по характеру, интенсивности и периодичности; увеличение массы тела различной степени, преобладание экстернального типа нарушений пищевого поведения, в том числе в составе смешанного типа (более 60% случаев); высокая степень выраженности эмоциогенного и ограничительного типов; сочетание значительной выраженности эмоциогенного типа с апатическим характером аффективных расстройств, протекающих в рамках основного заболевания; однофазный вариант течения ограничительного типа. Клиническими особенностями у исследованных больных с ожирением были стабильность нарушений и сочетание повышенного аппетита и суточного объема высококалорийного питания, неправильные кулинарные традиции семьи, преобладание смешанного или экстернального типа.

Заключение. Ведение больных с расстройствами шизофренического спектра с нарушениями пищевого поведения должно быть комплексным, совместно с эндокринологами, терапевтами, диетологами. Комплексный подход должен включать: наблюдение и консультирование узкими специалистами, рекомендации по нормализации образа жизни, режима питания, формированию низкокалорийной диеты и стереотипа питания в семье больного.

Ключевые слова: расстройства шизофренического спектра, нарушения пищевого поведения, отклонения аппетита, нарушения массы тела.

Информация об авторах:

Василенко Любовь Михайловна — e-mail: vvasilenko@inbox.ru

Горобец Людмила Николаевна — e-mail: gorobetsln@mail.ru; <https://orcid.org/0000-001-7075-1107>

Литвинов Александр Викторович — e-mail: vccontact@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6818-8474>

Буланов Вадим Сергеевич — e-mail: bvdaim612@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4603-5642>

Как цитировать: Василенко Л.М., Горобец Л.Н., Литвинов А.В., Буланов В.С. Клинические особенности различных вариантов нарушений пищевого поведения у больных с расстройствами шизофренического спектра. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2022; 56:3:39-47. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2022-3-39-47>

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical features of diverse variants of eating disorders in patients with schizophrenia spectrum disorders

Research article

Vasilenko L.M., Gorobets L.N., Litvinov A.V., Bulanov V.S.

«Moscow Research Institute of Psychiatry» — a branch of the National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology named by V.P. Serbsky, Moscow, Russia

Summary. The aim of the study was to study the clinical and typological features of eating disorders in patients with schizophrenia spectrum disorders.

Materials and methods. We studied 136 patients (84 women and 52 men) with schizophrenia spectrum disorders, aged 19 to 58 years, mean age 37.6 ± 9.8 years; the average duration of the disease was 8.6 ± 7.6 years. Criteria for inclusion in the study: age from 18 to 60 years, the presence of disorders of the schizophrenia spectrum, in accordance with the criteria for ICD-10 (F. 20; F. 25), informed consent for participation in the study. Exclusion criteria: organic diseases of the central nervous system, endocrine pathology, severe somatic and gynecological diseases, pregnancy and lactation. The design of the study was open, comparative, non-randomized. The study of patients was carried out once before the start of therapy. Research methods: anamnestic, clinical-psychopathological, psychometric, anthropometric and clinical-statistical.

Results: Clinical and endocrine features of the majority of the studied patients were: appetite deviations, varied in nature, intensity and frequency; an increase in body weight of varying degrees, the predominance of the external type of eating disorders, including as part of a mixed type (more than 60% of cases); a high degree of expressiveness of the emotional and restrictive types; a combination of a significant severity of the emotional type with the apathetic nature of affective disorders occurring within the framework of the underlying disease; single-phase variant of the flow of restrictive type. Clinical features in the studied patients with obesity were the stability of disorders and the combination of increased appetite and daily volume of high-calorie nutrition, incorrect family culinary traditions, the prevalence of mixed or external type.

Conclusion. The management of patients with schizophrenia spectrum disorders with eating disorders should be comprehensive, together with endocrinologists, therapists, nutritionists. An integrated approach should include: observation and counseling by narrow specialists, recommendations for the normalization of lifestyle, diet, the formation of a low-calorie diet and nutrition stereotype in the patient's family.

Keywords: schizophrenia spectrum disorders, eating disorders, appetite deviations, body weight disorders.

Information about authors:

Lyubov M. Vasilenko — e-mail: vvasilenko@inbox.ru

Lyudmila N. Gorobets — e-mail: gorobetsln@mail.ru; <https://orcid.org/0000-001-7075-1107>

Alexander V. Litvinov — e-mail: vccontact@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6818-8474>

Vadim S. Bulanov — e-mail: bvadim612@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4603-5642>

To cite this article: Vasilenko LM, Gorobets LN, Litvinov AV, Bulanov VS. Clinical features of diverse variants of eating disorders in patients with schizophrenia spectrum disorders. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2022;56:3:39-47. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2022-3-39-47>. (In Russ.)

The authors declare no conflicts of interest.

Большинство психически больных, находящихся на разных этапах терапевтического процесса, довольно часто испытывают дискомфортные ощущения, связанные с нарушением аппетита и процесса питания с непреодолимым влечением к пище, перееданием и, как следствие, нарастанием массы тела (МТ). У значительной части психически больных наличие данных симптомов приводит к дестабилизации психоэмоционального состояния, способствуя ухудшению течения основного психопатологического процесса [1, 12].

Нарушения пищевого поведения (НПП) в современной научной литературе представлены большой гетерогенной группой состояний и вариантов патологической пищевой зависимости в широком диапазоне: от нервной булимии и синдрома компульсивного питания до проявлений нервной анорексии. Авторы указывают, что зна-

чительная часть этих расстройств протекает в рамках различных психических заболеваний [2, 3, 4, 5, 7, 14, 15].

Для психиатров, эндокринологов и специалистов психосоматического профиля особый интерес представляют различные типы НПП, формирующиеся у больных шизофренического спектра на разных этапах течения заболевания и психотерапии (ПФТ).

Особенности течения НПП у больных с расстройствами шизофренического спектра (РШС) часть исследователей связывают с психопатологическим процессом и отмечают высокий процент коморбидности НПП и шизофренического расстройства. Этот же факт подтверждают и зарубежные источники [6, 8, 9, 13, 14, 17].

Исследования Song F. с соавт. (1997) и Sussman N. с соавт. (2005) свидетельствуют о тесной связи негативной психопатологической симптоматики с фор-

мированием и дальнейшим усилением проявлений НПП в виде постоянного или приступообразного переедания (чаще всего экстернального типа) с последующим быстрым набором МТ [15, 16].

Шубина С.Н., Скугаревский О.А. (2021) в своих работах отмечают наличие у психически больных различных типов НПП, клинические признаки которых обнаруживаются у пациентов еще до манифестации заболевания и могут являться единственными и первичными ее проявлениями. Авторы указывают на существование тесной взаимосвязи между двумя патологическими состояниями — шизофреническим процессом и НПП, а также способность НПП маскировать психическое расстройство на начальном этапе его развития [11].

В настоящее время наиболее приемлемой является классификация типов НПП, представленная в Голландском опроснике по пищевому поведению (DEBQ) 1986 г. Русская версия была адаптирована Савчиковой Ю.Л. в 2005 г. [10]. Автор подробно охарактеризовала каждый тип НПП. Согласно данной классификации, выделено 3 доминирующие типа НПП: 1 — экстернальный (ЭКС), выявляющий прямую зависимость от внешних пищевых стимулов; 2 — эмоциогенный (ЭМЦ), выступающий, как метод релаксации и избавления от психического стресса, снижения интенсивности психического напряжения и эмоциональных переживаний; 3 — ограничительный (ОГР), основанный на строгом соблюдении диеты, режима питания, самоконтроле со стороны личности за процессом потребления пищи, с чередованием периодов рационального воздержания и рецидивов приступообразного переедания.

Несмотря на значительный интерес научного сообщества к данной тематике, особенности клиники и типологии НПП у больных с РШС остаются пока недостаточно изученными.

Изложенные выше материалы по данной теме свидетельствуют, что дальнейшее исследование и анализ особенностей типологии НПП у больных с РШС с целью разработки адекватных методов и алгоритма их лечения остаются в настоящее время в научном и практическом плане весьма актуальными

Целью настоящего исследования было изучение клинических и типологических особенностей НПП у больных с РШС.

Материал и методы исследования

Выборку составили 136 больных (84 женщины, 52 мужчины) с расстройствами шизофренического спектра, в возрасте от 19 до 58 лет, средний возраст — 37,6±9,8 лет; средняя длительность заболевания — 8,6±7,6 лет, проходивших стационарное и амбулаторное лечение в МНИИП — филиале ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России в 2018-2020 гг. Общими критериями включения в исследование являлись: возраст от 18 до 60 лет, наличие РШС, в соответствии с критериями МКБ-10 (F. 20; F. 25). Все исследуемые находились на терапии антипсихотиками: риспе-

ридон 4-6 мг/сут, кветиапин 200-400 мг/сут, оланзапин 15-20 мг/сут, азалептин 50-75 мг/сут, галоперидол 10-20 мг/сут, сульпирид 50-100 мг/сут. Критериями исключения являлись: органические заболевания ЦНС, эндокринная патология, тяжелые соматические и гинекологические заболевания, беременность и лактация.

От всех пациентов было получено информированное согласие на участие в исследовании, которое было одобрено ЛЭК МНИИП — филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России (протокол № 24/3 от 2018 г.).

Дизайн исследования — открытое, сравнительное, нерандомизированное. Исследование больных проводилось однократно перед началом терапии.

Основными методами исследования были: анамнестический, клинко-психопатологический, психометрический, антропометрический и клинко-статистический. Тестирование пищевого поведения проводилось с помощью Голландского опросника по выявлению патологических типов пищевого поведения DEBQ (Dutch Eating Behavior Questionnaire, 1986) [10]. Оценка выраженности отклонения аппетита исследовалась по 4-х бальной шкале, разработанной в отделении психоэндокринологии Московского НИИ психиатрии (1 — слабая выраженность; 2 — умеренная выраженность; 3 — сильная выраженность; 4 — чрезмерная выраженность). Антропометрический метод включал следующие параметры: рост, масса тела (МТ), индекс массы тела (ИМТ), объем талии (ОТ). Статистическая обработка результатов с помощью компьютерной статистической программы «Statistica» (версия 7.0) позволила вычислить средние значения (М) и ошибку среднего ($\pm SE$). Для сравнения показателей применялись непараметрические статистические методы: для сравнения двух зависимых переменных — критерий Вилкоксона, тест χ^2 для оценки взаимосвязи между переменными использовался ранговый коэффициент Спирмена (r); анализ межгрупповых различий проводился с помощью теста Манна-Уитни. Различия считались достоверными при погрешности $p < 0,01$.

Результаты

Для проведения сравнительного анализа исследуемых показателей пациенты были распределены на группы: 1 группа — 103 пациента с повышенной МТ (ИМТ > 25), из них с ожирением — 45, с избыточной МТ — 58, 2 группа — 33 пациента с нормальными параметрами МТ (ИМТ < 25). Клинико-демографические характеристики больных представлены в Табл. 1.

Как видно из данных таблицы, пациенты 1 и 2 группы были сопоставимы по возрасту. В 1 группе количество женщин было значимо ($p < 0,01$) выше по сравнению с мужчинами, а также значимо ($p < 0,01$) преобладали пациенты с шизофренией.

При анализе длительности заболевания у больных Ш и ШАР учитывались два фактора — нозологический и величина МТ.

Таблица 1. Клинико-демографические показатели изученных больных
Table 1. Clinical and demographic indicators of the studied patients

Показатели	ИМТ >25	ИМТ <25
	1 группа	2 группа
Средний возраст (лет)	37,5±9,3	36,0±10,4
Женщины	69 (67%)*	15 (45%)
Мужчины	34 (33%)*	18 (55%)
Шизофрения (Ш)(F.20)	69 (67%)*	19 (58 %)
Шизоаффективное рас-тво (ШАР) (F.25)	34 (33 %)	14 (42 %)

* $p < 0,01$ — по критерию χ^2 (внутригрупповые различия)

* $p < 0,01$ — according to the χ^2 criterion (intragroup differences)

Таблица 2. Длительность заболеваний у исследованных больных
Table 2. Duration of diseases in the studied patients

Средняя длительность заболевания (лет)	1 группа	2 группа	Общегрупповой показатель
Шизофрения (M±m)	10,5±7,3	8,5±5,1	9,5±6,4*
Шизоаффективное р- во (M±m)	5,4±4,2	4,0±3,2	4,7±3,3*

* $p < 0,01$ по критерию χ^2 (межгрупповые и внутригрупповые различия)

* $p < 0,01$ by χ^2 criterion (intergroup and intragroup differences)

Таблица 3. Частота встречаемости нарушений пищевого поведения и нормального пищевого поведения изученных больных
Table 3. Frequency of occurrence of eating disorders and normal eating behavior in the studied patients

Масса тела (группы)	Типы НПП + нормальное ПП					Всего (n)
	ЭКС	ЭМЦ	ОГР	СМШ	НРМПП	
1 группа	26 (25%)*	11 (11%)	9 (9%)	53(51%)*	4 (4%)	103
2 группа	3 (9%)*	4 (12%)	5 (15%)	7 (21%)*	14 (43%)	33
Итого	29 (22%)	15 (11%)	14 (10%)	60 (44%)	18 (13%)	136

Примечание: СМШ — смешанный тип нарушений пищевого поведения, НРМ ПП — нормальное пищевое поведения

* $p < 0,01$ по критерию χ^2 (межгрупповые и внутригрупповые различия)

Note: СМШ — mixed type of eating disorders, НРМ ПП — normal eating behavior

* $p < 0,01$ by χ^2 criterion (intergroup and intragroup differences)

Как видно из Табл. 2, значимой разницы в длительности заболевания Ш и ШАР между группами больных не выявлено. Показатели длительности заболевания у больных Ш значимо ($p < 0,01$) превышали таковые у больных ШАР, независимо от МТ. Исходя из полученных данных, можно предположить, что у больных Ш длительность заболевания, которая соответствовала длительности приема ПФТ, могла оказывать большее влияние на величину МТ, чем у больных ШАР, что в целом согласуется с результатами ряда научных публикаций [1, 4, 5, 11].

Клинические особенности нарушений пищевого поведения

Клиническая картина пищевого поведения изученных больных включала 2 аспекта — нарушение

аппетита и основные типы НПП. Исследование фактора питания у больных Ш и ШАР выявило разнообразные варианты нарушений аппетита у 73% от общего количества обследованных. Наиболее часто отмечалось повышение аппетита различной степени выраженности и разной периодичности. Обобщенная клиническая картина НПП включает ряд характерных признаков, присутствующих большинству больных: постоянно, или часто повышенный аппетит от умеренной до значительной степени (45%); усиление аппетита ближе к вечеру (38%), периоды резкого усиления аппетита, возникающие спонтанно в течение дня или под воздействием внешних стимулирующих факторов, на фоне умеренно повышенного аппетита

Таблица 4. Средние значения степени выраженности трех типов нарушений пищевого поведения у больных с РШС в выделенных группах
Table 4. Mean values of the severity of three types of eating disorders in patients with schizophrenia spectrum disorders in selected groups

Группы	Средние групповые значения степени выраженности НПП		
	ЭКС	ЭМЦ	ОГР
1 группа % превышения от нормативных величин	3,2±0,75 20%	3,3±1,2 80%	3,6±1,1 50%*
2 группа % превышения от нормативных величин	3,25±1,0 21%	3,35±0,9 80,5%	3,1±1,5 30%

Примечание:

Нормативные значения величин для отдельных типов нарушений пищевого поведения: для ЭКС — до 2,7; для ОГР — до 2,4; для ЭМЦ — до 1,8.

* $p < 0,01$ по критерию χ^2 (межгрупповые различия)

Note:

Normative values for individual types of eating disorders: for ЭКС — up to 2.7; for ОГР — up to 2.4; for ЭМЦ — up to 1.8.

* $p < 0.01$ by χ^2 criterion (intergroup differences)

(35%), чередование периодов нормального и повышенного аппетита (40%), резкое усиление аппетита, с выраженным чувством голода в вечерние и ночные часы (55%), нормальный аппетит или его отсутствие утром, в первой половине дня и резкое его возрастание во второй половине дня и вечером, сопровождаемое повторными приемами пищи и систематическим перееданием (30%), часто возникающее чувство голода после недавнего приема пищи (22%), повышенное, избирательное, слабо контролируемое, влечение к определенным видам пищи (рафинированные, сладкие, хлебо-булочные, кондитерские, мясные, копченые, колбасные изделия) и регулярное употребление их в пищу (48%). Нежелание и избегание потребления полезных, натуральных, малокалорийных продуктов (36%).

Ментальная активность больных сопровождала их действия, связанные с выбором и потреблением пищи. Она была представлена навязчивыми мыслями, эмоциями, представлениями и переживаниями, связанными с пищей и процессом питания в целом. Чаще всего у больных встречались: представления о еде с визуализацией любимых блюд и продуктов; желания и стремления потреблять привычную, вкусную, высококалорийную пищу; чувство дискомфорта, связанное с недоступностью вкусной пищи и наступление психического комфорта, чувства удовольствия, релаксации при осознании, что пища находится рядом и легко доступна, а также, в процессе и после употребления вкусных, аппетитных, сытных блюд и продуктов; стойкие убеждения о трудности и невозможности пищевых ограничений; отказ и избегание всяких диетических мер, предлагаемых близкими и врачами, диетологами; слабая волевая активность и сильная власть патологических привычек питания и пищевого поведения в целом.

Количественное соотношение типов НПП у исследованных больных в выделенных группах имело свои особенности, которые отражены в Табл. 3.

Среди больных 1 группы преобладали ЭКС НПП и СМШ НПП. Межгрупповые различия по

данным типам НПП у больных 1 и 2 групп были значимыми ($p < 0,01$). Минимальное число случаев ЭКС типа НПП было отмечено у пациентов 2 группы, а ОГР НПП — у больных 1 группы. Кроме того, СМШ НПП значимо ($p < 0,01$) чаще регистрировался в обеих группах.

Результаты анализа степени выраженности каждого типа НПП у исследуемых больных, в зависимости от величины МТ представлены в Табл.4.

Обращает на себя внимание высокая степень выраженности среднего значения каждого типа НПП у больных обеих групп. Наибольшая выраженность признака отмечена у пациентов с ЭМЦ НПП (превышение верхней границы нормы на 80%). Минимальная степень выраженности была выявлена у ЭКС НПП по сравнению с двумя другими типами НПП и оказалась идентичной у больных с ПМТ и НМТ (20 и 21%, соответственно). Различия в степени выраженности ОГР НПП между больными 1 и 2 групп составила 20%, что являлось статистически значимым ($p < 0,01$).

Частота встречаемости нарушений аппетита у исследованных больных представлена в Табл.5.

Таблица 5. Частота встречаемости нарушений аппетита при различных типах нарушений пищевого поведения у исследованных больных
Table 5. The frequency of occurrence of appetite disorders in various types of eating disorders in the studied patients

Типы НПП и Норм ПП	Аппетит	
	Повышенный	Нормальный
ЭКС	25 (25%)	4 (11%)
ЭМЦ	10 (10%)	5 (14%)
ОГР	11 (11%)	3 (8%)
СМШ	54 (54%)	6 (17%)
НРМПП	-	18 (50%)
Итого	100 (100%)	36 (100%)

Таблица 6. Средние показатели возраста у больных с РШС с различными типами НПП
Table 6. Mean indicators of age in patients with schizophrenia spectrum disorders with different types of eating disorders

Тип НПП	ЭКС	ЭМЦ	ОГР	СМШ	НРМ
Возраст (лет)	31,5±9,4	32,0±11,5	41,3±10,1*	31,8±6,5	33,0±10,2

* $p < 0,01$

Данные Табл. 5 демонстрируют, что повышенный аппетит отмечался у большинства пациентов с различными вариантами НПП. Наиболее часто этот признак выявлялся у больных со СМШ НПП (половина случаев), а также у четверти лиц с ЭКС НПП. Как и ожидалось, повышенный аппетит у исследованных больных сочетался с наиболее распространенными типами НПП — экстернальным и смешанным. Полученный результат совпадает с данными наших предыдущих исследований [1, 4].

Клинико-эпидемиологический анализ включал изучение влияния возрастного фактора у больных с различными типами НПП.

Как видно из Табл. 6, средние значения возраста у больных с ОГР НПП оказались значимо ($p < 0,01$) выше, чем у пациентов с другими типами НПП. Показатели среднего возраста в группах пациентов с ЭКС НПП и ЭМЦ НПП были сравнимы между собой. Наиболее однородной возрастной группой оказались больные со смешанным типом НПП. Учитывая высокую частоту встречаемости ОГР НПП у лиц старшего возраста, можно предположить, что в пищевом поведении больных после 50 лет преобладают редуциционные тенденции. Данное предположение нуждается в подтверждении на более широкой выборке больных.

Рассматривая клиническую картину вариантов НПП у больных с РШС, нами были изучены особенности проявлений и течения каждого из 3-х типов НПП. Была проанализирована вероятность взаимосвязи между характером психоэмоциональных отклонений и выраженностью определенного типа НПП.

Основной клинической особенностью эмоциогенного типа НПП, которое регистрировалось у большинства больных, была тесная взаимосвязь между признаками: «систематическое переедание», «увеличение суточного объема потребляемой пищи» и «пониженный фон настроения», «негативные мысли, эмоции, переживания». Больные обращались к приему пищи всякий раз, когда чувствовали психическое напряжение и душевный дискомфорт. Важным отличием эмоциогенного типа НПП у больных с РШС была наиболее высокая степень выраженности его клинических проявлений по сравнению с двумя другими типами НПП.

Ряд авторов в своих работах также указывали на высокую частоту встречаемости и глубокую степень выраженности ЭМЦ НПП среди психически больных [1, 4, 5, 9].

Характер эмоционального состояния данных пациентов был представлен от легкой субдепрессивной симптоматики до клинических проявлений

депрессивного расстройства. Наиболее часто у пациентов встречались эмоции апатического спектра: уныние, тоска, досада, разочарование, чувство жалости к себе, изоляции и одиночества. Свое настроение больные оценивали, как «тоскливое», «подавленное», «грустное». В периоды усиления негативных переживаний больные испытывали потребность в пище, непреодолимое желание что-то съесть и буквально, по их словам, «гасили», «заедали» горестные мысли, эмоции и переживания». Так как данное состояние возникало часто и могло продолжаться длительно, оно, как правило, сопровождалось многократными перекусываниями, повторными приемами пищи с выбором любимых блюд и продуктов высокой калорийности. Типичными в таких случаях являлись сладости, разнообразные кондитерские изделия, выпечка, бутерброды, продукты быстрого питания. Эмоции противоположного спектра — выраженное чувство тревоги, страха, гнева и обиды, не вызывали, по мнению самих пациентов, повышенного аппетита и императивной потребности в приеме пищи.

Проведенный анализ пищевого поведения с детализацией палитры эмоционального фона пациентов с РШС позволил выявить у них определенные тенденции в формировании эмоциогенного типа НПП.

Для большинства больных с эмоциогенным НПП были характерны депрессивные расстройства с апатическими чертами эмоционального фона. Опираясь на данный факт, можно предположить, что у больных с РШС имеет место определенная взаимосвязь между эмоциогенным НПП и апатическим характером аффективных нарушений в рамках основного заболевания, а также зависимость глубины проявлений эмоциогенного типа НПП от выраженности апатического радикала депрессивной симптоматики. Данные анализа позволяют определить вариант течения эмоциогенного типа НПП у больных с РШС, как апато-булимический. Учет особенностей течения данного НПП поможет специалистам выбрать правильную тактику ведения и помощи таким больным. Наряду с лечением основного заболевания можно расширить психотерапевтическую помощь с использованием личностно ориентированных методов, направленных на проработку значимых психотравмирующих переживаний.

Клиническая картина экстернального типа НПП у больных с РШС имела свои специфические признаки по сравнению с двумя другими типами НПП. Данные клинические особенности касались эмоциональной, волевой сферы, области влечений и структуры поведения.

Важным отличительным признаком больных с ЭКС НПП была непосредственная связь булимической симптоматики (резкое повышение аппетита и переедание) с реальными и визуальными образами пищи.

Большинство гастрономической продукции, кулинарных изделий, выпечки, которые пациент реально наблюдал на прилавках и витринах магазинов, в кафе, бистро, закусочных, вызывали у него резкое, можно сказать, рефлекторное повышение аппетита, желание приобрести и употребить любимые продукты. За данным эмоционально-волевым решением следовала немедленная его реализация. Такими же пищевыми стимулами являлись красочные рекламные плакаты, ролики, рассказы, различные передачи по ТВ и в Интернете о пище и ее приготовлении. Особо значимым аспектом, обостряющим экстернальные отклонения ПП у больных, являлись семейные кулинарные традиции. Домашний очаг описывался пациентами, как богатая гастрономическая база, где хранились множество продуктовых запасов, которые были доступны для больного. Часть из них выделялись пациентом, как наиболее привлекательные и любимые. Нужно отметить, что больные находились дома, в семье большую часть времени. Такая обстановка стимулировала желание съесть вкусное любимое блюдо и позволяла легко это сделать.

При детальном опросе выяснялось, что в поведении близких членов семьи, проживающих вместе, наблюдалось однозначное стремление накормить, побаловать болеющего родственника, пассивное отношение к неумному аппетиту, систематическому перееданию, ненормированному режиму приема пищи и распорядку дня. Например, типичными фразами лексикона родных, формирующих диетический рацион пациентов, были «любим», «сочувствуем», «жалеем», «позволяем», «ест, когда хочет», «часто», «много», «все блюда доступны», «без ограничений» т.д. Семейное окружение, под влиянием эмоциональной привязанности сформировало у больного неправильный стереотип питания, который крайне негативно влиял на его пищевые привычки и предпочтения, учитывая сниженную критику таких больных к своему психическому состоянию и расторможенное пищевое влечение.

Эмоциональное состояние пациентов с экстернальным типом НПП определялось преимущественно характером основного психопатологического процесса. Значительное влияние на психоэмоциональный фон больных с ЭКС НПП оказывала степень доступности любимых блюд и продуктов и возможность их съесть.

Ограничительный тип НПП, выявленный у обследуемых, имел самое незначительное представительство по сравнению с двумя другими типами НПП. Он в равных пропорциях регистрировался у больных с повышенной и нормальной МТ.

Отличительные клинические особенности ограничительного типа ПП у больных с РШС проявлялись в большей степени в поведении, чем в эмоциональной сфере. Большую роль в обеспече-

нии диетических ограничений играла ментальная, в том числе эмоционально-волевая активность, которая была тесно связана с редуцированным пищевым поведением пациентов. Характерными признаками для больных с ОГР НПП были: поддержание правильного режима питания, избирательный строгий диетический рацион, выбор полезных, низкокалорийных продуктов, детальное изучение состава продуктов, точный подсчет суточных калорий, составление примеров сбалансированного меню на день, неделю, контроль за качеством приобретаемых продуктов и объемом суточного рациона. У пациентов были сформированы устойчивые взгляды и убеждения по поводу необходимости соблюдения принципов здорового питания и образа жизни, устойчивое категоричное мнение о пользе ограниченного ряда выбираемых блюд и продуктов, радикальное принятие решений о соблюдении редуцированной диеты, регулярных разгрузочных дней, других полезных пищевых аскезах, например пропуск 1-2 приемов пищи в день, либо замена их на витаминное питье или легкий перекус зелеными салатами и фруктами.

Течение ОГР НПП у изучаемых пациентов имело свои особенности. Так, у большинства больных (60%) процесс ограничительного пищевого поведения протекал непрерывно, с незначительными, ситуационно обусловленными, колебаниями в сторону расширения диеты. Его можно назвать однофазным. При этом в периоды ремиссии основного, шизофренического расстройства наблюдалось некоторое смягчение ограничительных проявлений в пищевом поведении. Обострение психического заболевания зачастую сопровождалось усилением нарушений ограничительного типа в пищевом поведении, которые тесно переплетались с картиной основного заболевания.

У 40% больных с РШС встречался двухфазный тип ограничительного НПП, с чередованием периодов строгого диетического воздержания в питании (описанного выше) и эпизодов бесконтрольного переедания, зачастую, совпадающего с обострением шизофренического процесса.

Нужно отметить, что у больных с ОГР НПП эмоциональная сфера (чувства, переживания) была менее привязана к действиям больных по соблюдению низкокалорийной диеты и в большей степени зависела от позитивного результата снижения массы тела. Можно предположить, что фактор успешности редуцированной диеты мог оказывать позитивное влияние на течение основного психического расстройства, особенно это касалось смягчения разнообразной аффективной симптоматики, которая присутствовала в картине основного психического расстройства.

Заключение

Обобщая проведенный сравнительный анализ полученных данных, можно выделить ряд значимых позиций, касающихся нарушений аппетита и особенностей НПП у больных с РШС.

К характерологическим клинико-эндокринным особенностям большинства изученных больных относились: отклонения аппетита, разнообразные по характеру, интенсивности и периодичности, увеличение МТ различной степени выраженности и НПП, представленные тремя основными типами.

К типологическим особенностям нарушений ПП относятся: преобладание экстернального типа НПП, в том числе в составе смешанного типа НПП (более 60% случаев); высокая степень выраженности ЭМЦ НПП и ОГР НПП (по сравнению с нормой); сочетание значительной выраженности эмоциогенного типа НПП с апатическим характером аффективных расстройств, протекающих в рамках основного заболевания.

Клинико-динамическим особенностям НПП являются: однофазный вариант течения ограничительного типа НПП, который характеризуется постоянством и равномерностью эмоционально-волевых усилий по поддержанию низкокалорийного диетического рациона и усиление редуционных тенденций в пищевом поведении у лиц возрастной группы старше 45 лет.

Клиническими особенностями проявлений НПП у исследованных больных с ожирением были стабильность проявления и сочетание таких признаков, как: повышенный аппетит и суточный объем питания, высококалорийный состав пищи, неправильные кулинарные традиции семьи, смешанный тип НПП или экстернальный тип НПП.

Как показало исследование, диагноз, длительность заболевания и половая принадлежность не оказывали существенного влияния на величину аппетита и типологические особенности НПП у больных с РШС.

На основании проведенного исследования можно сформулировать ряд общих рекомендаций по курации больных с РШС с учетом НПП.

Включение нейроэндокринного исследования и тестирования НПП на более раннем дофармакологическом этапе, особенно для лиц, имеющих высокий риск формирования побочных метаболических осложнений. Ранняя диагностика НПП у больных с РШС способствует подбору психотропных препаратов с минимальным влиянием на метаболизм и пищевое поведение пациентов.

Лечение данного контингента больных должно проводиться с учетом типологических особенностей НПП и включать, наряду с медикаментозной терапией, методы рациональной, семейной психотерапии, меры психосоциальной поддержки, тренинги, занятия.

Ведение больных с РШС и НПП должно быть комплексным, совместно с эндокринологами, терапевтами, диетологами, куда должны входить наблюдение и консультирование узкими специалистами, рекомендации по нормализации образа жизни, режима питания, формированию низкокалорийной диеты и стереотипа питания в семье больного.

Исследование выполнено в рамках Госзадания 121041300178-6

Литература / References

1. Василенко Л.М., Горобец Л.Н., Буланов В.С., Литвинов А.В. Типология нарушений пищевого поведения у психически больных в процессе терапии антипсихотиками второго поколения. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015;115(7):60-67. <https://doi.org/10.17116/jnevro20151157160-67>
Vasilenko LM, Gorobets LN, Bulanov VS, Litvinov AV. Typology of eating disorders in mental patients during treatment with second-generation antipsychotics. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2015;115(7):60-67. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20151157160-67>
2. Вахмистров А.Б., Вознесенская Т.Г., Посохов С.И. Клинико-психологический анализ нарушений пищевого поведения при ожирении. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2001;12:19-24.
Vakhmistrov AB, Voznesenskaya TG, Posokhov SI. Clinical and psychological analysis of eating disorders in obesity. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2001;12:19-24. (In Russ.).
3. Вознесенская Т.Г., Сафонова В.А., Платонова Н.М. Коморбидные синдромы при ожирении и методы их коррекции. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2000;12:48-52.
Voznesenskaya TG, Safonova VA, Platonova NM. Comorbid syndromes in obesity and methods for their correction. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2000;12:48-52. (In Russ.).
4. Горобец Л.Н., Буланов В.С., Василенко Л.М., Литвинов А.В., Поляковская Т.П. Метаболические расстройства у больных шизофренией в процессе терапии атипичными антипсихотическими препаратами. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012;112(9):90-96.
Gorobets LN, Bulanov VS, Vasilenko LM, Litvinov AV, Polyakovskaya TP. Metabolic disorders in patients with schizophrenia during therapy with atypical antipsychotic drugs. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2012;112(9):90-96. (In Russ.).
5. Горобец Л.Н. Нейроэндокринные дисфункции и нейролептическая терапия. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М»; 2007.
Gorobets L.N. Nejroendokrinnye disfunkcii i nejrolepticheskaya terapiya. M.: ID «MEDPRAKTIKA-M»; 2007. (In Russ.).
6. Григорьева Е.А., Хохлов Л.К. Психопатологические аспекты пищевого поведения и проблема коморбидности (клинические экскурсы, раздумья). Ярославль. Аверс плюс; 2015.

- Grigoryeva E.A., Khokhlov L.K. *Psichopatologicheskie aspekty pishchevogo povedeniya i problema komorbidnosti (klinicheskie ekskursy, razdum'ya)*. Yaroslavl'. Avers plyus; 2015. (In Russ.).
7. Егоров А.Ю. К вопросу о феноменологии пищевых аддикций. Материалы 2-го Междисциплинарного конгресса «Человек и пищевые аддикции». СПб; 2008.
Egorov A.Yu. *K voprosu o fenomenologii pishchevykh addikcij. Materialy 2-go Mezhdisciplinarnogo kongressa «Chelovek i pishchevye addikcii»*. Spb; 2008. (In Russ.).
8. Мазо Г.Э., Кибитов А.О. Риск-менеджмент метаболических нарушений при использовании антипсихотиков. Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2016; 3:3-15.
Mazo GE, Kibitov AO. *Risk management of metabolic disorders in the use of antipsychotics. Obzrenie psichiatrii i medicinskoj psichologii im. V.M. Bekhtereva*. 2016; 3:3-15. (In Russ.).
9. Ромацкий В.В., Семин И.Р. Феноменология и классификация нарушений пищевого поведения (аналитический обзор литературы, часть 1). Бюллетень сибирской медицины. 2006;3:61-69.
Romatsky VV, Semin IR. *Phenomenology and classification of eating disorders (analytical review of the literature, part 1). Byulleten' sibirskoj mediciny*. 2006;3:61-69. (In Russ.).
10. Савчикова Ю.Л. Психологические особенности женщин с проблемами веса. Автореферат дис. ... канд. психол. наук. С.-Петербургский Государственный университет. СПб; 2005.
Savchikova Yu.L. *Psichologicheskie osobennosti zhenshchin s problemami vesa. Avtoreferat dis. ...*
- kand. psihol. nauk. S.-Peterburgskij Gosudarstvennyj universitet. SPb; 2005. (In Russ.).
11. Шубина С.Н., Скугаревский О.А. Ограничительные тенденции НПП при расстройствах шизофренического спектра. Сборник трудов конференции Белгородского государственного медицинского университета «Актуальные проблемы медицины». 2021.
Shubina S.N., Skugarevsky O.A. *Ogranichitel'nye tendencii NPP pri rasstrojstvakh shchizofrenicheskogo spektra. Sbornik trudov konferencii Belgorodskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta «Aktual'nye problemy mediciny»*. 2021. (In Russ.).
12. Allison D, Casey D. Antipsychotic induced weight gain a review of the literature. *J. of Clinical Psychiatry*. 2001;62(7):22-31.
13. Javaras KN et al. Co-occurrence of binge eating disorders. *J. Clin. Psychiatry*. 2008;69:266-273. doi: 10.4088/jcp.v69n0213
14. Smyth JM et al. Daily and momentary mood and stress are associated with binge eating and vomiting in bulimia nervosa patients. *J. Consult. Clin. Psychol*. 2007;75(4):629-638. doi: 10.1037/0022-006X.75.4.629
15. Song F. Risperidone in the therapy of schizophrenia misanalysis of randomized controlled trials. *J. Psychopharmacol*. 1997;554-570. doi: 10.1177/026988119701100116
16. Sussman N. Review of atypical antipsychotics and weight gain. *J. Clin. Psychiatry*. 2001;62(23):5-12.
17. Swinbourne JM et al. The comorbidity of eating disorders and anxiety disorders: a review. *J. Eat. Disord. Ass*. 2007;15(44):253-274.

Сведения об авторах

Василенко Любовь Михайловна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения психоэндокринологии Московского НИИ психиатрии– филиала Федерального Государственного Бюджетного Учреждения «Национальный Медицинский Исследовательский Центр Психиатрии и Наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России.

Горобец Людмила Николаевна — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения психоэндокринологии Московского НИИ психиатрии– филиала Федерального Государственного Бюджетного Учреждения «Национальный Медицинский Исследовательский Центр Психиатрии и Наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России. E-mail: gorobetsln@mail.ru

Литвинов Александр Викторович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения психоэндокринологии Московского НИИ психиатрии– филиала Федерального Государственного Бюджетного Учреждения «Национальный Медицинский Исследовательский Центр Психиатрии и Наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России. E-mail: vccontact@gmail.com

Буланов Вадим Сергеевич — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения психоэндокринологии; Московского НИИ психиатрии– филиала Федерального Государственного Бюджетного Учреждения «Национальный Медицинский Исследовательский Центр Психиатрии и Наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России. E-mail: bvadim612@gmail.com

Поступила 16.05.2022

Received 16.05.2022

Принята в печать 31.06.2022

Accepted 31.06.2022

Дата публикации 30.09.2022

Date of publication 30.09.2022

Преморбидные факторы ранних постинсультных когнитивных нарушений

Оригинальная статья

Гришина А.А., Тынтерова А.М., Скалин Ю.Е.

Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта, Калининград, Россия

Резюме. Целью данного исследования является выявление и обоснование ранней когнитивной дисфункции при повреждении головного мозга у пациентов в остром периоде ишемического инсульта. **Материалы и методы исследования.** В исследование включено 140 пациентов пожилого возраста. В основную группу вошли 70 пациентов первичного сосудистого центра с диагнозом «Ишемический инсульт» в каротидном бассейне, контрольную группу составили 70 амбулаторных пациентов. Для оценки когнитивной функции и психоэмоционального фона использовались Монреальская шкала оценки когнитивных функций, тесты на кинетический, конструктивный и идеаторный праксис, тест Струпа, Бостонский тест называния, шкала оценки апатии, Госпитальная шкала тревоги и депрессии, шкала астении MFI-20. Оценка нейровизуализационных показателей проводилась по данным компьютерной томографии. В качестве нейрофизиологического обследования использовалась оценка показателей длинноталентного акустического эндогенного вызванного потенциала Р300 с использованием методики «oddball active paradigm».

Результаты исследования. Наиболее часто ишемический инсульт выявлен в теменной, лобных долях и области базальных ганглиев. Умеренные когнитивные нарушения выявлены у 57,5% у больных с ОНМК и 27,5% контрольной группы. У 30% пациентов основной и 5% контрольной групп была диагностирована деменция. У больных с ИИ по сравнению с контрольной группой, показатели, характеризующие исполнительную функцию, праксис, речь, внимание, память, депрессию и апатию были статистически значимо ниже. Анализ данных нейрофизиологического исследования выявил статистически значимое удлинение латентности волны Р300 во всех отведениях и снижение амплитуды пика Р300 в отведениях Cz и С3 у пациентов основной группы. **Заключение.** В результате проведенного исследования установлены значимые факторы развития ранних постинсультных когнитивных нарушений. Дисфункция в сфере внимания, исполнительной функции, эпизодической памяти и речи у является результатом совокупности причин, непосредственно связанных с цереброваскулярным заболеванием и факторов, предшествующих инсульту. Метод вызванных потенциалов отражает степень когнитивного снижения и может использоваться в качестве метода оценки эффективности когнитивной реабилитации пациентов с инсультом.

Ключевые слова: ишемический инсульт, когнитивная функция, вызванные потенциалы, пожилой возраст, преморбидный фон

Информация об авторах

Гришина Анастасия Алексеевна* — e-mail: maybenastyaa@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7571-4815>

Тынтерова Анастасия Михайловна — e-mail: antynterova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1743-4713>

Скалин Юрий Евгеньевич — e-mail: iskalin@kantiana.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5504-0307>

Как цитировать: Гришина А.А., Тынтерова А.М., Скалин Ю.Е. Преморбидные факторы ранних постинсультных когнитивных нарушений. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2022; 56:3:48-56. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2022-3-48-56>

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Premorbid factors of early post-stroke cognitive impairment

Research article

Grishina A.A., Tynterova A.M., Skalin Y.E.

Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia

Summary. The aim of this study is to identify and substantiate early cognitive dysfunction in patients with brain damage in the acute period of ischemic stroke. **Materials and research methods.** The study included 140 elderly patients. The main group included 70 patients of Vascular Surgery Center with a diagnosis of

ischemic stroke in the carotid pool, the control group consisted of 70 outpatients. Cognitive function and psycho-emotional background were assessed using the Montreal Cognitive Function Scale, tests for kinetic, constructive and ideation praxis, the Stroop test, the Boston Naming Test, the apathy rating scale, the Hospital Anxiety and Depression Scale, and the MFI-20 asthenia scale. Assessment of neuroimaging parameters was carried out using computed tomography. Assessment of long-latency acoustic endogenous evoked potential P300 using the “oddball active paradigm” technique was used for neurophysiological examination. **Research results.** Ischemic stroke was more often detected in the parietal, frontal lobes and basal ganglia. Moderate cognitive impairment was detected in 57.5% of patients with stroke and 27.5% of the control group. Dementia was diagnosed in 30% of patients in the main group and 5% of the control group. In patients with IS indicators characterizing the executive function, praxis, speech, attention, memory, depression, and apathy were statistically significantly lower comparing with the control group. The analysis of neurophysiological data revealed a statistically significant prolongation of the latency of the P300 wave in all leads and a decrease in the amplitude of the P300 peak in leads Cz and C3 in patients of the main group. **Conclusion.** Within the framework of this study, significant factors in the development of early post-stroke cognitive impairment were established. Dysfunction in attention, executive function, episodic memory, and speech is the result of a combination of causes directly related to cerebrovascular disease and pre-stroke factors. The evoked potential method reflects the degree of cognitive decline and can be used as a method for assessing the effectiveness of cognitive rehabilitation in stroke patients.

Keywords: ischemic stroke, cognitive function, evoked potentials, old age, premorbid background

Information about the authors

Anastasya A. Grishina* — e-mail: maybenastyaa@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7571-4815>

Anastasya M. Tynterova — e-mail: antynterova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1743-4713>

Yuriy E. Skalin — e-mail: iskalin@kantiana.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5504-0307>

To cite this article: Grishina AA, Tynterova AM, Skalin YuE, Premorbid factors of early post-stroke cognitive impairment. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2022;56:3:48-56. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2022-3-48-56>. (In Russ.)

The authors declare no conflicts of interest.

Сохранность когнитивной сферы имеет первостепенное значение для адаптации пожилого человека после перенесенного инсульта [26]. Развитие деменции после острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) по данным международных исследований может достигать 40%, а умеренных когнитивных нарушений — до 71% [4, 19]. Основной вклад в структуру постинсультной когнитивной дисфункции вносят поражения, вызванные ишемией в стратегических областях, таких как гиппокамп, префронтальная кора, передние отделы лобных долей, медиальные отделы височных долей, структуры лимбической системы, базальные ганглии, угловая извилина [14, 31]. Другой важной этиопатогенетической причиной постинсультных когнитивных нарушений является наличие когнитивного снижения еще до развития инсульта. По данным международных исследований, распространенность умеренных когнитивных нарушений у лиц старше 60 лет варьирует от 12 до 18% с увеличением до 25–30% к 80 годам [11, 27]. На сегодняшний день накоплены исчерпывающие данные отечественных и зарубежных исследований об изменениях высших психических функций как при физиологическом старении, так и патологическом, имеющим сосудистую, нейродегенеративную и смешанную этиологию [8, 16, 24]. Наличие преморбидного умеренного когнитивного снижения у людей старше 60 лет приводит к более быстрому прогрессированию и развитию тяжелых когнитивных расстройств в остром и раннем восстановительном периодах ОНМК.

Согласно последнему пересмотру международных рекомендаций по диагностике психических расстройств (Diagnostic and statistical manual of mental diseases — DSM-V), к когнитивным расстройствам относится снижение одной или нескольких высших мозговых функций по сравнению с исходным уровнем, обеспечивающих процессы восприятия, исполнительной функции, сохранения, преобразования и передачи информации [9, 17, 22].

В диагностике нейропсихологической дисфункции традиционно используются психометрические шкалы. Однако в последнее время, особенно в отношении когнитивных нарушений, актуальность приобретают методики, объективизирующие информацию. Метод когнитивных вызванных потенциалов (ВП), или P300, позволяет определять не только временно — пространственные аспекты таких когнитивных функций как восприятие, внимание, память и мышление, но и процессы познавательной деятельности, а также может использоваться в качестве контроля эффективности проводимой терапии [2].

Цель исследования — выявление и обоснование ранней когнитивной дисфункции при повреждении головного мозга у пациентов в остром периоде ишемического инсульта.

Материалы и методы исследования

Данное проспективное исследование было одобрено Независимым этическим комитетом Центра клинических исследований ФГАОУ ВО «БФУ

им. И. Канта» и выполнено на базе первичного сосудистого центра ГБУЗ «Областная клиническая больница Калининградской области». В исследование включено 140 пациентов пожилого возраста. В основную группу вошли 70 пациентов первичного сосудистого центра с диагнозом «Ишемический инсульт» в каротидном бассейне, средний возраст которых составил $69,8 \pm 12,8$ лет. Контрольную группу составили 70 пациентов данной возрастной категории ($71 \pm 11,8$ лет), обратившихся на амбулаторный прием к врачу-терапевту, без указания на инсульт в анамнезе.

Критерии включения пациентов в исследование:

- Пациенты мужского и женского пола от 60 до 80 лет включительно на момент исследования.
- Верифицированный диагноз одностороннего ОНМК по ишемическому типу в каротидном бассейне.
- Ясный уровень сознания пациентов на момент исследования, способность отвечать на поставленные вопросы, самостоятельно или с помощью врача заполнять анкетные формы.

Критерии исключения:

- Наличие в анамнезе психических заболеваний, тяжелых когнитивных расстройств.
- Декомпенсация коморбидных состояний.
- Наличие грубой моторной и сенсорной афазии.
- Наличие тяжелой деменции.
- Трудности с визуальным и слуховым восприятием, неспособность читать и писать (неграмотность).

Психоневрологическое тестирование проводилось на 2-3-й день госпитализации. Использовались следующие психометрические шкалы:

- Исследование когнитивного статуса в баллах по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA)
- Оценка по шкале Хачинского использовалась у пациентов при когнитивном снижении до уровня деменции с целью определения вероятной сосудистой, нейродегенеративной и смешанной деменции.
- Исследование конструктивного праксиса — перерисовыванием круга, двух пересекающихся прямоугольников, ромба и куба
- Исследование идеаторного праксиса — выполнение сложные движений, включающие выполнение серии простых действий.
- Оценка кинетического праксиса — проба «кулак-ребро-ладонь»
- Оценка исполнительной функции — методика словесно-цветовой интерференции с использованием теста Струпа
- Оценка мнестической функции — тест на отсроченное воспроизведение 10 слов

- Оценка восприятия — Бостонский тест называния
- Шкала оценки апатии (AES)
- Оценка уровня тревоги и депрессии по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS)
- Оценка психической и физической астении в баллах по шкале MFI-20.

Оценка нейровизуализационных показателей проводилась по данным компьютерной томографии (Компьютерный томограф DiscoveriCT 750HD-64-срезовый). В качестве нейрофизиологического обследования использовалась оценка показателей длиннотентного акустического эндогенного вызванного потенциала (ВП) — P300 с использованием методики «oddball active paradigm». ВП регистрировались с симметричных областей левого и правого полушарий коры головного мозга: лобных (F3, F4) и с центральных отведений — Pz и Cz. Для усиления и усреднения ВП P300 использовался аппаратный комплекс «Энцефалан -131-03». Нейрофизиологическое исследование включало изучение латентности и амплитуды эндогенного потенциала P3 (P300), который наиболее тесно связан с когнитивными процессами.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета прикладных программ SPSS 23. Полученные данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения, процентов. Две независимые группы сравнивались с помощью U-критерия Манна-Уитни. Анализ различия частот в двух независимых группах проводился при помощи точного критерия Фишера с двусторонней доверительной вероятностью, критерия χ^2 с поправкой Йетса. Анализ качественных признаков осуществляли с помощью критерия χ^2 . Уровень статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты

На момент проведения исследования состояние всех больных на фоне проведенной базисной терапии было стабильным. При поступлении в неврологическое отделение всем пациентам с диагнозом «Ишемический инсульт» осуществлялась оценка неврологического дефицита по Шкале инсульта Национального института здоровья (NIHSS). Исходный уровень NIHSS у пациентов с ишемическим инсультом (ИИ) составлял $5,0 [4,7;8,3]$ баллов.

Данные нейровизуализационной оценки локализации ИИ, представлены на Рис. 1.

Оценивая нейровизуализационные данные преморбидной патологии, установлено, что в 28,5% у пациентов с ИИ присутствуют признаки атрофии коры головного мозга, в 42,5% — лейкоареоз, в 21,3% случаев — признаки повторного инсульта

У большинства исследуемых обеих групп были выявлены факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, такие как сахарный ди-

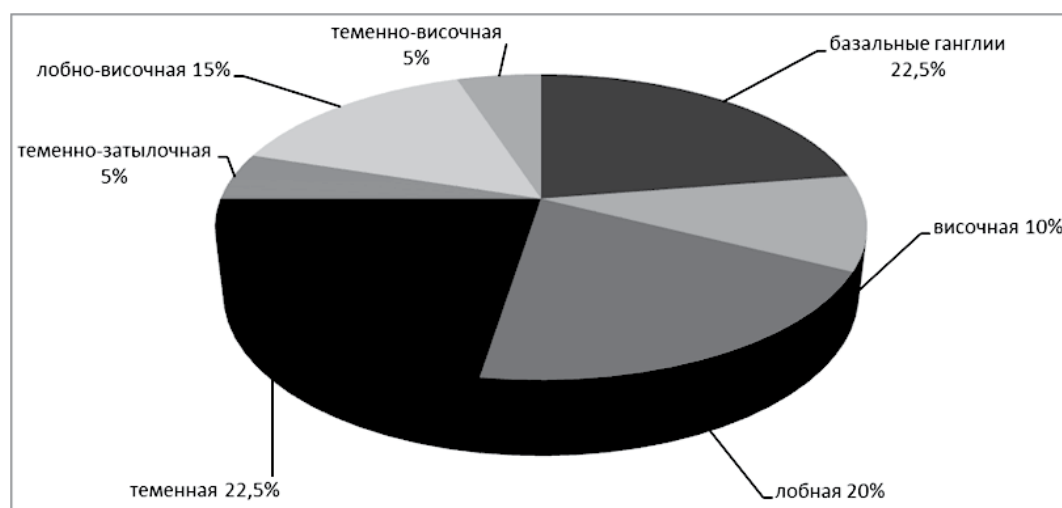


Рис. 1. Локализация ишемического инсульта (по данным КТ)
Fig. 1. Localization of ischemic stroke (according to CT data)

Таблица 1. Преморбидный фон пациентов
Table 1. Premorbid Risk Factors in patients

Нозологическая форма	пациенты с ИИ, n=70	контрольная группа, n=70	p
Сахарный диабет	14 (20%)	17 (24,3%)	0,567
Атеросклероз (>50%)	51 (72,8%)	49 (70%)	0,714
Артериальная гипертензия	60 (85,7%)	62 (88,5%)	0,621
Индекс массы тела (ИМТ)	32,8 ± 2,1*	25,3 ± 1,2	0,000

Примечание: * $p < 0,05$ — статистически значимые отличия между группами.
Note: * $p < 0,05$ — statistically significant differences between groups

абет, атеросклероз брахиоцефальных артерий, артериальная гипертензия и ожирение (Табл. 1).

Для пациентов основной группы, по сравнению с контрольной, статистически значимым является более высокий показатель ИМТ — $32,8 \pm 2,1$ ($p=0,0000$), что соответствует ожирению I степени ($ИМТ \geq 30$ и <35). По остальным перечисленным нозологическим формам между группами статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$).

Умеренные когнитивные нарушения (общее снижение когнитивной функции в пределах 21–24 баллов по MoCA) были выявлены у 57,5% у больных с ОНМК и 27,5% контрольной группы. У 30% пациентов основной и 5% контрольной групп была диагностирована деменция (когнитивная дисфункция 20 баллов и ниже по MoCA). Суммарный балл когнитивного снижения у пациентов с ишемическим инсультом (ИИ) составил $21,6 \pm 4,1$ баллов, у пациентов контрольной группы — $25,4 \pm 4,0$ баллов ($p=0,000$). В сравнение с нормальными значениями когнитивное снижение было выявлено в обеих группах. При оценке основных когнитивных доменов учитывались субшкалы MoCA и дополнительные психометрические шкалы (Табл. 2)

Согласно результатам тестирования у больных с ИИ по сравнению с контрольной группой, показатели, характеризующие исполнительную функцию, праксис, речь, внимание и память были статистически значимо ниже ($p < 0,05$). Дисфункция праксиса у пациентов основной группы в основном реализовалась за счет конструктивного праксиса (трудности с перерисовыванием круга, двух пересекающихся прямоугольников, ромба и куба). Нарушения речи в отсутствии у больных моторной и сенсорной афазии установлены преимущественно в отношении беглости речи (называние 11 слов на букву Л в течение 60 секунд).

Оценка по шкале Хачинского для пациентов с деменцией в основной группе составила $6,4 \pm 2,6$, в контрольной группе — $5,2 \pm 2,4$, что указывает на вероятную смешанную (сосудисто-атрофическая) природу данной когнитивной дисфункции.

С целью оценки психоэмоционального статуса, пациенты обеих групп были проанкетированы с помощью Госпитальной шкалы тревоги и депрессии, шкал апатии и астении (см. рис. 2). При анализе полученных данных установлено, что клинически значимым показателем по HADS является депрессия, которая была статистически значимо выше у пациентов с ИИ, по сравнению с кон-

Таблица 2. Оценка когнитивной функции
Table 2. Assessment of cognitive function

Когнитивный домен	Основная группа, n = 70	Контрольная группа, n = 70	p	Мах. значения	Оценочные шкалы
Речь	1,9± 0,7*	2,4± 0,4	0,001	3 балла	МоСА (повторение предложений, беглость речи)
Память	4,3± 1,1*	6,3± 1,3	0,000	10 баллов	Отсроченное воспроизведение 10 слов
Исполнительная функция	7,5± 5,1*	12,9± 4,3	0,000	20 баллов	теста Струпа.
Восприятие	22,8 ± 1,6	23,0± 1,4	0,289	24 балла	Бостонский тест называния
Праксис	9,5± 1,1*	10,2± 0,5	0,001	11 баллов	Проба кулак-ребро-ладонь, оценка идеаторного и конструктивного праксиса
Внимание	2,5± 1,7*	4,9± 1,3	0,001	6 баллов	МоСА (тесты на внимание)
Ориентация	5,8± 0,5	5,6± 0,6	0,058	6 баллов	МоСА (ориентация)

Примечание: * p < 0,05 — статистически значимые отличия между группами
Note: * p < 0.05 — statistically significant differences between groups)

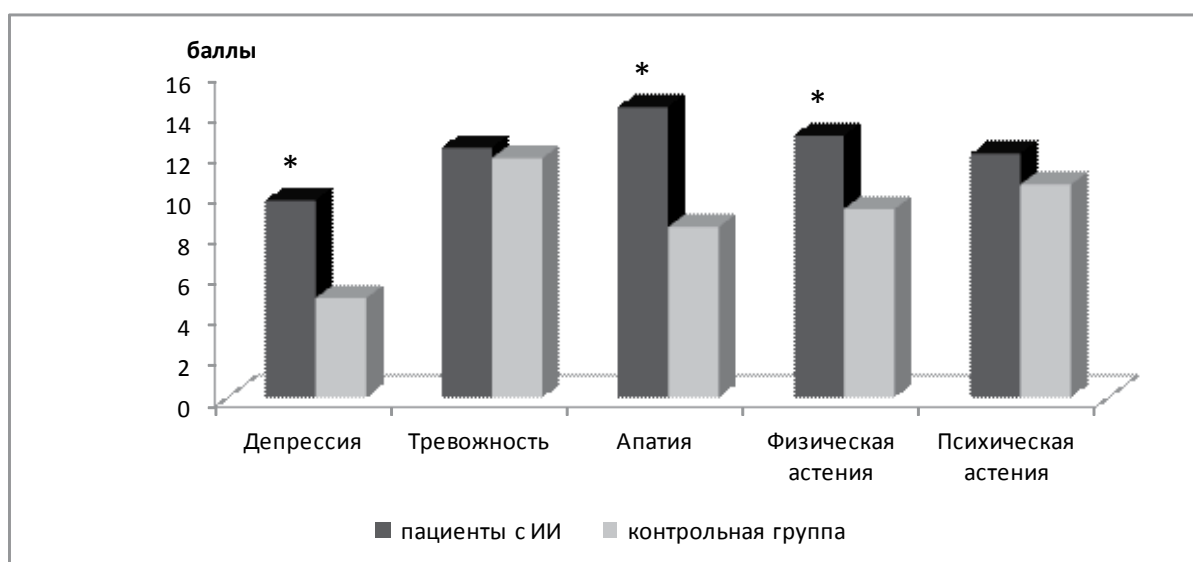


Рис. 2. Психоэмоциональные расстройства (HADS, шкала астении MFI-20, шкала оценки апатии).

Примечание: * p < 0,05 — статистически значимые отличия между группами

Fig. 2. Psycho-emotional disorders (HADS, MFI-20 scale, apathy scale).

Note: * p < 0.05 — statistically significant differences between groups)

трольной группой (p = 0,0001). Определяемому уровню соответствует субклинически депрессия, 9,7±1,7 баллов. В обеих группах отмечалась клинически выраженная тревожность (выше 11 баллов по субшкале тревоги HADS). Оценка уровня астении по шкале MFI-20, выявила наличие у пациентов с ИИ статистически более высокого уровня физической астении (12,9 ± 2,6 баллов) по сравнению с пациентами контрольной группы (p=0,008).

При оценке данных тестирования по шкале апатии установлено наличие клинически значимой апатии у пациентов основной группы (14,3 ± 2,6 баллов) по сравнению с группой контроля.

Результаты нейрофизиологического исследования волны P300 по методике «oddball active paradigm» представлены в Таблице 3.

Анализ данных нейрофизиологического исследования выявил статистически значимое (p < 0,05) удлинение латентности волны P300 во всех отведениях и снижение амплитуды пика P300 в отведениях Cz и C3 у пациентов основной группы.

Обсуждение

Течение острого периода ишемического инсульта в бассейнах передней и средней мозговых артерий у пациентов с ишемическим инсультом

Таблица 3. Данные нейрофизиологического исследования (методика ВП), $M \pm \sigma$
Table 3. Data of neurophysiological study (ERP method), $M \pm \sigma$

Коммуникация электродов	Основная группа, n = 70	контрольная группа, n = 70	P	Коммуникация электродов	1 группа, n = 70	2 группа, n = 70	p
F3 — A1				F4 — A2			
Lat P300	456,6 ± 9,7*	351,7 ± 8,7	0,000	Lat P300	452,7 ± 9,4*	354,8 ± 8,8	0,000
Amp P300	7,2 ± 5,9	7,4 ± 3,2	0,803	Amp P300	7,3 ± 6,1	8,3 ± 3,3	0,229
Pz — A1				Cz — A2			
Lat P300	419,4 ± 8,4*	342,5 ± 7,7	0,000	Lat P300	453,2 ± 8,6*	358,9 ± 5,6	0,000
Amp P300	8,0 ± 4,9*	14,5 ± 8,3	0,001	Amp P300	5,6 ± 3,2*	8,4 ± 6,2	0,001

Примечание: * $p < 0,05$ — статистически значимые отличия между группами, Lat P300 — латентность волны P300 (мс.), Amp P300 — амплитуда волны P300 (мкВ)

Note: * $p < 0.05$ — statistically significant differences between groups, Lat P300 — P300 wave latency (ms.), Amp P300 — P300 wave amplitude (μV)

характеризуется проявлением умеренных когнитивных расстройств у половины пациентов, а также деменции у 30% больных. Причинами данной когнитивной дисфункции могут быть причины, непосредственно ассоциированные с инсультом, а также доинсультное снижение высших психических функций, связанных с возрастом, преморбидной сосудистой и нейродегенеративной патологией [1, 5, 28, 29, 32].

Основным проявлением сосудистого типа расстройств у всех пациентов является дизрегуляторный синдром, который объединяет когнитивные и поведенческие нарушения и связан с такими анатомо-функциональными отделами, как дорсолатеральная и вентральная префронтальная зона и лобно-подкорковые структуры [20]. Для пациентов контрольной группы в исследовании установлена преимущественно когнитивные нарушения в рамках дизрегуляторного синдрома — снижение исполнительной функции и внимания. У пациентов с ИИ в остром периоде установлено более грубое снижение когнитивной составляющей в сравнении с пациентами контрольной группы, а также наличие поведенческого компонента — клинически значимая апатия и субклиническая депрессия. Это может быть обусловлено основными механизмами декомпенсации при ОНМК, локализацией инсульта — в 42,5% выявлено поражение лобной доли и области базальных ядер, преморбидной хронической ишемией мозга и повторным инсультом [18, 25].

Наряду с дизрегуляторным синдромом, одним из наиболее часто наблюдаемых вариантов когнитивной дисфункции является нарушение эпизодической памяти. По данным обзора отечественных и зарубежных исследований, частота развития постинсультной мнестической дисфункции составляет от 15% до 50% в первые недели после инсульта при поражении структур, участвующих в когнитивных процессах формирования памяти и воспроизведения информации — префронтальная кора, височная доля, лимбическая система [12].

Нарушение эпизодической памяти является отражением в большей степени нейродегенеративного процесса, а также зависит от психоэмоционального статуса пациента. Так, высокий уровень депрессии и апатии у пациентов с ОНМК, локализация инсульта в лобной (20%) и височной (10%) долях, а также наличие преморбидной нейродегенерации (атрофические изменения по данным КТ) могут существенно снижать мнестическую функцию в остром периоде инсульта.

Как показывают результаты исследования, такие когнитивные домены как внимание и ориентация менее всего страдают как с возрастом, так и в раннем периоде ОНМК. Снижение в сфере конструктивного праксиса у пациентов с ОНМК непосредственно связано с проявлениями дизрегуляторного синдрома. Речевая дисфункция в отсутствии у пациентов с ОНМК моторной и сенсорной афазии реализовывалась преимущественно за счет беглости речи и вероятней всего связана с нарушением эпизодической памяти [3].

Результаты исследования подтверждают роль неблагоприятного сердечно-сосудистого профиля в отношении формирования патологического старения, как сосудистого, так и нейродегенеративного, что связано худшим прогнозом когнитивного статуса [6, 7, 10]. С другой стороны, вопрос независимого влияния таких факторов риска, как гипертоническая болезнь, сахарный диабет, ожирение и атеросклероз на развитие когнитивной дисфункции в острый период ОНМК остается спорным.

Таким образом, учитывая все этиопатогенетические аспекты, можно сказать, что в основе возникновения ранних постинсультных расстройств лежит совокупность сосудистых и нейродегенеративных механизмов, как непосредственно связанных с инсультом, так и отражающих преморбидную составляющую. Оценка шкалы Хачинского подтверждает смешанную природу когнитивной дисфункции у пациентов контрольной группы с тенденцией к сдвигу в сторону сосудистой природы у пациентов в раннем периоде ОНМК

Неблагоприятный психоэмоциональный фон, в частности депрессия, тревога, апатия и физическая астения также могут являться предикторами ранней манифестации когнитивной дисфункции [23, 30].

Компонент Р300 широко применяется в научных исследованиях возрастной когнитивной дисфункции, поскольку он отражает процессы внимания и памяти и представляет собой положительное отклонение волны (10–20 мкВ) с латентностью около 300–400 мс, появляющаяся после предъявления стимула, имеет широкое топографическое представительство. Латентность пика Р3 — отражает время, необходимое для оценки поставленной задачи, амплитуда — уровень внимания (рабочая память, связанная с текущим заданием) [21]. Симметричное увеличение латентности во всех отведениях и снижение амплитуды в центральных отведениях у пациентов с инсультом пика Р300 отражают когнитивное снижение, патогенетически связанное с теменно-височной дисфункцией за счет недостаточности холинергических механизмов обработки информации и лобных и

подкорковых отделов, работу которых определяют преимущественно допаминергическая нейромедиаторная система [15].

Заключение

В результате проведенного исследования установлены значимые факторы развития ранних постинсультных когнитивных нарушений. Дисфункция в сфере внимания, исполнительная функция, эпизодической памяти и речи у пациентов в остром периоде ишемического инсульта является результатом совокупности причин, непосредственно связанных с цереброваскулярным заболеванием (локализация очага) и факторов, предшествующих инсульту (преморбидная нейродегенерация, хроническая ишемия мозга и КТ-признаки повторного ОНМК, неблагоприятный сердечно-сосудистый профиль и психоэмоциональная дисфункция). Мультифокальные ВП отражают степень когнитивного снижения и могут использоваться в качестве метода оценки эффективности когнитивной реабилитации пациентов в остром периоде ОНМК.

Литература/ References

1. Антоненко Л.М. Постинсультные когнитивные нарушения. Эффективная фармакотерапия. 2020;16(29):16–22.
Antonenko LM. Post-stroke cognitive impairment. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2020;16(29):16–22. (In Russ.).
<https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-29-16-22>
2. Боричева Д.О., Тибеккина Л.М., Александров А.А. Акустические стволовые и когнитивные вызванные потенциалы при хроническом нарушении мозгового кровообращения. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2019;105(3):284–294.
Boricheva DO, Tibekina LM, Aleksandrov AA. Acoustic brainstem and cognitive event-related potentials in chronic cerebrovascular disease. *Rossiyskiy fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2019;105(3):284–294. (In Russ.).
<https://doi.org/10.1134/s0869813919030026>
3. Вахнина Н.В. Сосудистые когнитивные нарушения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;1:74–79.
Vakhnina NV. Vascular cognitive impairment. *Nevrologiya, nejropsihiatriya, psihosomatika*. 2014;1:74–79. (In Russ.).
<https://doi.org/10.14412/2074-2711-2014-1-74-79>
4. Вербицкая С.В., Парфенов В.А., Решетников В.А., Козлов В.В., Кабаева А.Р. Постинсультные когнитивные нарушения (результаты 5-летнего наблюдения). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(1):37–42.
Verbitskaya SV, Parfenov VA, Reshetnikov VA, Kozlov VV, Kabaeva AR. Post-stroke cognitive impairment (results of a 5-year follow-up). *Nevrologiya, nejropsihiatriya, psihosomatika*. 2018;10(1):37–42. (In Russ.).
<https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-1-37-42>
5. Захаров В.В., Вахнина Н.В. Лечение когнитивных нарушений после инсульта. Медицинский Совет. 2018;(1):20–24.
Zakharov VV, Vakhnina NV. Treatment of cognitive impairment after stroke. *Medicinskij Sovet*. 2018;(1):20–24. (In Russ.).
<https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-1-20-24>
6. Матвеева М. В., Самойлова Ю. Г., Жукова Н.Г. Ожирение и когнитивная дисфункция. Ожирение и метаболизм. 2016;13(3):3–8.
Matveeva MV, Samoylova JuG, Zhukova NG. Obesity and cognitive dysfunction. *Ozhirenie i metabolism*. 2016;13(3):3–8. (In Russ.).
<https://doi.org/10.14341/omet201633-8>
7. Остроумова О.Д., Суркова Е.В., Шух Е.В., Реброва Е.В., Борисов М.С. Когнитивные нарушения у больных сахарным диабетом 2 типа: распространенность, патогенетические механизмы, влияние противодиабетических препаратов. Сахарный диабет. 2018;21(4):307–318.
Ostroumova OD, Surkova EV, Chikh EV, Rebrova EV, Borisov M.S. Cognitive impairment in patients with type 2 diabetes mellitus: prevalence, pathogenetic mechanisms, influence of antidiabetic drugs. *Saharnyj diabet*. 2018;21(4):307–318. (In Russ.).
<https://doi.org/10.14341/DM9660>
8. Парфенов В.А. Сосудистые когнитивные нарушения и хроническая ишемия головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(3S):61–67.

- Parfenov VA. Vascular cognitive impairment and chronic cerebral ischemia (dyscirculatory encephalopathy). *Nevrologiya, neyropsihiatriya, psihosomatika*. 2019;11(3S):61-67. (In Russ.).
<https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-3S-61-67>
9. Соловьева А.П., Горячев Д.В., Архипов В.В. Критерии оценки когнитивных нарушений в клинических исследованиях. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2018;8(4):218-230.
Solovyova AP, Goryachev DV, Arkhipov VV. Criteria for assessment of cognitive impairment in clinical trials. *Vedomosti Nauchnogo centra ekspertizy sredstv medicinskogo primeneniya*. 2018;8(4):218-230. (In Russ.).
<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2018-8-4-218-230>
 10. Цырлин В.А., Кузьменко Н.В., Плисс М.Г. Артериальная гипертензия и когнитивные нарушения: причины и механизмы возникновения. *Артериальная гипертензия*. 2018;24(5):496-507.
Tsyrlin VA, Kuzmenko NV, Pliss NG. Hypertension And Cognitive Disorders: Causes And Underlying Mechanisms. *Arterial'naya gipertenziya*. 2018;24(5):496-507. (In Russ.).
<https://doi.org/10.18705/1607-419X-2018-24-5-496-507>
 11. Шарашкина Н.В., Остапенко В.С., Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Котовская Ю.В., Мхитарян Э.А., Лысенков С.Н. Когнитивные нарушения у пациентов с артериальной гипертензией пожилого и старческого возраста. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(3):34-38.
Sharashkina NV, Ostapenko VS, Tkacheva ON, Runikhina NK, Kotovskaya YuV, Mkhitarian EA, Lysenkov SN. Cognition Disorders In Hypertensive Patients Of Older Age And Senile. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2017;16(3):34-38. (In Russ.).
<https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-3-34-38>
 12. Al-Qazzaz NK, Ali SH, Ahmad SA, Islam S, Mohamed K. Cognitive impairment and memory dysfunction after a stroke diagnosis: a post-stroke memory assessment. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014;10:1677-91.
<https://doi.org/10.2147/NDT.S67184>
 13. Anor CJ, O'Connor S, Saund A, Tang-Wai DF, Keren R, Tartaglia MC. Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer Disease, Vascular Dementia, and Mixed Dementia. *Neurodegener Dis*. 2017;17(4-5):127-134.
<https://doi.org/10.1159/000455127>
 14. Barbay M, Diouf M, Roussel M, Godefroy O. Systematic review and meta-analysis of prevalence in post-stroke neurocognitive disorders in hospital-based studies. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2018;46:322-34.
<https://doi.org/10.1159/000492920>
 15. Braverman ER, Blum K, Damle UJ, Kerner M, Dushaj K, Oscar-Berman M. Evoked potentials, and neuropsychological tests validate Positron Emission Topography (PET) brain metabolism in cognitively impaired patients. *PLoS One*. 2013;8(3):e55398.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055398>
 16. DeBette S, Schilling S, Duperron MG, Larsson SC, Markus HS. Clinical significance of magnetic resonance imaging markers of vascular brain injury: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2019;76:81-94.
<https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.3122>, 11.
 17. American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*. Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2013.
 18. Douiri A, Rudd AG, Wolfe CD. Prevalence of post-stroke cognitive impairment: South London Stroke Register 1995-2010. *Stroke*. 2013;44:138-145.
<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.670844>
 19. Einstad MS, Saltvedt I, Lydersen S, Ursin MH, Munthe-Kaas R, Ihle-Hansen H, Knapskog AB, Askim T, Beyer MK, Næss H, Seljeseth YM, Ellekjær H, Thingstad P. Associations between post-stroke motor and cognitive function: a cross-sectional study. *BMC Geriatr*. 2021 Feb 5;21(1):103.
<https://doi.org/10.1186/s12877-021-02055-7>
 20. Flint A, Bingham K. Risk of vascular disease and cognitive function in very old adults. *International Psychogeriatrics*. 2019;31(4):443-446.
<https://doi.org/10.1017/S104161021800217X>
 21. Hong JS, Lee JH, Yoon YH, Choi JH, Shin JE, Kim SM, Park YG. The assessment of reliability of cognitive evoked potential in normal person. *Annals of rehabilitation medicine*. 2013;37(2): 263-268.
<https://doi.org/10.5535/arm.2013.37.2.263>
 22. Hugo J, Ganguli M. Dementia and cognitive impairment: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Clinics in geriatric medicine*. 2014;30(3):421-442.
<https://doi.org/10.1016/j.cger.2014.04.001>
 23. Kim JS. Post-stroke Mood and Emotional Disturbances: Pharmacological Therapy Based on Mechanisms. *Journal of stroke*. 2016;18(3):244-255.
<https://doi.org/10.5853/jos.2016.01144>
 24. Klimova B, Valis M & Kuca. Cognitive decline in normal aging and its prevention: a review on non-pharmacological lifestyle strategies. *Clinical interventions in aging*. 2017;12:903-910.
<https://doi.org/10.2147/CIA.S132963>
 25. Lugtmeijer S, Lammers NA, de Haan E.H.F. et al. Post-Stroke Working Memory Dysfunction: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Neuropsychol Rev*. 2021;31:202-219
 26. Mijajlović MD, Pavlović A, Brainin M, Heiss WD, Quinn TJ, Ihle-Hansen HB, Hermann DM, Assayag EB, Richard E, Thiel A, Kliper E, Shin YI, Kim YH, Choi S, Jung S, Lee YB, Sinanović O, Levine DA, Schlesinger I, Mead G, Milošević V, Leys D, Hagberg G, Ursin MH, Teuschl Y, Prokopenko S, Mozheyko E, Bezdenezhnykh A, Matz K, Aleksić V, Muresanu D, Korczyn AD, Bornstein NM. Post-stroke dementia — a comprehensive review.

- BMC Med. 2017;15(1):11. <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0779-7>. PMID: 28095900; PMCID: PMC5241961
27. Pais R, Ruano L, Moreira C et al. Prevalence and incidence of cognitive impairment in an elder Portuguese population (65–85 years old). *BMC Geriatr*. 2020;20:470. <https://doi.org/10.1186/s12877-020-01863-7>
 28. Prodjohardjono A, Vidyanti AN, Susianti NA, Sudarmanta, Sutarni S, Setyopranoto I. Higher level of acute serum VEGF and larger infarct volume are more frequently associated with post-stroke cognitive impairment. *PLoS One*. 2020;15(10):e0239370. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239370>.
 29. Sudo FK, Amado P, Alves GS, Laks J, Engelhardt E. A continuum of executive function deficits in early subcortical vascular cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Dement Neuropsychol*. 2017;11(4):371-380. <https://doi.org/10.1590/1980-57642016dn11-040006>
 30. Terroni L, Sobreiro M, Conforto AB, Adda CC, Guajardo VD, de Lucia M, Fráguas R. Association among depression, cognitive impairment and executive dysfunction after stroke. *Dementia & neuropsychologia*. 2012;6(3):152-157. <https://doi.org/10.1590/S1980-57642012DN06030007>
 31. Weaver NA, Kuijff HJ, Aben HP, Abrigo J, Bae HJ, Barbay M, Best JG, Bordet R, Chappell FM, Chen CPLH, Dondaine T, van der Giessen RS, Godefroy O, Gyanwali B, Hamilton OKL, Hilal S, Huenges Wajer IMC, Kang Y, Kappelle LJ, Kim BJ, Köhler S, de Kort PLM, Koudstaal PJ, Kuchcinski G, Lam BYK, Lee BC, Lee KJ, Lim JS, Lopes R, Makin SDJ, Mendyk AM, Mok VCT, Oh MS, van Oostenbrugge RJ, Roussel M, Shi L, Staals J, Del C Valdés-Hernández M, Venketasubramanian N, Verhey FRJ, Wardlaw JM, Werring DJ, Xin X, Yu KH, van Zandvoort MJE, Zhao L, Biesbroek JM, Biessels GJ. Strategic infarct locations for post-stroke cognitive impairment: a pooled analysis of individual patient data from 12 acute ischaemic stroke cohorts. *Lancet Neurol*. 2021;20(6):448-459. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00060-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00060-0).
 32. Wyss-Coray T. Ageing, neurodegeneration and brain rejuvenation. *Nature*. 2016;539(7628):180-186. <https://doi.org/10.1038/nature20411>

Сведения об авторе

Гришина Анастасия Алексеевна — ординатор кафедры психиатрии и нейронаук. Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта. E-mail: maybenastyaa@gmail.com

Тынтерова Анастасия Михайловна — к. м. н., старший преподаватель кафедры психиатрии и нейронаук Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта. E-mail: antynterova@mail.ru

Скалин Юрий Евгеньевич — к. псих. н., главный врач Клинико-диагностического центра БФУ им. И. Канта. E-mail: iskalin@kantiana.ru

Поступила 09.05.2022

Received 09.05.2022

Принята в печать 31.08.2022

Accepted 31.08.2022

Дата публикации 30.09.2022

Date of publication 30.09.2022

Эффекты тренинга социальных навыков относительно ряда адаптационно-компенсаторных параметров у больных параноидной шизофренией

Оригинальная статья

Кудряшова В.Ю., Лутова Н.Б., Вукс А.Я.

Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. В данной работе исследуются психологические аспекты адаптационно-компенсаторных психологических механизмов у больных параноидной шизофренией до и после тренинга социальных навыков. Изучаются особенности саморегуляции поведения, уровня субъективного контроля, смысло-жизненных ориентаций и субъективного ощущения психологических характеристик времени. Проведено сравнение эффектов тренинга социальных навыков с контрольной группой больных, получавших только изолированную лекарственную терапию психотропными препаратами. Положительная динамика отмечена в обеих изучаемых выборках.

У больных, принимавших участие в исследовании, улучшились способность к контролю импульсов, повысились поведенческая гибкость, осознание своего вклада в текущую ситуацию и рациональное принятие ответственности за происходящее. Так же лучше оформились жизненные цели, возросли ощущение управляемости жизни и удовлетворенность ею. Настоящее стало восприниматься пациентами с параноидной шизофренией более структурированным, насыщенным и предсказуемым, а прошлое — реалистичным и ощущаемым, что благоприятно сказывается, в том числе, и на эмоциональном фоне больных. Эффекты тренинга ярко проявились при сравнении с группой пациентов, получавших только лекарственную терапию. При комбинированном лечении (тренинг социальных навыков и психофармакотерапия) больные начинают более реалистично воспринимать прошлое, трезвее оценивать свои действия и уровень активности, усиливается интеграция, осознание и структурирование прошлого опыта. Это позволит больным параноидной шизофренией облегчить планирование своего поведения в будущем, а также повысить адекватность формирования причинно-следственных связей и восприятия происходящего, что благотворно отражается на способностях к адаптации к жизни в социуме и компенсации имеющихся нарушений.

Ключевые слова: параноидная шизофрения, тренинг социальных навыков, адаптационно-компенсаторные механизмы, саморегуляция поведения, уровень интернальности, смысло-жизненные ориентации, субъективно ощущаемые психологические характеристики времени

Информация об авторах

Кудряшова Вера Юрьевна* — vera_orehovaya@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7546-2910>

Лутова Наталия Борисовна — lutova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9481-7411>

Вукс Александр Янович — heiligensee@ro.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6700-0609>

Как цитировать: Кудряшова В.Ю., Лутова Н.Б., Вукс А.Я. Эффекты тренинга социальных навыков относительно ряда адаптационно-компенсаторных параметров у больных шизофренией. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2022; 56:3:57-65. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2022-3-57-65>

Конфликт интересов: Н.Б. Лутова является членом редакционного совета

Effects of social skills training on some adaptive-compensatory parameters in patients with paranoid schizophrenia

Research article

Kudryashova V.Yu., Lutova N.B., Wuks A.Ya.

V.M. Bekhterev National medical research center for psychiatry and neurology, Saint-Petersburg, Russia

Summary. This paper examines the psychological aspects of adaptive-compensatory psychological mechanisms in patients with paranoid schizophrenia before and after social skills training. The features

Автор, ответственный за переписку: Кудряшова Вера Юрьевна — vera_orehovaya@mail.ru

Corresponding author: Vera Yu. Kudryashova — vera_orehovaya@mail.ru

of self-regulation of behavior, the level of subjective control, life orientations and subjective perception of psychological characteristics of time are studied. The effects of social skills training were compared with a control group of patients who received only isolated drug therapy with psychotropic drugs. Positive dynamics was noted in both studied samples.

The patients who took part in the study improved their ability to control impulses, increased behavioral flexibility, awareness of their contribution to the current situation and rational acceptance of responsibility for what is happening. Life goals also took shape better, the sense of manageability of life and satisfaction with it increased. The present has become perceived by patients with paranoid schizophrenia as more structured, saturated and predictable, and the past as realistic and tangible, which has a positive effect, including on the emotional background of patients. The effects of the training were clearly manifested when compared with a group of patients receiving only drug therapy. With combined treatment (social skills training and psychopharmacotherapy), patients begin to perceive the past more realistically, assess their actions and activity level more soberly, integration, awareness and structuring of past experience increases. This will allow patients with paranoid schizophrenia to facilitate the planning of their behavior in the future, as well as to increase the adequacy of the formation of cause-and-effect relationships and perception of what is happening, which has a beneficial effect on the ability to adapt to life in society and compensate for existing violations.

Key words: paranoid schizophrenia, social skills training, adaptation-compensatory mechanisms, self-regulation of behavior, level of internalizing, meaning-life orientations, subjectively perceived psychological characteristics of time

Information about the authors:

Vera Yu. Kudryashova* — vera_orehovaya@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7546-2910>

Nataliya B. Lutova — lutova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9481-7411>

Alexandr Ya. Wuks — heiligensee@ro.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6700-0609>

To cite this article: Kudryashova VYu, Lutova NB, Wuks AY. Effects of social skills training on some adaptive-compensatory parameters in patients with paranoid schizophrenia. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2022;56:3:57-65. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2022-3-57-65>. (In Russ.)

Conflict of interest: Nataliya B. Lutova is a member of the editorial board

Сложность проблем, связанных со здоровьем, и широта спектра аномалий и нарушений у больных шизофренией диктует необходимость использования комбинаций комплексных подходов повышения качества лечения и жизни в долгосрочной перспективе. Современные руководства наряду с психофармакотерапией рекомендуют различные методы психосоциальных программ для удовлетворения индивидуальных потребностей пациентов, особенно в отношении профилактики рецидивов, негативных симптомов и когнитивной дисфункции, а также приверженности лечению [39], приводятся данные эффективности различных методов социальной реабилитации для достижения максимального состояния функциональной ремиссии больных шизофренией [2, 5, 12, 14, 17, 20, 32, 46]. В ряду методов психосоциальных воздействий указывается тренинг социальных навыков (ТСН), широко используемый и в нашей стране [4, 5], и за рубежом [28, 29, 34, 46]. Благодаря доказанной эффективности в улучшении социального функционирования ТСН включен в комплексные программы помощи психически больным европейскими и американскими психиатрическими ассоциациями [29, 42, 43, 47]. Использование этого метода обусловлено распространенностью у больных шизофренией нарушений социальных когнийций [37], проявляющихся в затруднениях учета позиции другого человека [13], вербальном общении, готовности к решению межличностных противоречий [5], а также излишней чувствительности к критике в свой адрес [45] и снижении способно-

сти к организации и принятию поддержки [30]. В задачи тренинга входят: тренировка базовых когнитивных функций, усиление коммуникативной направленности и когнитивной дифференцированности мышления, улучшение социального восприятия и снижение интеллектуальной ангедонии [8, 26]. Так же включаются блоки по развитию рефлексии для улучшения своих эмоциональных состояний, мыслительной сферы и поведения, отработка навыков социального поведения и решения возникающих межличностных противоречий [5].

Эффекты ТСН проявляются в укреплении адаптационно-компенсаторных механизмов психики за счет улучшения собственно социальных навыков и когнитивных функций [45]. Также отмечается снижение частоты рецидивов [28, 29], увеличение вероятности трудоустройства и длительности трудовой занятости [41]. Существуют и альтернативные данные, которые свидетельствуют, что ТСН не оказывает существенного положительного эффекта, особенно для пациентов, характеризующихся преимущественно наличием негативной симптоматики [38].

Не смотря на существующие данные об эффектах ТСН, представляется важным изучение его влияния на иные адаптационно-компенсаторные параметры, к которым несомненно относится саморегуляция поведения, поскольку ее особенности перекликаются со специфическими нарушениями мотивационной сферы больных шизофренией, обусловленными снижением сопротивляемости импульсам и истощением личностных ре-

Таблица 1. Описание выборки
Table 1: Sample Description

Группа	Диагноз по МКБ-10	Количество испытуемых	Пол		Возраст	Длительность заболевания (в годах)	Количество обострений	Количество госпитализаций
			М (%)	Ж (%)				
1	F.20.0	39	16 (41%)	23 (59%)	30,31+9,15	6,21+2,55	3,55+1,02	3,05+0,17
2	F.20.0	30	15 (50%)	15 (50%)	29,5+1,25	7,73+1,04	3,63+0,82	3,03+0,29

зернов [6, 33, 35, 36]. К другим параметрам, нарушающим адаптационно-компенсаторные механизмы, можно отнести смысловые ориентации и уровень интернальности [11, 19, 25, 27]. В частности, больным шизофренией свойственно ослабление целеполагания, жизненных смыслов и ценностных ориентиров, а также снижение контроля над жизнью и фатализм [3, 7, 15, 19, 32, 39, 48, 49]. У них отмечается низкая включенность в происходящее с перекладыванием ответственности на других людей или обстоятельства [9, 10, 14, 24, 25]. Для процессуальных больных характерны особенности в восприятии психологических характеристик времени [1, 21, 22] — негативное отношение к настоящему, нарушение психологической связи с действительностью, недостаточная эмоциональная и когнитивная вовлеченность. Прошлое, напротив, идеализируется, искажается, совершённые поступки наделяются особым смыслом [22]. Соответственно, больным сложнее отталкиваться от прошлого опыта для построения нового, более успешного поведения.

Цель работы — изучение динамики показателей саморегуляции поведения и ряда других психологических характеристик, как аспектов адаптационно-компенсаторных механизмов при проведении ТСН у больных параноидной шизофренией.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 69 больных параноидной шизофренией, проходивших добровольное лечение в отделении биологической терапии психически больных ФГБУ НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева.

Критерии включения: 1) возраст от 18 до 55 лет; 2) больные параноидной шизофренией, перенесшие не более 5 приступов заболевания (при приступообразном типе течения); 3) подписание информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии не включения: 1) возраст моложе 18 и старше 55 лет; 2) наличие выраженных когнитивных нарушений; 3) наличие продуктивной психопатологической симптоматики, определяющей поведение пациента, выраженный апато-булический дефект; 4) сопутствующие соматические заболевания в стадии декомпенсации; 5) отказ от участия в исследовании.

Критерии исключения: 1) обострение психопатологической симптоматики, приводящее

к нарушениям поведения пациента; 2) ухудшение физического состояния; 3) отказ от участия в исследовании; 4) для пациентов, проходивших ТСН — пропуск занятия.

Все пациенты, включенные в исследование, были рандомизированы методом генерации случайных чисел. В первую исследовательскую группу (ПФТ+ТСН) вошли 39 человек. Вторая — контрольная группа, состояла из 30 пациентов, получающих изолированную ПФТ. Обе группы были двукратно обследованы: в начале исследования (группа 1 и группа 2) и через 3,5 недели (группа 1а и группа 2а). Описание параметров исследуемой и контрольной групп приведено в Табл.1.

Все пациенты, принимавшие участие в исследовании, получали ПФТ, преимущественно, атипичными нейролептиками и нормотимиками. Программа ТСН состояла из 10 сеансов, длительностью 60-80 минут, с частотой 3 раза в неделю. В закрытой группе принимали участие 8-10 человек, обязательным условием было посещение всех занятий. В программу ТСН включались 3 блока: 1) когнитивный, включающий тренинг базовых когнитивных функций (памяти и внимания) и упражнений для сплочения участников; 2) эмоциональный, развивающий навыки осознания своих чувств, рефлексии, обмена эмоциональным откликом с участниками группы, запроса и подачи обратной связи по пережитому в группе опыту; 3) поведенческий, состоящий из ролевых игр, где участники могли в безопасной среде попробовать новые модели поведения.

Для изучения динамики адаптационно-компенсаторных показателей использовались экспериментально-психологические методики: опросник «Стиль саморегуляции поведения» [18], тест смысловых ориентаций [16], опросник «Семантический дифференциал времени» [1], опросник «Уровень субъективного контроля» [23].

Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом при НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева.

Обработка данных проводилась с помощью SPSS 17.0. Нормальность распределения признаков проверялась при помощи критерия Шапиро-Уилка. Для описания выборки при нормальном распределении использовалось среднее и среднеквадратическое отклонение ($M \pm O$), в случае ненормального распределения признаков — медиана и межквартильный размах ($Me(IQR)$). Для сравнения динамики изменений адаптационно-

компенсаторных механизмов до и после воздействия в одной группе использовался W-критерий Уилкоксона для связанных выборок, а для сравнения динамики в разных группах — T-критерий Стьюдента при нормальном распределении признаков и W-критерий Уилкоксона при ненормальном распределении.

Результаты

В приведенных таблицах отражены достоверные изменения исследуемых параметров в результате лечения ($p \leq 0,05$). Там, где достоверных различий не обнаружено, для наглядности допущены пустые строки.

Динамика уровня саморегуляции поведения в исследуемых группах представлена в Табл.2.

Пациенты из обеих исследуемых выборок выявляют достоверный рост показателей субшкалы «Гибкость» и «Общий уровень саморегуляции поведения». При этом у больных, получающих комплексное лечение, так же отмечено достоверное повышение среднего значения субшкалы «Моделирование».

После проведения комплексного лечения больные шизофренией демонстрируют достоверный рост показателя общей интернальности 5,00 ($4,00 \div 7,00$), $p \leq 0,012$ в сравнении с исходными данными 5,00 ($4,00 \div 6,00$), $p \leq 0,012$. Пациенты, получившие изолированную ПФТ, выявляют лишь достоверное повышение показателя интернальности в области здоровья 6,00 ($4,75 \div 7,00$), $p \leq 0,036$ по сравнению с начальными значениями 5,00 ($4,00 \div 7,00$), $p \leq 0,036$. Это означает, что ПФТ+ТСН дают совокупный эффект в виде большего признания своего вклада в происходящее во всех сферах жизни, а традиционное лечение препаратами отражается только на осознании своей ответственности за текущее состояние здоровья.

При изучении динамики показателей теста смысловых ориентаций в исследуемых группах отмечается достоверное увеличение показателя «Общего уровня осмысленности жизни». Пациенты, получившие изолированную ПФТ демонстрируют рост от 80,00 ($65,50 \div 96,00$), $p \leq 0,044$ до 82,00 ($68,75 \div 92,25$), $p \leq 0,044$. При этом больные шизофренией, получившие комплексную терапию, в сравнении с данными, полученными до начала лечения, обнаруживают также достоверный рост показателей субшкал «Цели», «Процесс», «Результат», «Локус-контроля Я», что свидетельствует о большей оформленности жизненных целей и возможности получения удовольствия от самого процесса жизни и достигнутых результатов, о повышении ощущения управляемости жизни, а также об общей удовлетворенности. Эти результаты представлены в Табл.3.

Изменения показателей опросника «Семантический дифференциал времени» в группах больных с различными лечебными подходами представлены в Табл.4. Все пациенты, участвовавшие в исследовании, выявляют достоверный рост показателей «Настоящее. Структура времени» и «Про-

шлое. Ощущаемость времени». Получившие комплексное лечение так же обнаруживают повышение по субшкале «Настоящее. Величина времени». Больные, принимавшие изолированную ПФТ, демонстрируют улучшение в оценке настоящего времени по субшкалам «Активность», «Эмоциональная окраска» и «Структура». Восприятие прошлого времени изменилось в лучшую сторону по субшкалам «Активность», «Эмоциональная окраска», «Структура» и «Ощущаемость». Взгляд на будущее стал позитивнее по показателям «Величины», «Структуры» и «Ощущаемости».

При сравнении данных, полученных в исследуемых группах по окончании лечения, обнаружены достоверные различия только в субшкалах опросника «Семантический дифференциал времени», отражающих субъективные переживания прошлого времени, которые отображены в Табл.5.

Больные шизофренией, получившие комплексное лечение в сравнении с пациентами, получившими изолированную ПФТ, выявляют уменьшение показателя по субшкале «Активность», относящегося к прошедшему времени и рост показателей субшкал «Структура» и «Ощущаемость» прошлого времени.

Обсуждение

Любопытным явился факт, что сравнение всех изучаемых показателей по окончании курса лечения в обеих исследуемых выборках, выявило достоверные различия лишь в восприятии психологических характеристик прошлого времени. Пациенты, получившие комплексное лечение, в отличие от больных принимавших изолированную ПФТ, считают прошлое менее активным, однако, оно приобретает большую структуру и ощущаемость. Вероятно, это связано с общим уровнем повышения критичности к событиям, происходившим до и во время болезненного эпизода — появляется реалистичная оценка совершенных действий. Прожитый опыт присваивается более полно, что так же говорит и о качественных изменениях интернальности, которая является волевой характеристикой, охватывающей все сферы жизни [9, 10], жизнь становится более осмысленной [7].

Прошедшее время обретает большую структуру и последовательность, это позволит пациентам в будущем лучше осознавать причинно-следственные связи, что важно для планирования и реализации своего поведения. Следовательно, претерпевают положительные изменения некие привычные модели мышления (суть, смысловые ориентации) и особенности саморегуляции, с помощью которых человек объясняет себе устройство мира и свою роль в нем, становясь либо пассивным объектом, зависящим от стечения обстоятельств, либо исследователем, своеобразным первопроходцем и организатором своей собственной жизни [7]. Хотя в данном исследовании в сравнении с группой контроля при повторном тестировании не обнаружено изменения параметров саморегуляции, интернальности и

Таблица 2. Динамика показателей опросника «Стиль саморегуляции поведения» в исследуемых группах
Table 2. Dynamics of indicators of the self-regulation style in the studied groups

Шкала	Группа 1	Группа 1а	Достоверность	Группа 2	Группа 2а	Достоверность
Моделирование	3,00 (2,00÷4,00)	4,00 (2,00÷5,00)	p<0,026			
Гибкость	4,00 (3,00÷5,00)	5,0 (3,00÷6,00)	p<0,022	3,00 (2,00÷5,00)	3,50 (3,00÷5,00)	p<0,050
Общий уровень	27,31±7,083	28,82±6,104	p<0,052	28,17±4,963	29,27±4,601	p<0,005

Таблица 3. Динамика показателей тестасмыслжизненных ориентаций в группе 1 (до и после ПФТ+ТСН)
Table 3. Dynamics of indicators of the meaningful life orientations test in group 1 (before and after drugs and TSS)

Шкала	Группа 1	Группа 1а	Достоверность
Цели	24,00 (12,00÷33,00)	27,00 (20,00÷36,00)	p<0,006
Процесс	20,95±10,20	24,67±9,90	p<0,001
Результат	18,64±8,32	21,54±8,22	p<0,003
Локус-контроля Я	15,00 (10,00÷21,00)	19,00 (15,00÷22,00)	p<0,014
Общий уровень	77,92±28,57	87,92±27,74	p<0,002

Таблица 4. Динамика показателей опросника «Семантический дифференциал времени» в изучаемых группах
Table 4. Dynamics of the «Semantic Time Differential» questionnaire indicators in the studied groups

Шкала	Группа 1	Группа 1а	Достоверность	Группа 2	Группа 2а	Достоверность
НАВ				-0,50 (-3,00÷2,25)	1,00 (-2,00÷3,00)	p<0,008
НЭВ				-2,50 (-6,25÷8,50)	0,00 (-6,00÷7,50)	p<0,000
НВВ	3,62±5,85	5,49±4,57	p<0,018			
НСВ	1,74±5,32	4,13±4,91	p<0,003	0,50 (-5,00÷6,25)	-2,00 (-1,50÷6,00)	p<0,007
ПАВ				6,00 (1,00÷9,00)	6,00 (2,00÷10,00)	p<0,020
ПЭВ				4,00 (-2,25÷13,00)	4,50 (0,75÷15,00)	p<0,007
ПСВ				5,00 (-1,00÷12,00)	5,00 (1,75÷12,75)	p<0,015
ПОВ	2,67±5,56	1,18±4,73	p<0,052	2,50 (0,75÷8,25)	3,50 (2,00÷9,00)	p<0,045
БВВ				9,00 (4,00÷15,00)	11,50 (4,25÷15,00)	p<0,050
БСВ				7,00 (0,00÷11,25)	7,50 (0,00÷15,00)	p<0,004
БОВ				2,00 (-2,00÷7,00)	2,00 (1,00÷6,25)	p<0,007

Примечание:

НАВ — Настоящее. Активность времени

НЭВ — Настоящее. Эмоциональная окраска времени

НВВ — Настоящее. Величина времени

НСВ — Настоящее. Структура времени

ПАВ — Прошое. Активность времени

ПЭВ — Прошое. Эмоциональная окраска времени

ПСВ — Прошое. Структура времени

ПОВ — Прошое. Ощущаемость времени

БВВ — Будущее. Величина времени

БСВ — Будущее. Структура времени

БОВ — Будущее. Ощущаемость времени

Таблица 5. Сравнение субъективно ощущаемых психологических характеристик времени в группах 1а и 2а
Table 5. Comparison of subjectively perceived psychological characteristics of time in groups 1a and 2a

Шкала	Группа 1а	Группа 2а	Достоверность
Прошлом. Активность времени	1,46+7,236	5,83+5,207	p<0,007
Прошлом. Структура времени	5,00 (1,75÷12,75)	0,00 (-3,00÷6,00)	p<0,004
Прошлом. Ощущаемость времени	2,00 (1,00÷9,00)	2,00 (-3,00÷4,00)	p<0,036

смыслоразнозначных ориентаций, можно предположить, что описанная переоценка прошлого опыта косвенно влияет на эти аспекты адаптационно-компенсаторных механизмов, тем самым повышая приспособляемость личности к условиям внешней среды и психологическую устойчивость. Помимо изученных эффектов ТСН его использование приносит положительный вклад и в иные адаптационно-компенсаторные механизмы, что еще раз подтверждает плюсы комплексного лечения.

Заключение

Полученные данные продемонстрировали улучшение показателей ряда адаптационно-компенсаторных психологических механизмов в обеих исследуемых группах. Это подтверждает, что адекватно применяемая медикаментозная терапия сама по себе позволяет не только купировать психопатологическую симптоматику, но и

несколько гармонизировать психологические конструкты приспособления к окружающей среде. В то же время, у пациентов, получивших комплексное лечение, можно отметить большую детализированность в росте исследуемых показателей по сравнению с первым срезом, что свидетельствует о возросших внимательности к себе, способности к более тонкой нюансировке эмоциональных переживаний, критичности в оценке своих возможностей и ограничений, о более полном присвоении ответственности за происходящее, интеграции прошлого опыта и формировании достаточно адекватных представлений о будущем.

Таким образом, проведенное исследование показало, что использование ТСН при комплексном лечении больных шизофренией способствует улучшению психологических адаптационно-компенсаторных механизмов благодаря повышению интеграции прошлого опыта и реалистичным взглядам на будущие перспективы.

Литература / References

1. Вассерман Л.И., Кузнецов О.Н., Ташлыков В.А., Тейверлаур М., Червинская К.Р., Щелкова О.Ю. Семантический дифференциал времени как метод психологической диагностики личности при депрессивных расстройствах. Пособие для психологов и врачей. СПб.: НИПНИ им. Бехтерева. 2005.
Vasserman L.I., Kuznetsov O.N., Tashlykov V.A., Teiverlaur M., Chervinskaya K.R., Shchelkova O.Yu. Semanticheskii differentsial vremeni kak metod psikhologicheskoi diagnostiki lichnosti pri depressivnykh rasstroistvakh. Posobie dlya psikhologov i vrachei. SPb.: NIPNI im. Bekhtereva. 2005. (In Russ.).
2. Вид В.Д., Лутова Н.Б., Специфические эффекты терапии средой по Г. Аммону. Психосоциальная реабилитация и качество жизни: сб. науч. тр. СПб.: Издательство НИПНИ им. В.М. Бехтерева. 2001;137.
Vid V.D., Lutova N.B., Spetsificheskie efekty terapii sredoi po G. Ammonu. Psikhosotsial'naya rehabilitatsiya i kachestvo zhizni: sb. nauch. tr. SPb.: Izdatel'stvo NIPNI im. V.M. Bekhtereva. 2001;137. (In Russ.).
3. Витютин Т.А. Ценностно-смысловая сфера больных шизофренией. Вестник РГГУ. Серия «Психология. Педагогика. Образование», (н.д.), 2010;241–258.
4. Гурович И.Я., Сторожакова Я.А., Шмуклер А.Б. Психосоциальное лечебно-реабилитационное направление в психиатрии. Социальная и клиническая психиатрия. 2004;14(1):81–86.
Gurovich I.Ya., Storozhakova YaA., Shmukler AB. Psychosocial therapeutic and rehabilitation direction in psychiatry. Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiiatriya. 2004;14(1):81–86. (In Russ.).
5. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б. Психосоциальная и когнитивная терапия и реабилитация психически больных. Практическое руководство. (ред.) И.Я. Гуровича, А.Б. Шмуклера. М.: ИД «Медпрактика-М». 2015.
Gurovich I.Ya., Shmukler A.B. Psikhosotsial'naya i kognitivnaya terapiya i rehabilitatsiya psikhicheskii bol'nykh. Prakticheskoe rukovodstvo. (red.) I.Ya. Gurovicha, A.B. Shmuklera. M.: ID «Medpraktika-M». 2015. (In Russ.).
6. Иванов М.В., Тумова М.А., Костерин Д.Н., Станжевский А.А., Лукин В.О., Илющенко Ю.Р. Нейроморфометрические характеристики (результаты ПЭТ-диагностики с 18F-ФДГ) у больных шизофренией с хроническим слуховым галлюцинозом. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2018;1(98):11–17.

- Ivanov MV, Tumova MA, Kosterin DN, Stan-zhevsky AA, Lukin VO, Ilyushchenko YuR. Neuromorphometric characteristics (results of PET diagnostics with 18F-FDG) in patients with chronic auditory hallucinosis in schizophrenia. *Sibirskii vestnik psikiatrii i narkologii*. 2018;1(98):11–17. (In Russ.). [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-1\(98\)-11-17](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-1(98)-11-17).
7. Карпенко Л.А. История психологии в лицах. Персоналии. Психологический лексикон. Энциклопедический словарь в шести томах. (ред.) А.В. Петровского. М.: ПЕР СЭ. 2005. Karpenko L.A. Istoriya psikhologii v litsakh. Personalii. Psikhologicheskii leksikon. Entsiklopedicheskii slovar' v shesti tomakh. (red.) A.V. Petrovskogo. M.: PER SE. 2005. (In Russ.).
 8. Ковалева А.В. Социализация вялотекущей шизофрении посредством тренинговой работы. Молодой ученый. 2015;88(8):101–106. [обновлено 22 мая 2022; процитировано 26 мая 2022]. Доступно: URL: <https://moluch.ru/archive/88/17443/>
 9. Козлова Э.М., Суворова А.В. Возможности использования проективных методов при исследовании искажений личностного смысла у разных групп психически больных. Вестник Ставропольского государственного университета. 2009;(65):154–159. Kozlova EM, Suvorova AV. The possibilities of using projective methods in the study of distortions of personal meaning in different groups of mentally ill. *Vestnik Stavropol'skogo gosudarstvennogo universiteta*. 2009;(65):154–159. (In Russ.).
 10. Корнилова А.А. К вопросу изучения экстернальности-интернальности у современных студентов. Психология, социология и педагогика. 2012;(5):632. Kornilova AA. On the issue of studying externality-internality in modern students. *Psikhologiya, sotsiologiya i pedagogika*. 2012;(5):632. (In Russ.).
 11. Коцюбинский А.П., Скорик А.И., Пенчул Н.А. Значение адаптационно-компенсаторных механизмов в синдромогенезе шизофрении. Социальная и клиническая психиатрия. 2007;(2):103–107. Kotsyubinskii AP, Skorik AI, Penchul NA. The importance of adaptive-compensatory mechanisms in the syndromogenesis of schizophrenia. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya*. 2007;(2):103–107. (In Russ.).
 12. Коцюбинский А.П., Шейнина Н.С., Бутوما Б.Г., Мельникова Ю.В., Еричев А.Н., Саврасов Р.Г. Холистический диагностический подход в психиатрии. Сообщение 2. Социальная и клиническая психиатрия 2014;1(24):68–69. Kotsyubinskii AP, Sheinina NS, Boutoma BG, Melnikova YuV, Erichev AN, Savrasov RG. Holistic diagnostic approach in psychiatry. Parer 2. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya* 2014;1(24):68–69. (In Russ.).
 13. Критская В.П., Мелешко Т.К., Поляков Ю.Ф. Патология психической деятельности при шизофрении: мотивация, общение, познание. М., Издательство: Издательство МГУ. 1991. Kritskaya V.P., Meleshko T.K., Polyakov Yu.F. *Patologiya psikhicheskoi deyatel'nosti pri shizofrenii: motivatsiya, obshchenie, poznanie*. M., Izdatel'stvo MGU. 1991. (In Russ.).
 14. Кудряшова В.Ю., Лутова Н.Б. Саморегуляция поведения как один из адаптационно-компенсаторных механизмов психики у больных параноидной шизофренией. Сообщение 2. Обзор психиатрии и медицинской психологии. 2019; 2(4):60–67. <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2019-4-2-60-67>. Kudryashova VYu, Lutova NB. Self-regulation of behavior as one of the adaptation-compensatory mechanisms of the psyche in patients with paranoid schizophrenia. Article 2. *Obozrenie psikiatrii i meditsinskoi psikhologii*. 2019;2(4):60–67. (In Russ.). <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2019-4-2-60-67>.
 15. Куликов С.А. Особенности структуры смысловых ориентаций больных параноидной шизофренией. Актуальные проблемы психологии личности: сб. ст. по матер. V междунар. науч.-практ. конф. № 5. Новосибирск: СибАК. 2011. Kulikov S.A. Osobennosti struktury smyslozhiznennykh orientatsii bol'nykh paranoidnoi shizofreniei. *Aktual'nye problemy psikhologii lichnosti: sb. st. po mater. V mezhdunar. nauch.-prakt. konf. № 5*. Novosibirsk: SibAK. 2011. (In Russ.).
 16. Леонтьев Д.А. Тест смысловых ориентаций (СЖО). 2-е изд. М.: Смысл. 2000. Leont'ev D.A. Test smyslozhiznennykh orientatsii (SZhO). 2-e izd. M.: Smysl. 2000. (In Russ.).
 17. Малеванная О.В., Петрова Н.Н. Реабилитация и социальное функционирование больных параноидной шизофренией. Тюменский медицинский журнал. 2012;(3):10–11. Malevannaya OV, Petrova NN. Rehabilitation and social functioning of patients with paranoid schizophrenia. *Tyumenskii meditsinskii zhurnal*. 2012;(3):10–11. (In Russ.).
 18. Моросанова В.И. Индивидуальный стиль саморегуляции: феномен, структура и функции в произвольной активности человека. М.: Наука. 1998. Morosanova V.I. *Individualnyi stil' samoregulyatsii: fenomen, struktura i funktsii v proizvol'noi aktivnosti cheloveka*. M.: Nauka. 1998. (In Russ.).
 19. Осокина О.И., Абрамов В.А., Путятин Г.Г., Пырклов С.Г., Выговская Е.М., Денисов Е.М., Голоденко О.Н. Исследование жизненных смыслов и ценностных ориентаций у больных, перенесших манифестный приступ шизофрении. Запорожский медицинский журнал 2014;3(84):77–80. Osokina OI, Abramov VA, Putyatin GG, Pyrkov SG, Vygovskaya EM, Denisov EM, Golodenko ON. Meaning of life and value orientation in patients with manifestation of schizophrenia. *Zaporozhskii meditsinskii zhurnal* 2014;3(84):77–80. (In Russ.).

20. Пашиковский В.Э., Софронов А.Г., Федоровский И.Д., Добровольская А.Е. Сравнительный анализ показателей социальной адаптации больных параноидной шизофренией с различной частотой госпитализаций. Социальная и клиническая психиатрия, 2017;27(3):19–25.
Pashkovsky VE, Sofronov AG, Fedorovsky ID, Dobrovolskaya AE. Comparative analysis of social adjustment parameters in patients with paranoid schizophrenia with different admission rates. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikihiatriya*, 2017;27(3):19–25. (In Russ.).
21. Петрова Н.Н., Вишневецкая О.А. Характеристика суицидального поведения больных с депрессией в ремиссии шизофрении. Тюменский медицинский журнал, 2015;15(3):12–13.
Petrova NN, Vishnevskaya OA. Characteristics of suicidal behavior of patients with depression in remission of schizophrenia. *Tyumenskii meditsinskii zhurnal*, 2015;15(3):12–13. (In Russ.).
22. Ракова В.А., Щелкова О.Ю. Особенности восприятия временной перспективы больными параноидной шизофренией. Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Психология. 2011;(5):89–94.
Rakova VA, Shchelkova OYu. Features of perception of time perspective by patients with paranoid schizophrenia. *Vestnik Yuzhno-Ural'skogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Psikhologiya*. 2011;(5):89–94. (In Russ.).
23. Реан А.А. Практическая психодиагностика личности: Учеб. пособ.-СПб; Изд-во СПб ун-та, 2001.
Rean A.A. *Prakticheskaya psikhodiagnostika lichnosti: Ucheb. posob.-SPb; Izd-vo SPb un-ta*, 2001. (In Russ.).
24. Серый А.В., Яницкий М.С. Ценностно-смысловая сфера личности. Учеб. пособие. Кемерово: Кемеровский государственный университет. 1999.
Seryi A.V., Yanitskii M.S. *Tsennostno-smyslovaya sfera lichnosti. Ucheb. posobie. Kemerovo: Kemerovskii gosudarstvennyi universitet*. 1999. (In Russ.).
25. Ханько А.В. Психологическая адаптация к болезни пациентов с первыми приступами шизофрении. (Кандидатская диссертация), Ленинградский государственный университет имени А.С. Пушкина, Санкт-Петербург. 2014.
Khan'ko A.V. *Psikhologicheskaya adaptatsiya k bolezni patsientov s pervymi pristupami shizofrenii. (Kandidatskaya dissertatsiya), Leningradskii gosudarstvennyi universitet imeni A.S. Pushkina, Sankt-Peterburg*. 2014. (In Russ.).
26. Юдина И.И. Опыт применения арт-терапии как метода психотерапевтической коррекции в работе с пациентами, страдающими шизофренией. Современная терапия в психиатрии и неврологии, 2013;(1):12–18.
Yudina II. *The experience of using art therapy as a method of psychotherapeutic correction in working with patients suffering from schizophrenia. Sovremennaya terapiya v psikihiatrii i nevrologii*, 2013;(1):12–18. (In Russ.).
27. Юрьева Л.Н., Демур Н.А., Коломиец Н.Е., Кушнир Н.Г. Психологические особенности смысловых ориентаций и самоотношения у больных шизофренией, совершивших общественно опасные деяния. Вестник психиатрии и психологии Чувашии. 2013;(9):33–44.
Yur'eva LN, Demura NA, Kolomiets NE, Kushnir NG. Psychological features of life-meaning orientations and self-attitudes in patients with schizophrenia who have committed socially dangerous acts. *Vestnik psikihiatrii i psikhologii Chuvashii*. 2013;(9):33–44. (In Russ.).
28. Almerie M., Okba AL, Marhi M, Jawoosh M, Alsabbagh M, Matar HE, et al. Social skills programmes for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015. doi: 10.1002/14651858.CD009006.pub2
29. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. 2nd ed. [psychiatryonline.org]. Psychiatryonline; 2004. [cited 2020 April 13] Available: https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/schizophrenia.pdf
30. Brugha HD. Social support and psychiatric disorder: overview of evidence. *Social support and psychiatric disorder*. (Ed.) T.S. Brugha Cambridge: University Press. 1995
31. Chien WT, Yip ALK. Current approaches to treatment for schizophrenia spectrum disorders, part 1: an overview and medical treatments. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2013;(9):1311–1332. <https://doi.org/10.2147/NDT.S37485>
32. Flower D., French P. Social recovery and social outcomes in early psychosis: Current evidence and longer term outcomes. *Schizophrenia Research*. 2019;(203):99–104. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.10.006>.
33. Hagger MS, Wood C, Stiff C, Chatzisarantis NL. Ego depletion and the strength model of self-control: a meta-analysis. *Psychological Bulletin*. 2010;136(4):495–525. <https://doi.org/10.1037/a0019486>.
34. Hayes RL, Halford WK, Varghese FT. Social skills training with chronic schizophrenic patients: Effects on negative symptoms and community functioning. *Behavior Therapy*, 1995;26(3):433–449. [https://doi.org/10.1016/S0005-7894\(05\)80092-9](https://doi.org/10.1016/S0005-7894(05)80092-9)
35. Heatherton TF, Wagner DD. Cognitive neuroscience of self-regulation failure. *Trends in Cognitive Sciences*. 2011;15(3):132–139. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2010.12.005>.
36. Inzlicht M, Schmeichel BJ, Macrae CN. Why self-control seems (but may not be) limited. *Trends in Cognitive Sciences*. 2014; 18(3), 127–133. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2013.12.009>.
37. Jaramillo I, Fuentes I, Ruiz JC. Cognition, social cognition and social functioning in schizophrenia. *Psychology, Society & Education*. 2009;1(1):13–24

38. Kayo M, Scemes S, Savoia MG, Bichuette A, Abreu AC, da Silva EP, Elkis H. A randomized controlled trial of social skills training for patients with treatment-resistant schizophrenia with predominantly negative symptoms. *Psychiatry Research*, 2020; 287(112914):1–3.
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.112914>.
39. Kelley WM, Wagner DD, Heatherton TF. In Search of a Human Self-Regulation System. *Annual Review of Neuroscience*, 2015;(38):389–411.
<https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-071013-014243>.
40. Kern RS, Glynn SM, Horan WP, Marder SR. Psychosocial treatments to promote functional recovery in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 2009;35(2):347–361.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbn177>.
41. Kinoshita Y, Furukawa TA, Kinoshita K, Honyas-hiki M, Omori IM, Marshall M et al. Supported employment for adults with severe mental illness. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Sep 13, 2013;(9):CD008297.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD008297.pub2>.
42. Kurtz MM. A meta-analysis of controlled research of social skills training for schizophrenia. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 2008;76(3):491–504.
<https://doi.org/10.1037/0022-006X.76.3.491>.
43. Kurtz MM. Social cognitive training for schizophrenia: A meta-analytic investigation of controlled research. *Schizophrenia Bulletin*. 2012;38(5):1092–1104.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbr036>.
44. Larabi D, Meer L, Pijnenborg GH., Ćurčić-Blake B, Aleman A. Insight and emotion regulation in schizophrenia: A brain activation and functional connectivity study. *Neuro Image Clinical*. 2018;(20):762–771.
<https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.09.009>.
45. Leff J. Review Article Controversial issues and growing points in research on relatives expressed emotion. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 1989;35(2):133–445.
<https://doi.org/10.1177/002076408903500201>.
46. Menon M, Balzan R, Harper K, Kumar D, Andersen D, Moritz S, Woodward TS. Psychosocial approaches in the treatment of psychosis: Cognitive Behavior Therapy for psychosis (CBTp) and Metacognitive Training (MCT). *Clinical Schizophrenia & Related Psychoses*. 2017;(11):156–163.
<https://doi.org/10.3371/CSRP.MEBA.022015>.
47. Puolakka K, Pitkänen A. Effectiveness of psychosocial interventions on quality of life of patients with schizophrenia and related disorders: A systematic review. *Archives of Psychiatric Nursing*. 2019;33(5):73–82.
<https://doi.org/10.1016/j.apnu.2019.07.001>.
48. Sass L, Parnas J. Schizophrenia, consciousness, and the self. *Schizophrenia Bulletin*, 2003;(29):427–444.
<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a007017>.
49. Tandon R, Targum SD, Nasrallah HA, Ross R. Treatment effectiveness in schizophrenia consortium strategies for maximizing clinical effectiveness in the treatment of schizophrenia. *Journal of Psychiatric Practice*. 2006;12(6):348–363.
<https://doi.org/10.1097/00131746-200611000-00003>.

Сведения об авторах

Кудряшова Вера Юрьевна — медицинский психолог отделения клинической психологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: vera_orehovaya@mail.ru

Лутова Наталия Борисовна — д.м.н., руководитель отделения интегративной фармако-психотерапии психических расстройств, главный научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д.3. врач высшей категории. E-mail: lutova@mail.ru

Вукс Александр Янович — главный специалист отделения Организационно-методической и аналитической работы Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: heilignsee@to.ru

Поступила 29.04.2022

Received 29.04.2022

Принята в печать 16.06.2022

Accepted 16.06.2022

Дата публикации 30.09.2022

Date of publication 30.09.2022

Обзор психиатрии и медицинской психологии
им. В.М. Бехтерева, 2022, Т. 56, № 3, с. 66-79,
<http://doi.org/10.31363/2313-7053-2022-56-3-66-79>

V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology,
2022, T. 56, no 3, pp. 66-79,
<http://doi.org/10.31363/2313-7053-2022-56-3-66-79>

Нарушения когнитивных функций при шизофрении, их ассоциация с оксидативным стрессом

Оригинальная статья

Пятойкина А.С.¹, Жилиева Т.В.^{2,3}, Мазо Г.Э.³

¹Клиническая психиатрическая больница № 1, Нижний Новгород, Россия

²Приволжский исследовательский медицинский университет, г. Нижний Новгород, Россия

³Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Статья посвящена современным представлениям о когнитивных расстройствах при шизофрении. Нейрокогнитивный дефицит может выражаться в гетерогенных паттернах нарушений, включая внимание, слухоречевую память, моторные навыки, рабочую память, скорость обработки информации и исполнительные функции. Особое внимание в настоящее время обращается на нарушение скорости обработки информации и кодирования символов как на ключевые когнитивные нарушения при шизофрении, способные привести к ухудшению социального функционирования. Также рассмотрены две гипотезы о динамике нейрокогнитивных нарушений при шизофрении: теория «статической энцефалопатии» и прогрессивного нарушения когнитивных функций.

В данном обзоре выполнена оценка результатов сравнительного анализа эффективности антипсихотиков первой и второй генерации в терапии когнитивной дисфункции. В результате анализа имеющихся данных сделан вывод о том, что антипсихотики первого поколения, вероятнее всего, непосредственно не нарушают когнитивных способностей, но они могут делать это косвенно, за счет одновременного применения антихолинергических препаратов, компрометирующих некоторые нейрокогнитивные способности. Антипсихотики второго поколения имеют преимущество по сравнению с препаратами первого поколения, однако высказано мнение, что большинство антипсихотиков приводят к легкому ухудшению когнитивного функционирования, а специфическое воздействие на его отдельные домены отсутствует.

Проведен анализ данных о взаимосвязи маркеров окислительного стресса с психопатологическими особенностями и когнитивным профилем пациентов с шизофренией. В частности, рассмотрен механизм стресс-индуцированной гибели клеток в префронтальной и передней лобной области и уменьшение объема мозга в этих регионах, приводящий к снижению когнитивных и исполнительных функций. Кроме этого, рассмотрены механизмы ассоциации редокс-дисбаланса с истощением мозгового нейротрофического фактора (BDNF), гипofункцией NMDA-рецептора, изменением уровня провоспалительных цитокинов, нейрогенезом и клеточным апоптозом.

Ключевые слова: шизофрения, когнитивные расстройства, коррекция, оксидативный стресс.

Информация об авторах:

Пятойкина Анна Сергеевна — e-mail: annapiatoikina@ya.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8932-7418>

Жилиева Татьяна Владимировна — e-mail: bizet@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6155-1007>

Мазо Галина Элевна — e-mail: galina-mazo@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7910-9129>

Как цитировать: Пятойкина А.С., Жилиева Т.В., Мазо Г.Э. Нарушения когнитивных функций при шизофрении, их ассоциация с оксидативным стрессом. *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2022; 56:3:66-79. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2022-3-66-79>

Конфликт интересов: Г.Э. Мазо является членом редакционной коллегии

Cognitive impairments in schizophrenia and their impact on oxidative stress

Research article

Piatoikina A.S.¹, Zhilyaeva T.V.^{2,3}, Mazo G.E.³

¹Nizhny Novgorod Clinical Psychiatric Hospital No. 1, Nizhny Novgorod, Russia,

²Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

³V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology, Saint-Petersburg, Russia

Автор, ответственный за переписку: Пятойкина Анна Сергеевна — e-mail: annapiatoikina@ya.ru;

Corresponding author: Anna S. Piatoikina — e-mail: annapiatoikina@ya.ru

Summary. The article is devoted to modern concepts of cognitive disorders in schizophrenia. Neurocognitive deficits can be expressed in impaired attention, auditory memory, motor skills, working memory, processing speed and executive function. The attention of researchers is currently being paid to the violation of the speed of information processing and character encoding that can lead to impaired social functioning in patients with schizophrenia. Two hypotheses about the dynamics of neurocognitive impairments in schizophrenia are also considered: the theory of “static encephalopathy” and progressive impairment of cognitive functions.

This review evaluates the results of a comparative analysis of the effectiveness of first and second generation antipsychotics in the treatment of cognitive dysfunction. As a result of the analysis of the available data, it was concluded that first-generation antipsychotics most likely do not directly impair cognitive abilities, but they can do so indirectly, due to the simultaneous use of anticholinergic drugs that compromise some neurocognitive abilities. Second-generation antipsychotics have an advantage over first-generation drugs, however, it has been argued that most antipsychotics lead to a slight improvement in cognitive functioning, and there is no specific effect on its specific domains.

An analysis of data on the relationship between oxidative stress markers and psychopathological characteristics and cognitive profile of patients with schizophrenia was carried out. In particular, the mechanism of stress-induced cell death in the prefrontal and anterior frontal regions and a decrease in brain volume in these regions, leading to a decrease in cognitive and executive functions, are considered. In addition, the mechanisms of association of redox imbalance with brain-derived neurotrophic factor (BDNF) depletion, hypofunction of the NMDA receptor, changes in the level of pro-inflammatory cytokines, neurogenesis, and cell apoptosis were considered.

Keywords: schizophrenia, cognitive impairment, correction, oxidative stress.

Information about the authors:

Anna S. Piatoikina — e-mail: annapiatoikina@ya.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8932-7418>

Tatiana V. Zhilyaeva — e-mail: bizet@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6155-1007>

Galina E. Mazo — e-mail: galina-mazo@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7910-9129>

To cite this article: Piatoikina AS, Zhilyaeva TV, Mazo GE. Cognitive impairments in schizophrenia and their impact on oxidative stress. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2022;56:3:66-79. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2022-3-66-79>. (In Russ.)

Conflict of interest: Galina E. Mazo is a member of the editorial board.

От шизофрении в настоящее время страдает около 20 миллионов человек по всему миру [43]. В России распространенность расстройств шизофренического спектра составляет 384,5 на 100 000 населения [13]. Исходя из имеющихся данных, на сегодняшний день шизофрения является нозологической формой, в значительной мере определяющей инвалидность при психических заболеваниях расстройствах [5,25]. Известно, что ключевые аспекты стойкой утраты трудоспособности, такие как сокращение социальной активности, способности к самостоятельному проживанию и профессиональной деятельности, являются результатом нарастающих дефицитарных расстройств и когнитивных нарушений [27,59].

В настоящее время нейрокогнитивный дефицит расценивается как одно из базовых проявлений шизофрении. Это находит свое отражение как в DSM-V (The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition), так и в разрабатываемой МКБ-11 [41,94].

При применении традиционной терапии антипсихотиками, несмотря на относительно высокую их эффективность в отношении продуктивной симптоматики, нет достаточных достоверных данных о влиянии их на негативные и когнитивные симптомы заболевания, функциональный статус и качество жизни пациентов с шизофренией [20,62,95].

Проблемы терапии шизофрении связаны прежде всего с недостаточными данными о молеку-

лярных механизмах патогенеза данного заболевания. В настоящее время рассматривается теория о том, что потенциальным нейробиологическим фактором развития шизофренического процесса является оксидативный стресс (ОС) [22,30,81]. Воздействие на нейроны головного мозга и глияльные клетки свободных радикалов (СР) и активных форм кислорода (АФК) может привести к фрагментации ДНК, перекисному окислению липидов (ПОЛ), повреждению клеточных белков, митохондрией, что, в свою очередь, обуславливает дисфункцию клеток и их последующий некроз. Наблюдаемая преимущественно на ранних стадиях заболевания индуцированная избытком АФК гибель клеток в префронтальной коре головного мозга приводит к нарушению когнитивных и исполнительных функций [45].

Общее представление о когнитивном функционировании при шизофрении

На когнитивные нарушения обращали внимание уже на ранних этапах исследования шизофрении. В оригинальных клинических описаниях этого заболевания, сделанных Эмилем Крепелиным [61], даны первые описания данного феномена: «Умственная эффективность всегда значительно уменьшается. Пациенты отвлекаются, невнимательны ... они не могут удерживать мысли в голове». Затем интерес клиницистов обратился в сторону продуктивной симптоматики и «сим-

птомов первого ранга» К. Шнайдера, что сводило к минимуму значение когнитивных нарушений при шизофрении. Отображаемый при формальном психологическом тестировании когнитивный дефицит расценивался как вторичный по отношению к нарушению мотивации или к расстройствам мышления.

Это мнение изменилось с появлением методов нейровизуализации. Впервые по данным компьютерной томографии было выявлено, что боковые мозговые желудочки пациентов с шизофренией больше, чем в группе контроля [24]. Кроме того, при проведении функциональной визуализации мозга Weinberger D.R. и соавт. [94] было продемонстрировано, что кровоток и метаболизм в лобной доле у пациентов с шизофренией снижен по сравнению со здоровыми добровольцами. Кроме того, были получены данные свидетельствующие, что низкие результаты Висконсинского теста сортировки карточек (WCST), оценивающего способность переключения между задачами, напрямую связаны с нарушенной активацией регионального церебрального кровотока в области префронтальной коры [94]. Эти результаты дали возможность утверждать, что при шизофрении формируются структурные и функциональные аномалии головного мозга, которые, вероятнее всего, являются первичными.

На сегодняшний день когнитивные расстройства выделяются в отдельный кластер патологических нарушений (наряду с позитивной и негативной симптоматикой) и являются факторами, ограничивающими успешность психосоциальной реабилитации и обуславливающими снижение социальной компетентности и реинтеграции в социум [23]. В последнем варианте систематизации психических расстройств Американской психиатрической ассоциации (American Psychiatric Association — APA) DSM-V отмечено клиническое значение когнитивных расстройств для верификации диагноза.

Структура нейрокогнитивного дефицита у пациентов с шизофренией

В настоящее время известно, что нейрокогнитивный дефицит может выражаться в гетерогенных паттернах нарушений, включая внимание, слухоречевую память, моторные навыки, рабочую память, скорость обработки информации и исполнительные функции, развивающихся вследствие структурно-функциональных нарушений головного мозга [53]. Он представляет собой ключевую особенность шизофрении, встречающуюся примерно у 75% пациентов [49]. Рядом исследователей были выявлены нейропсихологические нарушения даже у пациентов с нормальным интеллектуальным уровнем [85, 93].

Ранние исследования когнитивных нарушений при шизофрении подчеркивали их генерализованный характер. Шизофрения рассматривалась как болезнь, характеризующаяся снижением во всех доменах функционирования [18]. Было продемон-

стрировано ухудшение в показателях моторного, сенсорного и перцептивного функционирования, вербальной и невербальной памяти и показателей функционирования лобной доли [26].

В противовес этим данным, в более поздних работах демонстрировалась селективность когнитивного дефицита, в частности памяти [77] и исполнительных функций [28]. По данным М.В.Магомедовой, у пациентов с первым эпизодом шизофрении и шизоаффективного расстройства при сравнении со здоровыми участниками, ряд когнитивных функций был нарушен, однако отдельные показатели (отсроченное воспроизведение задания на зрительную память, акустический невербальный гнозис) не имели статистических различий [6].

На сегодняшний день большинство исследователей придерживается классификации Проекта Национального института психического здоровья США MATRICS (Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia), выделившего семь когнитивных доменов, включая рабочую память и внимание, в качестве наиболее фундаментально нарушенных при шизофрении [76].

В последнее время особое внимание уделяют нарушениям скорости обработки информации [36], поскольку дефицит в этой области может иметь решающее значение для сопряженных когнитивных процессов, например, операции кодирования и поиска информации, ее преобразования и последующего принятия решения [17]. Кроме того, ряд исследований указывает на то, что пациенты с шизофренией демонстрируют снижение скорости обработки информации независимо от уровня IQ [21]. Полученные данные подтверждают, что дефицит зависимых от скорости обработки информации функций может быть стойким и постоянным признаком шизофрении, отражающим аномалии когнитивных процессов [66].

Действительно, скорость обработки у пациентов с шизофренией нарушена в большей степени, чем других нейрокогнитивных доменов [36], в том числе у людей с высоким риском развития шизофрении [55] и среди здоровых родственников [19]. Многочисленные исследования также описывают связь между дефицитом скорости обработки информации и функциональными результатами пациентов в целом [80, 87]. Leeson et al. в своей работе отметили, что скорость обработки была снижена при недавно дебютировавшей шизофрении, и в дальнейшем вносила значительный вклад в нарастание нарушений памяти в течение первого года после дебюта заболевания [66]. Впоследствии Ojeda et al. [79] предложили иерархическую структуру когнитивного функционирования у пациентов с шизофренией, также приписав центральную роль скорости обработки информации. Скорость обработки данных, вероятно, является основной характеристикой шизофрении, которая лежит в основе нарушений рабочей памяти, исполнительной функции и других когнитивных функций [36]. Таким образом, нарушение скоро-

сти обработки было предложено как возможный эндофенотип шизофрении, поскольку оно выявлялось раньше и было более выражено, чем в других нейрокогнитивных доменах.

По другой гипотезе, центральную особенность нейрокогнитивного профиля шизофрении может представлять собой нарушение кодирования символов [84]. У пациентов с шизофренией было продемонстрировано значительное нарушение способности кодировать информацию в рабочей памяти, в частности, была продемонстрирована задержка более 6 секунд по сравнению с группой контроля [48].

Взяты вместе, эти данные позволяют предположить, что когнитивный профиль пациентов с шизофренией характеризуется высокой вариабельностью из-за взаимодействия многочисленных факторов. Несмотря на разнородность когнитивных нарушений в разных группах, было продемонстрировано, что в 83,75% в их структуру вовлечена лобная доля. При этом степень ее вовлеченности коррелирует со степенью тяжести психопатологической симптоматики [33].

Динамика когнитивных расстройств при шизофрении

В настоящее время остается дискуссионным вопрос о динамике когнитивных нарушений на разных этапах шизофрении. Существует два противоположных взгляда на этот вопрос.

Один из них состоит в том, что когнитивный дефицит остается относительно стабильным на протяжении жизни. Этот взгляд согласуется с понятием статической энцефалопатии. В нескольких исследованиях [31, 44] при сравнении нейропсихологического профиля пациентов с первым психотическим эпизодом и пациентов с хронической шизофренией не было выявлено статистически значимых различий и при последующем наблюдении в течение нескольких лет не наблюдался спад когнитивных функций. Harvey et al. обнаружили, что у пожилых пациентов с шизофренией наблюдается заметное снижение клинического глобального рейтинга функционирования [52]. Однако, при повторном обследовании в течение 1-2-летних периодов, не было выявлено существенных изменений когнитивных функций. Ими было выдвинуто предположение, что высокие дозы нейролептиков и долгосрочная формализация социальных отношений оказали значительное влияние на повседневные жизненные навыки и некоторые когнитивные функции.

С другой стороны, по свидетельству многих исследователей, нейрокогнитивный дефицит усугубляется на протяжении заболевания. При этом считается, что когнитивные нарушения максимально нарастают в продромальном периоде и в течение нескольких первых лет после дебюта заболевания, в то время как у хронических пациентов они достаточно стабильны [54].

Дефицит внимания, скорости обработки информации, рабочей памяти, вербальной памяти и

исполнительного функционирования зарегистрированы не только после дебюта заболевания [54], но и в преморбидном периоде [29,32]. На сегодняшний день в многочисленных исследованиях сообщалось о нарушениях в различных когнитивных областях до начала заболевания у лиц ультравысокого риска [40]. Однако, эти нарушения не достигают степени, характерной для людей с первым психотическим эпизодом [102]. М.Г.Янушко с соавт. было выдвинуто предположение, что когнитивный дефицит нарастает в течение продромального периода заболевания вместе с морфофункциональными изменениями головного мозга, что в конечном итоге приводит к развитию манифестной формы заболевания [15]. Вышеупомянутые данные демонстрируют, что период до начала психоза может включать постепенное когнитивное снижение, которое может служить индикатором ухудшающегося клинического состояния в контексте нейродегенеративного процесса [29].

Существует альтернативное мнение, что нейрокогнитивные нарушения являются факторами риска развития психозов и не снижаются после начала заболевания [32]. В частности, обнаружено, что люди из группы ультравысокого риска, впоследствии переживающие психоз, обнаруживают более выраженный дефицит внимания, рабочей и декларативной памяти, чем те, кто в последующем не имеет психотических переживаний [88].

Высказано предположение, что риск перехода к психозу можно наиболее точно прогнозировать с помощью показателей вербальной и декларативной памяти [88]. Лица из группы высокого риска, перенесшие впоследствии психоз, продемонстрировали значительные специфические изменения скорости обработки информации, вербальной памяти, внимания и исполнительных функций. Эти нарушения были стабильными и стойкими, но сразу после начала психоза начало происходить их прогрессирующее ухудшение [29].

Некоторые исследователи поддерживают точку зрения о «биологической «токсичности» первых лет заболевания [3]. В частности, Ю.С. Зайцева и Н.К. Корсакова пришли к выводу, что когнитивные нарушения во всех группах на начальном этапе образовывали систему, основой которой являлось снижение произвольной регуляции в сочетании с ослаблением нейродинамических параметров психической активности, что привело их к мысли о наличии так называемого «ядра» дефицита у пациентов с шизофренией. Ими также было продемонстрировано, что максимальное ухудшение когнитивных функций приходится на первые два года после дебюта заболевания. Затем, начиная с третьего года, формируется так называемое «плато» дефицита, хотя отдельные когнитивные функции (зрительная память, зрительный гнозис) продолжают снижаться на протяжении последующих лет [3].

Показано, что неадекватное лечение в течение более одного года после дебюта шизофрении обуславливает снижение социально-трудового функционирования и качество жизни больных [7], бо-

лее частые госпитализации [1] и, как следствие, увеличение затрат на оказание психиатрической помощи. При этом комплексное лечение шизофрении в течение 5 лет от начала заболевания оказывает нейропротекторное действие, о чем свидетельствует не только улучшение когнитивного функционирования больных, но и положительные изменения в головном мозге на структурном уровне [14]. Таким образом, исходя из имеющихся данных, наиболее оптимальным может быть раннее вмешательство, направленное на коррекцию имеющихся когнитивных нарушений и предотвращающее их дальнейшее нарастание, сопряженное со снижением социального функционирования, способности к трудовой деятельности и самообслуживанию [83], и, возможно, снижающее посредством этого долю глубокой инвалидности среди этой группы пациентов [46].

Влияние психофармакотерапии на когнитивные функции у пациентов с шизофренией

В настоящее время фактором, важным для оценки нейрокогнитивного функционирования, является влияние на него проводимой психофармакотерапии. В данном аспекте необходимо оценивать как традиционные антипсихотики, так и препараты нового поколения.

Одной из основных особенностей действия антипсихотиков первого поколения является то, что, хотя они, как правило, оказывают глубокое влияние на психотические симптомы, их влияние на негативную симптоматику и нейрокогнитивный дефицит незначительно [32]. Кроме того, за счет таких факторов, как высокая антидофаминергическая активность, высокий риск нейролептических экстрапирамидных расстройств, требующих назначения препаратов-корректоров с антихолинергическими свойствами, терапия этой группой препаратов может привести к усугублению имеющихся когнитивных расстройств [8,46]. Суммируя имеющиеся данные, можно говорить о том, что антипсихотики первого поколения, вероятнее всего, непосредственно не нарушают когнитивных способностей, но они могут делать это косвенно, за счет одновременного применения антихолинергических препаратов, компрометирующих некоторые нейрокогнитивные способности.

Исследования влияния атипичных антипсихотических препаратов на когнитивное функционирование больных, в основном, демонстрируют их преимущества по сравнению с типичными нейролептиками [96].

Первоначальный интерес к нейрокогнитивным эффектам новых антипсихотических препаратов стимулировался серией исследований клозапина. Результаты проведенных исследований приводят к двум выводам: во-первых, в большинстве исследований терапия клозапином приводила к улучшению словесной беглости и, в некоторых случаях, психомоторной скорости. Во-вторых, начало лечения клозапином в некоторых исследова-

ниях имело кратковременные негативные последствия для зрительной памяти и, возможно, словесной рабочей памяти [65].

В экспериментах на животных было показано, что антипсихотики второй генерации способны редуцировать когнитивный дефицит в большей степени, чем препараты первого поколения [97].

В дальнейшем при проведении сравнительной оценки динамики когнитивного функционирования у пациентов с шизофренией на фоне приема антипсихотиков первого и второго поколения было выявлено преимущество последних [70,95]. В частности, в группе пациентов с шизофренией, принимающих рисперидон, кветиапин или оланзапин, было продемонстрировано статистически значимо более выраженное улучшение показателей внимания, беглости речи, исполнительной функции, слухоречевой памяти по сравнению с пациентами, принимающими галоперидол [15].

В дальнейшем появились работы, демонстрирующие положительный эффект рисперидона и оланзапина [12], кветиапина [9], сертиндола [42], арипипразола [82] на различные домены когнитивного функционирования. Предполагается, что в основе данного феномена лежит большее сродство антипсихотиков второго поколения к серотонинергическим рецепторам, особенно типа 5-HT_{2A}, что обеспечивает снижение явлений гипofронтальности и, соответственно, когнитотропный эффект препаратов [11].

В двух масштабных исследованиях эффективности клинической антипсихотической интервенции the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) [57] и Европейском исследовании первого эпизода шизофрении (EUFEST) [34] было продемонстрировано улучшение когнитивных функций от слабой до умеренной степени у пациентов с шизофренией и шизофреноподобным расстройством, принимавших рисперидон, оланзапин, кветиапин, zipразидон и типичный антипсихотик перфеназин в течение 6 мес при отсутствии значительных различий между препаратами. В другом метаанализе результатов 12 исследований сходные когнитотропные эффекты были обнаружены при применении рисперидона, оланзапина и кветиапина в показателях вербальной рабочей памяти и исполнительных функций [96]. В еще одном крупном метаанализе было выявлено преимущество рисперидона, кветиапина и оланзапина над амисульпридом в суммарном коэффициенте когнитивных функций и показателей исполнительных функций, в то время как в отношении показателей скорости обработки информации и внимания наилучшие результаты наблюдались у кветиапина [35].

М.В. Ивановым, М.Г. Янушко было продемонстрировано, что на фоне приема атипичных нейролептиков функция внимания, беглость речи улучшались уже через 3 месяца от начала терапии атипичными нейролептиками, другие же показатели улучшались только через 9 месяцев. Отдельные показатели (нарушения зрительной и слухоречевой памяти) значительно не менялись в ходе

наблюдения в течение года. Прием галоперидола привел к некоторому улучшению показателей спустя 9 месяцев терапии, однако впоследствии на тех же дозировках препарата они вернулись на исходный уровень [4].

Отечественными авторами И.Я. Гуровичем, А.Б. Шмуклером предложен алгоритм дифференцированной антипсихотической терапии с учетом когнитивного дефицита [2]. По их данным препараты могут различаться по преимущественной направленности влияния на различные компоненты нейрокогнитивного дефицита: амисульприд способствует улучшению праксиса, особенно за счет кинестетического, кинетического и целевого компонентов; кветиапин — вербального и вербально-логического мышления, праксиса, нейродинамики, произвольной регуляции деятельности; оланзапин — слухоречевой и зрительной памяти, позже — праксиса; рисперидон — зрительной памяти, праксиса, гнозиса, вербального, невербального и вербально-логического мышления; сертиндол — времени реакции, рабочей памяти и исполнительской функции (проблемно-решающего поведения).

Однако есть мнение, что в проведенных исследованиях, оценивающих сравнительное влияние различных препаратов на когнитивные нарушения, имело место несоответствие доз, которые были относительно более высокими у традиционных нейролептиков, а полученные результаты были неоднородны [46]. При этом подчеркивается, что в настоящее время нет убедительных свидетельств о большей эффективности антипсихотиков второго поколения в отношении нейрокогнитивного дефицита по сравнению с препаратами первой генерации [56]. Результаты отдельных клинических исследований, непосредственно сравнивающих эффекты двух или более атипичных антипсихотиков, имеют противоречивый характер, причем в некоторых из этих работ сообщалось об отсутствии каких-либо когнитотропных эффектов у всех препаратов [62]. Есть данные, что непрерывная терапия нейролептиками вне зависимости от класса приводит к улучшению вербальных, исполнительных функций, зрительной и вербальной памяти, а принимавшие антипсихотики второй генерации пациенты не обнаруживают более существенного улучшения когнитивных функций по сравнению с теми, кто получал терапию традиционными нейролептиками [10].

Высказано мнение, что большинство антипсихотиков, преимущественно второй генерации, в лучшем случае приводят к легкому улучшению когнитивного функционирования, а специфическое воздействие на его отдельные домены отсутствует [95]. В исследовании R.S. Keefe с соавт., проведенном на 817 пациентах, показано, что антипсихотики второго поколения (оланзапин, кветиапин, рисперидон, ziprasidon) не имеют преимуществ в отношении когнитивного функционирования по сравнению с типичным антипсихотиком перфеназином. Через два месяца и через полгода после окончания курса лечения отмечалось

несущественное улучшение когнитивных функций вне зависимости от препарата [57].

При оценке влияния карипразина на когнитивное и социальное функционирование был выявлен положительный когнитотропный эффект на животных моделях [74]. В дальнейшем Fleischhacker W. и соавт. были продемонстрированы статистически значимые различия в динамике показателей дезорганизованного мышления PANSS и когнитивной подшкалы PANSS у пациентов с шизофренией, принимавших карипразин 4,5 мг/сут по сравнению с рисперидоном 4,0 мг/сут в течение 26 недель [38]. Кроме этого, в плацебо-контролируемом исследовании было обнаружено положительное влияние на функцию внимания у пациентов, принимавших карипразин в дозе 3 мг/сут [37]. Однако, данные результаты наблюдались только в подгруппе участников с изначально сниженными функциями внимания. В целом, на сегодняшний день масштабных исследований по оценке влияния карипразина на когнитивные функции у пациентов с шизофренией с использованием специфических батарей тестов не проводилось [63].

Луразидон также рассматривался в качестве потенциального препарата для терапии когнитивных нарушений при шизофрении [98]. Данный антипсихотик продемонстрировал более выраженный когнитотропный эффект по сравнению с плацебо и кветиапином как в краткосрочных 6-недельных [51,73], так и в пролонгированных 6-месячных исследованиях [50]. Проводились также исследования, призванные выявить ассоциацию динамики когнитивных функций на фоне приема луразидона с уровнями С-реактивного белка (СРБ) и липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), рассматриваемых в качестве патогенетического звена данного кластера симптомов. В результате больший размер когнитотропного эффекта, оцениваемого по сводной шкале CogState, наблюдался у пациентов в группе лечения луразидоном в дозе 160 мг/сут, у которых был низкий уровень СРБ и высокий уровень ЛПВП. Однако не было выявлено значимых ассоциаций между антипсихотическим лечением и изменениями уровня СРБ в конечной точке исследования [73]. Однако, при оценке эффективности луразидона по сравнению с клозапином, мелпероном, оланзапином и рисперидоном у пациентов с терапевтически резистентной шизофренией не было выявлено никаких статистически значимых различий [72].

Несмотря на то, что на дозозависимость когнитотропных эффектов как типичных, так и атипичных антипсихотиков, в том числе и рисперидона, указывают многие авторы, лишь в единичных клинических исследованиях данный вопрос был изучен. В частности, H. Takeuchi и соавт. провели пилотное РКИ влияния снижения дозы рисперидона и оланзапина на когнитивные функции пациентов с шизофренией в состоянии ремиссии. Дозы антипсихотиков были снижены на 25% в течение 4 нед и на 50% в течение последующих 24

нед, но не ниже, чем до 2 и 5 мг/сут рisperидона и оланзапина соответственно.

К концу исследования вне зависимости от используемого антипсихотика пациенты со снижением доз по сравнению с пациентами с сохраненными на исходном уровне дозами демонстрировали улучшение как общего когнитивного функционирования, так и показателей вербальной памяти и скорости обработки информации при отсутствии признаков ухудшения психопатологического статуса [91]. Полученные результаты согласуются с мнением, что нейролептический экстрапирамидный синдром значительно нарушает когнитивные функции [58]. Кроме того, прием антихолинергических средств в качестве корректоров, также ухудшает когнитивное функционирование, в том числе кратковременную память и обучаемость [60]. Это связывают с тем, что холинергические интернейроны полосатого тела, активность которых снижают корректоры, участвуют в обеспечении долговременной потенциации и, тем самым, процессов синаптической пластичности, приспособления и обучения, и играют важную роль в формировании долговременной памяти и других когнитивных функций [78].

Таким образом, единого мнения по вопросу влияния традиционной терапии на когнитивные функции по настоящее время нет. Отсутствие согласованности в данном вопросе может быть связано с методологической разнородностью исследований с большой вариабельностью доз антипсихотиков, размеров выборок и их клинических характеристик, длительности терапии, методов оценки нейрокогнитивных функций [96]. В связи с этим одной из важнейших задач современных исследований является поиск надежных биомаркеров, служащих показателем патофизиологических процессов и фармакологического ответа.

Взаимосвязь маркеров окислительного стресса с когнитивным профилем пациентов с шизофренией

Во многих исследованиях была обнаружена значимая связь между базовыми уровнями биомаркеров ОС и когнитивными параметрами у пациентов с шизофренией [89].

При оценке уровня восстановленного глутатиона (GSH), основного неферментативного антиоксиданта в головном мозге, была продемонстрирована значительная отрицательная корреляция между повышением концентрации GSH в медиальной височной доле и выраженностью негативной симптоматики у пациентов с первым психотическим эпизодом, что может быть связано с компенсаторным ответом на кортикальный окислительный стресс на ранней стадии болезни [71]. Известно, что при хронической шизофрении более высокий уровень GSH достоверно значимо прямо коррелирует с улучшением исполнительных функций [47].

Данные результаты вызвали интерес исследователей и легли в основу последующих наблюдений

за корреляцией параметров окислительного стресса и когнитивного функционирования [101]. Отмечено, что у пациентов с шизофренией степень нарушения исполнительных функций коррелирует с более высокими уровнями АФК и меньшими уровнями антиоксидантов [75], что позволяет непосредственно связывать редокс-дисбаланс с когнитивной дисфункцией [100]. Кроме того, были обнаружены существенные связи между базовыми уровнями антиоксидантов, потерей серого вещества и когнитивными характеристиками пациентов с шизофренией [39].

Полученные результаты говорят о том, что усиление редокс-дисбаланса может привести к нарушению нервной пластичности и усилению нейродегенерации [68], что, в свою очередь, может быть связано с более неблагоприятными исходами у пациентов с шизофренией. Это подчеркивает необходимость дальнейших исследований по этой проблеме, особенно о потенциальном влиянии изменений этих биологических параметров на отдаленные результаты.

Механизмы влияния окислительного стресса на развитие шизофрении и отдельных кластеров ее симптомов

Существует четыре основные теории относительно предполагаемого механизма, с помощью которого окислительный стресс может способствовать нейрональной дисфункции и, следовательно, когнитивным нарушениям [75].

Первая теория гласит, что стресс-индуцированная гибель клеток в префронтальной и передней лобной области и уменьшение объема мозга в этих регионах приводят к снижению когнитивных и исполнительных функций [92]. Эту гипотезу развивают в своей работе Maas D.A. и соавт., указывая на ключевую роль дисфункции клеток-предшественников олигодендроцитов в префронтальной области, вызванную окислительно-восстановительными нарушениями, в этиологии когнитивных симптомов при шизофрении. Ими выявлено, что нарушение окислительно-восстановительного метаболизма приводит к накоплению прооксидантов в клетках-предшественниках олигодендроцитов, вследствие чего нарушается пролиферация и дифференциация этого типа клеток. Основную патогенетическую роль этот процесс играет в позднем подростковом возрасте, в критический период миелинизации префронтальной коры, следствием чего становится гипомиелинизация этой области мозга. Повреждение белого вещества приводит к нарушению работы нейронных сетей и, в свою очередь, когнитивной дисфункции [67].

Другие данные демонстрируют, что редокс-дисбаланс, в частности снижение GSH, приводит к истощению мозгового нейротрофического фактора (BDNF) [69]. Zhang X.Y. et al. [100] обнаружили, что снижение содержания в плазме пациентов с шизофренией BDNF и антиоксидантного фермента каталазы было в значительной степени ас-

социировано с когнитивными нарушениями у людей с хронической шизофренией. Эти данные поддерживают представление о том, что взаимодействие между уменьшением BDNF и последствиями окислительного стресса может способствовать когнитивному дефициту при шизофрении.

Кроме того, окислительный стресс был связан с гипофункцией NMDA-рецептора из-за чувствительности его субъединиц к окислительно-восстановительному дисбалансу [64]. Уменьшение активности NMDA-рецепторов было предложено в качестве основы когнитивных нарушений при шизофрении [99]. Таким образом, недостаточные уровни GSH могут приводить к гипофункции NMDA-рецепторов и, в последующем, к снижению познавательной способности.

Было также показано, что GSH уменьшает уровень провоспалительных цитокинов, усиливает нейрогенез и регулирует функцию митохондрий и клеточный апоптоз [86].

Вероятнее всего, сочетание вышеперечисленных факторов может способствовать когнитивному ухудшению, наблюдаемому при шизофрении. Например, учитывая, что BDNF может модулировать активность NMDA-рецепторов, возможно предположить, что истощение BDNF может способствовать гипофункции NMDA-рецептора и, в свою очередь, когнитивному дефициту [90]. Таким образом, увеличение окислительного стресса и снижение GSH могут участвовать в широком ряде механизмов, лежащих в основе когнитивных нарушений при шизофрении, которые в настоящее время активно изучаются.

Заключение

Как видно из анализа литературы, у больных шизофренией наблюдается нарушение когнитив-

ных процессов, что подтверждается психологическими, нейрофизиологическими и морфологическими исследованиями. Полученные данные демонстрируют, что еще до начала психоза у больных шизофренией может иметь место определенный паттерн нейрокогнитивных нарушений, усугубляющийся в первые несколько лет после дебюта заболевания. По-видимому, именно прогрессирующие структурные нарушения определенных зон мозга являются одной из причин психических отклонений.

Нейрокогнитивный дефицит может иметь последствия в виде множественных нарушений; лечение этой группы симптомов, следовательно, представляется перспективным в отношении долгосрочного прогноза и снижения социального бремени заболевания.

Традиционные антипсихотические средства не обнаружили благоприятного влияния на когнитивную функцию при шизофрении. Более того, их склонность к развитию экстрапирамидных побочных явлений и назначение в связи с этим холинергических препаратов могут еще более ухудшить когнитивную функцию. В отношении атипичных антипсихотических средств получены разнородные данные, демонстрирующие как преимущество, так и его отсутствие по сравнению с антипсихотиками первого поколения.

На основании анализа данных литературы можно сделать предположение о том, что оксидативный уровень может использоваться как маркер исхода заболевания у конкретного пациента. Его правильная оценка — это важный шаг к персонализированной терапии, основанной на биомаркерах данного заболевания.

Литература /References

1. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Любов Е.Б., Магомедова М.В., Белокурова Е.А., Дороднова А.С., Мовина Л.Г. Клинико-социальная, нейрокогнитивная и фармакоэкономическая оценка терапии сероквелом больных с первым психотическим эпизодом (второй этап исследования). Социальная и клиническая психиатрия. 2004;14(4):44–51.
Gurovich IYa, Shmukler AB, Lyubov EB, Magomedova MV, Belokurova EA, Dorodnova AS, Movina LG. Clinical-social, neurocognitive and pharmacoeconomic evaluation of seroquel therapy in patients with a first psychotic episode (second phase of the study). Social'naya i klinicheskaya psichiatriya. 2004;14(4):44–51. (In Russ.).
2. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Саркисян Г.Р., Дороднова А.С., Калашикова И.И., Мовина Л.Г. Комплексная оценка фармакотерапии больных с первым психотическим эпизодом: применение сертиндола. Социальная и клиническая психиатрия. 2010;20(1): 25–32.
3. Зайцева Ю.С., Корсакова Н.К. Динамика нейрокогнитивного дефицита у пациентов с различной степенью прогрессивности шизофрении при первых приступах и в течение 5-летнего катамнеза. Социальная и клиническая психиатрия. 2008;18(2):15–25.
Zaitseva YuS, Korsakova NK. Dynamics of neurocognitive deficit in patients with varying degrees of progression of schizophrenia during the first attacks and during a 5-year follow-up. Social'naya i klinicheskaya psichiatriya. 2008;18(2):15–25. (In Russ.).
4. Иванов М.В., Янушко М.Г. Фармакотерапевтический подход к коррекции когнитивных нарушений при шизофрении (методиче-

- ские рекомендации для врачей). СПб.: НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 2011.
- Ivanov M.V., Yanushko M.G. *Farmakoterapevticheskij podhod k korrekcii kognitivnyh narushenij pri shizofrenii (metodicheskie rekomendacii dlya vrachej)*. SPb.: NIPNI im. V.M. Bekhtereva, 2011. (In Russ.).
5. Казаковцев Б.А., Творогова Н.А., Николаева Т.А., Демчева Н.К. Распространенность психических расстройств в населении Российской Федерации в 2011 году (аналитический обзор)– М.: ФГБУ «ФМИЦПН» Минздрава России, 2014: 43.
Kazakovtsev B.A., Tvorogova N.A., Nikolaeva T.A., Demcheva N.K. *Rasprostranennost' psichicheskikh rasstrojstv v naselenii Rossijskoj Federacii v 2011 godu (analiticheskij obzor)*– М.: FGBU «FMICPN» Minzdrava Rossii, 2014. (In Russ.).
 6. Магомедова М.В. Соотношение социального функционирования и нейрокогнитивного дефицита у больных шизофренией и шизоаффективным расстройством на раннем и отдаленном этапе болезни: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.18. М. 2003: 42.
Magomedova M.V. *Sootnoshenie social'nogo funkcionirovaniya i nejrokognitivnogo deficita u bol'nyh shizofreniej i shizoafektivnym rasstrojstvom na rannem i otдалennom etape bolezni: dis. ... kand. med. nauk: 14.00.18. М. 2003. (In Russ.).*
 7. Мовина Л.Г. Психосоциальная терапия больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра с первыми психотическими эпизодами: Автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук, 2005.
Movina L.G. *Psihosocial'naya terapiya bol'nyh shizofreniej i rasstrojstvami shizofrenicheskogo spektra s pervymi psichoticheskimi epizodami: Avtoref. dis. na soisk. uchen. step. kand. med. nauk, 2005. (In Russ.).*
 8. Мосолов С.Н. Современная антипсихотическая фармакотерапия шизофрении. Русский медицинский журнал. 2004;12(10):646-652.
Mosolov S.N. *Modern antipsychotic pharmacotherapy of schizophrenia. Russkij medicinskij zhurnal. 2004;12(10):646-652. (In Russ.).*
 9. Мосолов С.Н., Кабанов С.О., Каримулаев И.А., Рывкин П.В. Редукция когнитивных нарушений у больных с первым эпизодом шизофрении и хроническим течением болезни при лечении кветиапином. Психиатрия и психофармакотерапия. 2005;1:6-11.
Mosolov S.N., Kabanov S.O., Karimulaev I.A., Ryvkin P.V. *Reduction of cognitive impairment in patients with the first episode of schizophrenia and chronic course of the disease in the treatment of quetiapine. Psihiatriya i psichofarmakoterapiya. 2005;1:6-11. (In Russ.).*
 10. Мосолов С.Н., Калинин В.В., Еремин А.В. Сравнительная эффективность и переносимость нового поколения антипсихотических средств при лечении обострений шизофрении (мета-анализ оригинальных исследований оланзапина, рисперидона, кветиапина, клозапина и галоперидола). Новые достижения в терапии психических заболеваний. М., 2002.
Mosolov S.N., Kalinin V.V., Eremin A.V. *Sravnitel'naya effektivnost' i perenosimost' novogo pokoleniya antipsichoticheskikh sredstv pri lechenii obostrenij shizofrenii (meta-analiz original'nyh issledovanij olanzapina, risperidona, kvetiapina, klozapina i galoperidola). Novye dostizheniya v terapii psichicheskikh zabolevanij. М., 2002. (In Russ.).*
 11. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Капилетти С.Г. Антипсихотическая фармакотерапия шизофрении: от научных данных к клиническим рекомендациям. Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина — клинической практике. М., 2012.
Mosolov S.N., Tsukarzi E.E., Kapiletti S.G. *Antipsichoticheskaya farmakoterapiya shizofrenii: ot nauchnyh dannyh k klinicheskim rekomendaciyam. Biologicheskie metody terapii psichicheskikh rasstrojstv. Dokazatel'naya medicina — klinicheskoy praktike. М., 2012. (In Russ.).*
 12. Панина А.Н. Закономерности изменений показателей нейрокогнитивных функций при параноидной шизофрении при терапии дисс ... канд. мед. наук. 2007.
Panina A.N. *Zakonomernosti izmenenij pokazatelej nejrokognitivnyh funkcij pri paranoidnoj shizofrenii pri terapii diss ... kand. med. nauk. 2007. (In Russ.).*
 13. Семенова Н.В., Вукс А.Я., Чернов П.Д., Лысенко И.С. Заболеваемость психическими расстройствами населения Северо-Западного федерального округа: Статистические материалы и анализ. СПб: 2018.
Semenova N.V., Vuks A.Ya., Chernov P.D., Lysenko I.S. *Zabolevaemost' psichicheskimi rasstrojstvami naseleniya Severo-Zapadnogo federal'nogo okruga: Statisticheskie materialy i analiz. SPb: 2018. (In Russ.).*
 14. Софронов А.Г., Спикина А.А., Савельев А.П. Нейрокогнитивный дефицит и Социальное функционирование при шизофрении: комплексная Оценка и возможная коррекция. Социальная и клиническая психиатрия. 2012;22(1):33-37.
Sofronov A.G., Spikina A.A., Savelyev A.P. *Neurocognitive deficits and social functioning in schizophrenia: a comprehensive assessment and possible correction. Social'naya i klinicheskaya psichiatriya. 2012;22(1):33-37. (In Russ.).*
 15. Янушко М.Г. Антипсихотическая терапия шизофрении: клинические и когнитивные аспекты: дисс ... канд. мед. наук. СПб: 2008.
Yanushko M.G. *Antipsichoticheskaya terapiya shizofrenii: klinicheskie i kognitivnye aspekty: diss ... kand. med. nauk. SPb: 2008. (In Russ.).*
 16. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed).* 2013.

17. Andersen R., Fagerlund B., Rasmussen H., Ebdrup B.H., Aggernaes B., Gade A., Oranje B., Glenthøj B. The influence of impaired processing speed on cognition in first-episode antipsychotic naive schizophrenic patients. *European Psychiatry*. 2013;28:332–339.
https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2012.06.003
18. Andreasen N.C., Nopoulos P., O'Leary D.S., Miller DD, Wassink T, Flaum M. Defining the phenotype of schizophrenia: cognitive dysmetria and its neural mechanisms. *Biol. Psychiatr.* 1999;46(7):908–920.
doi: 10.1016/S0006-3223(99)00152-3
19. Appels M.C.M., Sitskoorn M.M., Westers P., Lems E., Kahn R.S. Cognitive dysfunctions in parents of schizophrenic patients parallel the deficits found in patients. *Schizophrenia Research*. 2003;63(3): 285–293.
https://doi.org/10.1016/S0920-9964(02)00342-0
20. Barnes T.R., Drake R., Paton C., Cooper S.J., Deakin B., Ferrier I.N. et. al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: Updated recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2020;34(1):3–78.
doi: 10.1177/0269881119889296.
21. Bechi M., Spangaro M., Agostoni G., Bosinelli F., Buonocore M., Bianchi L. et. al. Intellectual and cognitive profiles in patients affected by schizophrenia. *J Neuropsychol*. 2018;13(3):589–602.
doi: 10.1111/jnp.12161
22. Beeraka N.M., Avila-Rodriguez M.F., Aliev G. Recent Reports on Redox Stress-Induced Mitochondrial DNA Variations, Neuroglial Interactions, and NMDA Receptor System in Pathophysiology of Schizophrenia. *Mol Neurobiol*. 2022.
doi: 10.1007/s12035-021-02703-4
23. Bell M.D., Mishara A.L. Does negative symptom change relate to neurocognitive change in schizophrenia? Implications for targeted treatments. *Schizophr. Res*. 2006;81(1):17–27.
doi: 10.1016/j.schres.2005.09.016
24. Berman, K. F., Weinberger, D. R., Shelton, R. C. & Zec, R. F. A relationship between anatomical and physiological brain pathology in schizophrenia: lateral cerebral ventricular size predicts cortical blood flow. *American Journal of Psychiatry*. *Am J Psychiatry*. 1987;144(10):1277–82.
doi: 10.1176/ajp.144.10.1277
25. Beyene G.M., Legas G., Azale T., Abera M., Asnakew S. The magnitude of disability in patients with schizophrenia in North West Ethiopia: A multicenter hospital-based cross-sectional study. *Heliyon*. 2021;7(5):e07053.
doi: 10.1016/j.heliyon.2021.e07053
26. Blanchard J.J., Neale J.M. The neuropsychological signature of schizophrenia: generalized or differential deficit? *Am J Psychiatr*. 1994;151(1): 40–48.
27. Bosia M., Buonocore M., Bechi M., Spangaro M., Pignoni A., Croci M. et. al. Cognitive remediation and functional improvement in schizophrenia: is it a matter of size? *Eur Psychiatry*. 2017;40:26–32.
doi: 10.1016/j.eurpsy.2016.06.007
28. Braw Y., Bloch Y., Mendelovich S., Ratzoni G., Gal G., Harari H., Tripto A., Levkovitz Y. Cognition in young schizophrenia outpatients: comparison of first-episode with multiepisode patients. *Schizophr Bull*. 2008;34(3):544–54.
doi: 10.1093/schbul/sbm115
29. Carrión R.E., Walder D.J., Auther A.M., McLaughlin D., Zyla H.O., Adelsheim S. et. al. McFarlane W.R., Cornblatt B.A. From the psychosis prodrome to the first-episode of psychosis: No evidence of a cognitive decline. *J Psychiatr Res*. 2018;96:231–238.
doi:10.1016/j.jpsychires.2017.10.014
30. Cecerska-Heryć E., Polikowska A., Serwin N., Roszak M., Grygorcewicz B., Heryć R., Michalczyk A., Dołęgowska B. Importance of oxidative stress in the pathogenesis, diagnosis, and monitoring of patients with neuropsychiatric disorders, a review. *Neurochem Int*. 2022;153:105269.
doi: 10.1016/j.neuint.2021.105269
31. Censits D.M., Ragland J.D., Gur R.C. Neuropsychological evidence supporting a neurodevelopmental model of schizophrenia. *Schizophr Res*. 1997;24(3):289–298.
doi: 10.1016/S0920-9964(96)00091-6
32. Cornblatt B.A., Carrión R.E., Auther A., McLaughlin D., Olse, R.H., John M., Correll C.U. Psychosis prevention: a modified clinical high risk perspective from the recognition and prevention (RAP) program. *Am J Psychiatry*. 2015;172(10):986–94.
doi: 10.1176/appi.ajp.2015.13121686
33. Cummings J.L. Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol*. 1993;50(8):873–80.
doi: 10.1001/archneur.1993.00540080076020
34. Davidson M., Galderisi S., Weiser M., Werbeloff N., Fleischhacker W.W., Keefe R.S. et. al. Cognitive effects of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: a randomized, open-label clinical trial (EUFEST). *Am J Psychiatry*. 2009;166(6):675–82.
doi: 10.1176/appi.ajp.2008.08060806.
35. Désaméricq G., Schurhoff F., Meary A., Szöke A., Macquin-Mavier I., Bachoud-Lévi A.C., Maison P. Long-term neurocognitive effects of antipsychotics in schizophrenia: a network meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70(2):127–34.
doi: 10.1007/s00228-013-1600-y
36. Dickinson D., Ramsey M. E., Gold J. M. Overlooking the obvious: A meta-analytic comparison of digit symbol coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(5):532–42.
doi: 10.1001/archpsyc.64.5.532
37. Durgam S., Cutler A.J., Lu K., Migliore R., Ruth A., Laszlovszky I., Németh G., Meltzer H.Y. Cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia: a fixed-dose, phase 3, randomized, double-blind, pla-

- cebo- and active-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2015;76(12):e1574-82.
doi: 10.4088/JCP.15m09997.
38. Fleischhacker W., Galderisi S., Laszlovszky I., Szatmári B., Barabássy Á., Acsai K. et. al. The efficacy of cariprazine in negative symptoms of schizophrenia: Post hoc analyses of PANSS individual items and PANSS-derived factors. *Eur Psychiatry*. 2019;58:1-9.
doi: 10.1016/j.eurpsy.2019.01.015
 39. Fraguas D., Díaz-Caneja C.M., RodríguezQuiroga A., Arango C. Oxidative Stress and Inflammation in Early Onset First Episode Psychosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2017;20(6): 435-444.
doi: 10.1093/ijnp/pyx015
 40. Fusar-Poli P., Deste G., Smieskova R., Barlati S., Yung A.R., Howes O. et. al. Cognitive functioning in prodromal psychosis: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;69(6):562-71.
doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.1592
 41. Gaebel W., Zielasek J., Cleveland H.R. Psychotic Disorders in ICD-11. *Asian J Psychiatr*. 2013;6(3):263-5.
doi: 10.1016/j.ajp.2013.04.002
 42. Gallhofer B., Jaanson P., Mittoux A., Tanghøj P., Lis S., Krieger S. Course of recovery of cognitive impairment in patients with schizophrenia: a randomised double-blind study comparing sertindole and haloperidol. *Pharmacopsychiatry*. 2007;40(6):275-86.
doi: 10.1055/s-2007-990291.
 43. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. (2018). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1789-1858.
doi: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7
 44. Gold S., Arndt S., Nopoulos P., O'Leary D.S., Andreasen N.C. Longitudinal study of cognitive function in first-episode and recent-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1999;156(9):1342-8.
doi: 10.1176/ajp.156.9.1342
 45. Gonzalez-Liencreas C., Tas C., Brown E.C., Erdin S., Onur E., Cubukcoglu Z. et. al. Oxidative stress in schizophrenia: a case-control study on the effects on social cognition and neurocognition. *BMC Psychiatry*. 2014;14:268.
doi: 10.1186/s12888-014-0268-x.
 46. Green M.F., Harvey P.D. Cognition in schizophrenia: Past, present, and future. *Schizophr Res Cogn*. 2014;1(1):e1-e9.
doi: 10.1016/j.scog.2014.02.001
 47. Gu F., Chauhan V., Chauhan A. Glutathione redox imbalance in brain disorders. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2015;18(1):89-95.
doi: 10.1097/MCO.0000000000000134.
 48. Hartman M., Steketee M.C., Silva S., Lanning K., McCann H. Working memory and schizophrenia: evidence for slowed encoding. *Schizophr Res*. 2003;59(2-3):99-113.
doi: 10.1016/s0920-9964(01)00366-8
 49. Harvey P.D., Keefe R.S. Studies of cognitive change in patients with schizophrenia following novel antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry*. 2001;158(2):176-84.
doi: 10.1176/appi.ajp.158.2.176
 50. Harvey P.D., Siu C.O., Hsu J., Cucchiaro J., Maruff P., Loebel A. Effect of lurasidone on neurocognitive performance in patients with schizophrenia: a short-term placebo- and active-controlled study followed by a 6-month double-blind extension. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013;23(11):1373-82.
doi: 10.1016/j.euroneuro.2013.08.003
 51. Harvey P.D., Siu C.O., Loebel A.D. Insight and Treatment Outcomes in Schizophrenia: Post-hoc Analysis of a Long-term, Double-blind Study Comparing Lurasidone and Quetiapine XR. *Innov Clin Neurosci*. 2017;14(11-12):23-29.
 52. Harvey P.D., Parrella M., White L., Mohs R.C., Davidson M., Davis K.L. Convergence of cognitive and adaptive decline in late-life schizophrenia. *Schizophr Res*. 1999;35(1):77-84.
doi: 10.1016/s0920-9964(98)00109-1
 53. Harvey P.D., Green M.F., Keefe R.S., Velligan D.I. Cognitive functioning in schizophrenia: a consensus statement on its role in the definition and evaluation of effective treatments for the illness. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(3):361-72.
 54. Heaton R.K., Velin R.A., McCutchan J.A., Gulevich S.J., Atkinson J.H., Wallace M.R. et. al. Neuropsychological impairment in human immunodeficiency virus-infection: implications for employment. HNRC Group. HIV Neurobehavioral Research Center. *Psychosom Med*. 1994;56(1):8-17.
doi: 10.1097/00006842-199401000-00001
 55. Jahshan C., Heaton R.K., Golshan S., Cadenhead K.S. Course of neurocognitive deficits in the prodrome and first episode of schizophrenia. *Neuropsychology*. 2010;24(1):109-120.
doi: 10.1037/a0016791
 56. Juckel G., de Bartolomeis A., Gorwood P., Mosolov S., Pani L., Rossi A., Sanjuan J. Towards a framework for treatment effectiveness in schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014;10:1867-78.
doi: 10.2147/NDT.S61672
 57. Keefe R.S., Poe M., Walker T.M., Kang J.W., Harvey P.D. The Schizophrenia Cognition Rating Scale: an interview-based assessment and its relationship to cognition, real-world functioning, and functional capacity. *Am J Psychiatry*. 2006;163(3):426-32.
doi: 10.1176/appi.ajp.163.3.426
 58. Kim G.H., Kim J.E., Rhie S.J., Yoon S. The Role of Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases. *Exp Neurobiol*. 2015;24(4):325-40.
doi: 10.5607/en.2015.24.4.325
 59. Kim S.J., Jung D.U., Moon J.J., Jeon D.W., Seo Y.S., Jung S.S., Lee Y.C., Kim J.E., Kim Y.S. Relationship between disability self-awareness and cognitive and

- daily living function in schizophrenia. *Schizophr Res Cogn.* 2020;23:100192. doi: 10.1016/j.scog.2020.100192
60. Kitabatake Y., Hikida T., Watanabe D., Pastan I., Nakanishi S. Impairment of reward-related learning by cholinergic cell ablation in the striatum. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100(13):7965-70. doi: 10.1073/pnas.1032899100
 61. Kraepelin, E. *Dementia Praecox and Paraphrenia.* Robert E. Krieger Publishing Co., LoCo, Huntington, New York. 1971.
 62. Kucharska-Pietura K., Tylec A., Czernikiewicz A., Mortimer A. Attentional and emotional functioning in schizophrenia patients treated with conventional and atypical antipsychotic drugs. *Med Sci Monit.* 2012;18(1):CR44-49. doi: 10.12659/msm.882202
 63. Laszlovszky I., Barabácssy Á., Németh G. Cariprazine, A Broad-Spectrum Antipsychotic for the Treatment of Schizophrenia: Pharmacology, Efficacy, and Safety. *Adv Ther.* 2021;38(7):3652-3673. doi: 10.1007/s12325-021-01797-5
 64. Lavoie S., Murray M.M., Deppen P., Knyazeva M.G., Berk M., Boulat O. et. al. Glutathione precursor, N-acetyl-cysteine, improves mismatch negativity in schizophrenia patients. *Neuropsychopharmacology.* 2008;33(9):2187-99. doi: 10.1038/sj.npp.1301624
 65. Lee M.A., Jayathilake K., Meltzer H.Y. A comparison of the effect of clozapine with typical neuroleptics on cognitive function in neuroleptic-responsive schizophrenia. *Schizophr Res.* 1999;37(1):1-11. doi: 10.1016/s0920-9964(98)00145-5
 66. Leeson V.C., Barnes T.R., Harrison M., Matheson E., Harrison I., Mutsatsa S.H., Ron M.A., Joyce E.M. The relationship between IQ, memory, executive function, and processing speed in recent-onset psychosis: 1-year stability and clinical outcome. *Schizophr Bull.* 2010;36(2):400-9. doi: 10.1093/schbul/sbn100
 67. Maas D.A., Vallès A., Martens G.J.M. Oxidative stress, prefrontal cortex hypomyelination and cognitive symptoms in schizophrenia. *Transl Psychiatry.* 2017;7(7):e1171. doi: 10.1038/tp.2017.10
 68. Martinez-Cengotitabengoa M., Mac-Dowell K.S., Leza J.C., Mico J.A., Fernandez M., Echevarria E. et. al. Cognitive impairment is related to oxidative stress and chemokine levels in first psychotic episodes. *Schizophr Res.* 2012;137(1-3):66-72. doi: 10.1016/j.schres.2012.03.004
 69. Maslenikov N., Tsukarzi E., Mosolov S. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) for the treatment of depression in schizophrenia patients. *Ann Gen Psych.* 2008;7(1): 312.
 70. Matsuzawa D., Obata T., Shirayama Y., Nonaka H., Kanazawa Y., Yoshitome E. et. al. Negative correlation between brain glutathione level and negative symptoms in schizophrenia: a 3T 1H-MRS study. *PLoS One.* 2008;3(4):e1944. doi: 10.1371/journal.pone.0001944
 71. Meltzer H.Y., Share D.B., Jayathilake K., Salomon R.M., Lee M.A. Lurasidone Improves Psychopathology and Cognition in Treatment-Resistant Schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol.* 2020;40(3):240-249. doi: 10.1097/JCP.0000000000001205
 72. Miller B.J., Pikalov A., Siu C.O., Tocco M., Tsai J., Harvey P.D., Newcomer J.W., Loebel A. Insight and Treatment Outcomes in Schizophrenia: Post-hoc Analysis of a Long-term, Double-blind Study Comparing Lurasidone and Quetiapine XR. *Compr Psychiatry.* 2020;102:152195. doi: 10.1016/j.comppsy.2020.152195
 73. Neill J.C., Grayson B., Kiss B., Gyertyán I., Ferguson P., Adham N. Effects of cariprazine, a novel antipsychotic, on cognitive deficit and negative symptoms in a rodent model of schizophrenia symptomatology. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2016;26(1):3-14. doi: 10.1016/j.euroneuro.2015.11.016
 74. Newton D.F., Naiberg M.R., Goldstein B.I. Oxidative stress and cognition amongst adults without dementia or stroke: implications for mechanistic and therapeutic research in psychiatric disorders. *Psychiatry Res.* 2015;227(2-3):127-34. doi: 10.1016/j.psychres.2015.03.038
 75. Nuechterlein K.H., Barch D.M., Gold J.M., Goldberg T.E., Green M.F., Heaton R.K. Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2004;72(1):29-39. doi: 10.1016/j.schres.2004.09.007
 76. Nuyen J., Sitskoorn M.M., Cahn W., Kahn R.S. Verbal memory in first-episode schizophrenia: heterogeneity in performance? *J Int Neuropsychol Soc.* 2005;11(2):152-62. doi: 10.1017/s1355617705050162
 77. Ogino S., Miyamoto S., Tenjin T., Kitajima R., Ojima K., Miyake N. et. al. Effects of discontinuation of long-term biperiden use on cognitive function and quality of life in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2011;35(1):78-83. doi: 10.1016/j.pnpbp.2010.08.030
 78. Ojeda N., Sánchez P., Peña J., Elizagárate E., Yoller A.B., Gutiérrez-Fraile M., Ezcurra J., Napal O. An explanatory model of quality of life in schizophrenia: the role of processing speed and negative symptoms. *Actas Esp Psiquiatr.* 2012;40(1):10-8.
 79. Ojeda N., Sánchez P., Peña J., Elizagárate E., Yoller A.B., Larumbe J., Gutiérrez M., Casais L., Ezcurra J. Verbal fluency in schizophrenia: does cognitive performance reflect the same underlying mechanisms in patients and healthy controls? *J Nerv Ment Dis.* 2010;198(4):286-91. doi: 10.1097/NMD.0b013e3181d61748
 80. Manna P., Jain S.K. Obesity, Oxidative Stress, Adipose Tissue Dysfunction, and the Associated Health

- Risks: Causes and Therapeutic Strategies. *Metab Syndr Relat Disord.* 2015;13(10):423-44.
doi: 10.1089/met.2015.0095
81. Prouteau A., Verdoux H., Briand C., Lesage A., Lalonde P., Nicole L., Reinhartz D., Stip E. Cognitive predictors of psychosocial functioning outcome in schizophrenia: a follow-up study of subjects participating in a rehabilitation program. *Schizophr Res.* 2005;77(2-3):343-53.
doi: 10.1016/j.schres.2005.03.001
 82. Pukrop R., Ruhrmann S., Schultze-Lutter F., Bechdolf A., Brockhaus-Dumke A., Klosterkötter J. Neurocognitive indicators for a conversion to psychosis: comparison of patients in a potentially initial prodromal state who did or did not convert to a psychosis. *Schizophr Res.* 2007;92(1-3):116-25.
doi: 10.1016/j.schres.2007.01.020
 83. Rodríguez-Sánchez J.M., Crespo-Facorro B., González-Blanch C., Perez-Iglesias R., Vázquez-Barquero J.L.; PAFIP Group Study. Cognitive dysfunction in first-episode psychosis: the processing speed hypothesis. *Br J Psychiatry Suppl.* 2007;51:107-10.
doi: 10.1192/bjp.191.51.s107
 84. Ruiz J.C., Soler M.J., Fuentes I., Tomás P. Intellectual functioning and memory deficits in schizophrenia. *Compr Psychiatry.* 2007;48(3):276-82.
doi: 10.1016/j.comppsy.2006.11.002
 85. Samuni Y., Goldstein S., Dean O.M., Berk M. The chemistry and biological activities of N-acetylcysteine. *Biochim Biophys Acta.* 2013;1830(8):4117-29.
doi: 10.1016/j.bbagen.2013.04.016
 86. Sánchez P., Ojeda N., Peña J., Elizagárate E., Yoller A.B., Gutiérrez M., Ezcurra J. Predictors of longitudinal changes in schizophrenia: the role of processing speed. *J Clin Psychiatry.* 2009;70(6):888-96.
doi: 10.4088/JCP.08m04294
 87. Seidman L.J., Shapiro D.I., Stone W.S., Woodberry K.A., Ronzio A., Cornblatt B.A. et. al. Association of Neurocognition With Transition to Psychosis: Baseline Functioning in the Second Phase of the North American Prodrome Longitudinal Study. *JAMA Psychiatry.* 2016;73(12):1239-1248.
doi: 10.1001/jamapsychiatry.2016.2479
 88. Şimşek Ş., Gençoğlu S., Yüksel T., Kaplan İ., Alaca R., Aktaş H. Oxidative Stress and DNA Damage in Untreated First-Episode Psychosis in Adolescents. *Neuropsychobiology.* 2016;73(2):92-7.
doi: 10.1159/000444488
 89. Slack S.E., Pezet S., McMahon S.B., Thompson S.W.N., Malcangio M. Brain-derived neurotrophic factor induces NMDA receptor subunit one phosphorylation via ERK and PKC in the rat spinal cord. *Eur J Neurosci* 2004;20(7):1769-78.
doi: 10.1111/j.1460-9568.2004.03656.x
 90. Takeuchi H., Suzuki T., Remington G., Bies R.R., Abe T., Graff-Guerrero A. et. al. Effects of risperidone and olanzapine dose reduction on cognitive function in stable patients with schizophrenia: an open-label, randomized, controlled, pilot study. *Schizophr Bull.* 2013;39(5):993-8.
doi: 10.1093/schbul/sbt090
 91. Talarowska M., Gałeczki P., Maes M., Gardner A., Chamielec M., Orzechowska A., Bobińska K., Kowalczyk E. Malondialdehyde plasma concentration correlates with declarative and working memory in patients with recurrent depressive disorder. *Mol Biol Rep.* 2012;39(5):5359-66.
doi: 10.1007/s11033-011-1335-8
 92. Vaskinn A., Ueland T., Melle I., Agartz I., Andreassen O.A., Sundet K. Neurocognitive Decrements are Present in Intellectually Superior Schizophrenia. *Front Psychiatry.* 2014;5:45.
doi: 10.3389/fpsy.2014.00045
 93. Weinberger D. R., Kleinman, J. E. Observations on the brain in schizophrenia. *Psychiatry update: the American Psychiatric Association Annual Review.* 1986;5:147-149.
 94. Welham J., Isohanni M., Jones P., McGrath J. The antecedents of schizophrenia: a review of birth cohort studies. *Schizophr Bull.* 2009;35(3):603-23.
doi: 10.1093/schbul/sbn084
 95. Woodward N.D., Purdon S.E., Meltzer H.Y., Zald D.H. A meta-analysis of neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine, and risperidone in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2005;8(3):457-72.
doi: 10.1017/S146114570500516X
 96. Wykes T., Huddy V., Cellard C., McGurk S.R., Czojbor P. A meta-analysis of cognitive remediation for schizophrenia: methodology and effect sizes. *Am J Psychiatry.* 2011;168(5):472-85.
doi: 10.1176/appi.ajp.2010.10060855
 97. Yasui-Furukori N. Update on the development of lurasidone as a treatment for patients with acute schizophrenia. *Drug Des Devel Ther.* 2012;6:107-15.
doi: 10.2147/DDDT.S11180
 98. Zavodnick A.D., Ali R. N-acetylcysteine and metabotropic glutamate receptors: implications for the treatment of schizophrenia: a literature review. *Psychiatr Q* 2014;85(2):177-85.
doi: 10.1007/s11126-013-9281-3
 99. Zhang X.Y., Chen D.C., Tan Y.L., Tan S.P., Wang Z.R., Yang F.D. et. al. The interplay between BDNF and oxidative stress in chronic schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology.* 2015;51:201-8.
doi: 10.1016/j.psyneuen.2014.09.029
 100. Zhang X.Y., Yao J.K. Oxidative stress and therapeutic implications in psychiatric disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2013;46:197-9.
doi: 10.1016/j.pnpbp.2013.03.003. Epub 2013 Mar 21.
 101. Zhang T., Li H., Stone W.S., Woodberry K.A., Seidman L.J., Tang Y. et. al. Neuropsychological Impairment in Prodromal, First-Episode, and Chronic Psychosis: Assessing RBANS Performance. *PLoS One.* 2015;10(5):e0125784.
doi: 10.1371/journal.pone.0125784

Сведения об авторах

Жиляева Татьяна Владимировна — доктор медицинских наук, доцент, доцент кафедры психиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д.10/1; ведущий научный сотрудник отделения трансляционной психиатрии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 192019, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3; bizet@inbox.ru

Пятойкина Анна Сергеевна — врач-психиатр медико-реабилитационного отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Клиническая психиатрическая больница №1 г. Нижнего Новгорода», 603155, Россия, г. Нижний Новгород, ул. Ульянова, д. 41, лит.3;

Мазо Галина Элевна — доктор медицинских наук, заместитель директора по инновационному научному развитию, руководитель института трансляционной психиатрии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 192019, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д.3; galina-mazo@yandex.ru

Поступила 14.03.2022

Received 14.03.2022

Принята в печать 01.06.2022

Accepted 01.06.2022

Дата публикации 30.09.2022

Date of publication 30.09.2022

Обозрение психиатрии и медицинской психологии
им. В.М. Бехтерева, 2022, Т. 56, № 3, с. 80-88,
<http://doi.org/10.31363/2313-7053-2022-56-3-80-88>

V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology,
2022, T. 56, no 3, pp. 80-88,
<http://doi.org/10.31363/2313-7053-2022-56-3-80-88>

Продольное исследование головного мозга у здоровых добровольцев в условиях стресса, вызванного пандемией новой коронавирусной инфекции COVID-19

Оригинальная статья

Сафонова Н.Ю.¹, Ананьева Н.И.^{1,2}, Лукина Л.В.¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева,
г. Санкт-Петербург, Россия

²Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Актуальность: Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 — процесс мирового масштаба, который крайне отрицательно сказывается на психологическом состоянии людей, что повышает уровень тревожности, дистресса и других реактивных состояний. Активно проводится изучение влияния инфекции SARS-CoV-2 на нервную систему и психику человека. Целью данного исследования являлось сравнение нейровизуализационных данных у здоровых лиц на фоне пандемии COVID-19 в течение 6 месяцев наблюдения. Материалы и методы: Исходной моделью для сравнения морфометрических показателей послужил «Банк нормы центральной нервной системы», включающий данные МРТ головного мозга 131 условно-здорового добровольца в возрасте от 20 до 70 лет (из них 72 женщины и 59 мужчин), собранные до начала пандемии COVID-19 и данные повторного исследования головного мозга через полгода. Результаты: Полученные нами данные воксельбазированной морфометрии не совпадают данными по морфометрии при ПТСР и тревожном расстройстве. Вероятно, это отражает более распространенный характер изменений в головном мозге, связанным с COVID-19 и обусловленный длительностью пандемии, изменениями, произошедшими в образе жизни и мышлении людей, состоянием неопределенности. Таким образом, данные морфометрии показывают нейропластичность головного мозга взрослых здоровых добровольцев. Данные изменения подчеркивают необходимость снижения уровня стресса у здоровых на фоне пандемии, что возможно реализовывать через предоставление убедительной и достоверной информации о данном заболевании. Выводы: Актуальным было бы дополнительно создание возможностей психопрофилактики, снятия уровня стресса, что безусловно увеличивает нагрузку на психотерапевтическую службу в условиях пандемии.

Ключевые слова: COVID-19, головной мозг, магнитно-резонансная томография, сегментация, воксель-базированная морфометрия, возрастная норма, тревожность, пандемия

Информация об авторах

Сафонова Наталья Юрьевна- e-mail: astarta10@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5847-4936>

Ананьева Наталия Исаевна- e-mail: ananieva_n@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7087-0437>

Лукина Лариса Викторовна- e-mail: larisalu@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8500-7268>

Как цитировать: Сафонова Н.Ю., Ананьева Н.И., Лукина Л.В. Продольное исследование головного мозга у здоровых добровольцев в условиях стресса, вызванного пандемией новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2022; 56:3:80-88. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2022-56-3-80-88>

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

A longitudinal study of the brain in healthy volunteers under stress caused by the pandemic of the new coronavirus infection COVID-19

Research article

Safonova N.Yu.¹, Ananyeva N.I.^{1,2}, Lukina L.V.¹

¹V.M. Bekhterev National Medical Research Center for psychiatry and neurology, St. Petersburg, Russia

²Saint-Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

Summary. Relevance: The COVID-19 pandemic is a global process that has an extremely negative impact on the psychological state of people, which increases the level of anxiety, distress, and other reactive states. The impact of SARS-CoV-2 infection on the human nervous system and psyche is being actively studied. This

Автор, ответственный за переписку: Сафонова Наталья Юрьевна — e-mail: astarta10@yandex.ru

Corresponding author: Natalia Yu. Safonova — e-mail: astarta10@yandex.ru

study aimed to compare neuroimaging data in healthy individuals during the COVID-19 pandemic during 6 months of follow-up. Materials and methods: The initial model for comparing morphometric parameters was the «Central Nervous System Norm Bank», which includes MRI data of the brain of 131 healthy volunteers aged 20 to 70 years (including 72 women and 59 men), collected before the start of the pandemic COVID-19 and brain re-examination data six months later. Results: The voxel-based morphometry data we obtained do not match the morphometry data for PTSD and anxiety disorder. This probably reflects the more widespread nature of changes in the brain associated with COVID-19 and caused by the duration of the pandemic, changes in people's lifestyle and thinking, and a state of uncertainty. Thus, the morphometric data show the neuroplasticity of the brain of adult healthy volunteers. These changes underline the need to reduce stress levels in healthy people during the pandemic, which can be implemented through the provision of convincing and reliable information about this disease. Conclusions: It would be additionally relevant to create opportunities for psycho prophylaxis, stress relief, which certainly increases the load on the psychotherapeutic service in a pandemic.

Keywords: COVID-19, brain, magnetic resonance imaging, segmentation, voxel-based morphometry, age norm, anxiety, pandemic

Information about the authors:

Natalia Yu. Safonova e-mail: astarta10@yandex.ru <https://orcid.org/0000-0001-5847-4936>

Natalia I. Ananyeva- e-mail: ananieva_n@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7087-0437>

Larisa V. Lukina — larisalu@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8500-7268>

To cite this article: Safonova NY, Ananyeva NI, Lukina LV

The authors declare no conflicts of interest.

В настоящее время активно проводятся исследования, посвященные влиянию непростой эпидемиологической обстановки на психическое состояние людей. Такие исследования проводятся в разных странах, являются чрезвычайно актуальными и социально значимыми. Пандемия COVID-19, как и все прочие негативные процессы глобального масштаба, отрицательно сказывается на психологическом состоянии людей и провоцирует повышение тревожности, дистресса и других реактивных состояний. Это ставит перед специалистами в области психического здоровья новые задачи по психопрофилактике и кризисному консультированию. Внимание исследователей в настоящее время сосредоточено на изучении влияния инфекции SARS-CoV-2 на нервную систему и психику человека, в частности, изменений структур мозга у перенесших новую коронавирусную инфекцию и уровень стресса у здоровых на фоне пандемии.

По оценкам разных экспертов, в режиме самоизоляции и карантине находилось около 3,4 миллиарда человек, что составляет примерно 43% населения Земли. Самоизоляция, карантин, пандемия — это вынужденные меры, которые существенно ухудшают условия и привычный образ жизни людей. В сложившейся ситуации для человека естественны реакции утраты по модели, предложенной Э. Кюблер-Росс (отрицание, злость, торг, депрессия, принятие), так как в сложившейся мировой ситуации становятся недоступными прежний уровень жизни, свобода перемещений, иллюзия безопасности вокруг [4].

Введенные ограничения приводят к повышенному уровню дистресса и тревожности, о чем свидетельствуют многочисленные исследования. В мае 2020 г. были опубликованы данные 43 различных исследований по оценке психического здоровья на фоне пандемии новой коронавирусной COVID-19. В этом метаанализе

представлены результаты 2 исследований, в которых оценивались данные пациентов с подтвержденной инфекцией COVID-19, и 41 исследования, в котором оценивались косвенные эффекты пандемии (в частности 2 исследования посвящены пациентам с ранее существовавшими психическими расстройствами, 20 — особенностям медицинских работников и 19 — описывают изменения у широкого круга лиц). В 2 исследованиях, в которых участвовали пациенты с COVID-19, была обнаружена высокая частота симптомов посттравматического стрессового расстройства (96,2%) и значительно более высокий уровень депрессии ($p = 0,016$) [5].

В исследовании Карпенко О.А. и соавт. (2020) было собрано 352 ответа (от мужчин — 74, от женщин — 278; возраст (среднее $\pm$ SD) — 36.81 ± 11.36 года). Большинство респондентов ($n = 225$, 63.92%) не имели какого-либо личного опыта, связанного с коронавирусной инфекцией. В группе преобладали нормальные уровни тревоги и депрессии. Уровень тревоги/депрессии по шкале HADS выше нормального (> 7 баллов) был отмечен у 105 (29.83%) и 59 (16.76%) респондентов соответственно; средний (95% ДИ) уровень тревоги/депрессии по шкале HADS составил 6,23 [5.77, 6.68] / 4,65 [4.22, 5.08] (женщины) и 4.20 [3.32, 5.09] / 3.46 [2.63, 4.29] (мужчины) соответственно. Основными причинами дистресса были: 1) риск финансовых проблем в будущем ($n = 267$, 76.3%); 2) нарушение планов и привычной жизни ($n = 235$, 67.1% и $n = 240$, 68.6% соответственно); 3) здоровье пожилых или хронически больных родственников ($n = 205$, 58.6%); 4) нахождение в самоизоляции ($n = 186$, 53.1%). Авторами были сделаны следующие выводы. В популяции участников исследования уровень тревоги и депрессии во время пандемии COVID-19 не превысил нормальные значения, характерные для населения в условиях без пандемии. Проведенный анализ уровня

дистресса выявил существующие эмоциональные проблемы, была обнаружена связь между уровнем дистресса и потребностью, по мнению участника, в психологической поддержке [2].

Кроме психологических тестов и консультации психотерапевтов накоплены данные исследований МРТ головного мозга у здоровых лиц на фоне текущей пандемии. Одним из перспективных методов изучения головного мозга является МР воксель-базированная морфометрия, позволяющая количественно измерить объём различных структур головного мозга и провести сопоставления с клиническими данными. На наш взгляд, данная методика позволяет максимально подробно отслеживать изменения головного мозга.

Интересные данные получены при исследовании здоровых лиц на фоне пандемии и режима изоляции при проведении МРТ головного мозга до и после снятия режима самоизоляции. В исследовании израильских авторов было показано, что у здоровых лиц отмечено объемное увеличение двусторонней миндалины, скорлупы и передней височной коры. При этом, изменения в миндалине уменьшались с течением времени после снятия локдауна, что позволяет предположить, что интенсивный психотравматический опыт, пережитый в связи с пандемией, также влияет на структуры головного мозга. [9]

Таким образом, влияние вируса SARS-CoV-2 на нервную систему сложно компонентно и связано с непосредственным проникновением вируса в ЦНС, опосредованно через развитие воспалительных реакций, а также социальные ограничения, которые ведут к нарастанию тревожности и депрессивных состояний у здоровых лиц.

В связи с вышесказанным, целью настоящего продольного исследования явилось сравнение нейровизуализационных данных у здоровых добровольцев до и на фоне пандемии новой коронавирусной инфекции в течение 6 месяцев наблюдения.

Материалы и методы

Была применена продольная модель исследования головного мозга. Участникам исследования были просканированы одни и те же участники головного мозга в две временные точки (т.е. были получены данные до пандемии коронавирусной инфекции и в среднем через 6 месяцев на фоне пандемии). Перед проведением исследования было получено одобрение локального этического комитета, все участники исследования подписали информированное согласие. Исходной моделью для сравнения морфометрических показателей послужил «Банк нормы центральной нервной системы», включающий данные МРТ головного мозга 131 условно-здорового добровольца в возрасте от 20 до 70 лет (из них 72 женщины и 59 мужчин), собранные до начала пандемии COVID-19 [1]

Критериями включения в исследование служили:

- наличие качественных данных нейровизуализации в «Банке нормы центральной нервной системы», полученных до начала пандемии;

- отсутствие структурных изменений головного мозга какого-либо генеза на сканированных изображениях, сделанных при первой визуализации;

- исключение воздействия патологических факторов, которые могли бы вызвать структурные изменения вещества головного мозга, в период между сканированиями.

Для изучения воздействия стресса, связанного с пандемией инфекции SARS-CoV-2 на головной мозг, были исследованы соответствовавшие критериям включения, 30 здоровых добровольцев «Банка нормы», не болевшие COVID-19, которые также прошли повторное сканирование головного мозга по аналогичному протоколу нейровизуализации.

Первое и второе сканирование головного мозга проводилось на МРТ сканере Atlas ExelartVantage XGV (Toshiba, Япония) с индукцией магнитного поля 1.5 Тесла.

Использовали стандартную 8-канальную катушку для головы. Стандартный протокол структурного МРТ головного мозга включал в себя импульсные последовательности быстрого спинного эха (FSE) для получения T1-взвешенных изображений (T1-ВИ) и T2-ВИ, а также T2-Flair-ВИ. На следующем этапе выполнялась 3D-MPRAGE-ИП последующему протоколу: TR=12, TE=5, FOV=25.6, MTX=256, ST=2.0, FA=20. Полученные файлы последовательности 3D-MPRAGE в формате DICOM конвертировали в формат NIFTI FSL. Конвертация файлов проводилась при помощи программного пакета MRI Convert.

Постобработка данных для определения полного объёма головного мозга в целом, а также его сегментированных отделов, проводилась с помощью метода МР-воксель-базированной морфометрии в программной среде FreeSurfer в рабочем окружении Linux Ubuntu 16.04.1 LTS. На персональном компьютере (4-х ядерный процессор Intel Core i5, рабочая частота 2,3 ГГц, объём оперативной памяти 16 Гб). Общий статистический анализ результатов МР воксель-базированной морфометрии выполнялся с использованием пакетов статистических программ «Statistica 6 for Windows» и «Microsoft Excel 2003». Перед началом сравнительного анализа выборки были проверены на нормальность при помощи критерия Колмогорова-Смирнова. Для оценки достоверности различий был использован критерий Стьюдента. Достоверными считались различия $P \leq 0,05$.

Результаты

Для подтверждения гипотезы о том, что стрессовая ситуация, связанная с пандемией вируса SARS-CoV-2 опосредованно отражается на объёме отдельных мозговых структур, был использован метод математической обработки полученных данных с помощью критерия Уилкок-

сона для связанных пар. Для каждого исследуемого вычислялась разность первого и второго значений объема для каждой отдельной структуры головного мозга, а также белого и серого вещества согласно атласу сегментации. Отрицательные и положительные разности разводились в две отдельные группы, в каждой из которых проводилось своё ранжирование модулей этих разностей. Далее, из получаемых сумм рангов для каждой группы, выбиралась меньшая из этих 2-х сумм и сравнивалась с таблицей критических значений. Если сумма была меньше критического значения, то делается вывод о наличии значимой тенденции в сторону увеличения или уменьшения среднего значения. При получении $p \leq 0,05$, разница средних групповых второго и первого измерений считалась статистически значимой и указывала на наличие динамики изменения показателя.

При анализе данных МР-морфометрии головного мозга у здоровых добровольцев на фоне пандемии коронавирусной инфекции COVID-19 и ограничений с ней связанных были выявлены следующие достоверные различия в объемах структур головного мозга, представленные в Табл.1, Табл.2, Табл.3.

Таблица 1. Динамика изменений общих объемов головного мозга по данным МР воксельбазированной морфометрии

Table 1. Dynamics of changes in total brain volumes according to MR voxelbased morphometry

Объем, мм3	1 исследование	2 исследование
Правое миндалевидное тело	1651	1832
Белое вещество левого полушария головного мозга	244308	225636*
Кора левого полушария мозжечка	53286	48652*
3 желудочек	953	1193*
Левый вентральный диэнцефалон	4290	4579*

$p \leq 0,05$

Таким образом, можно видеть, что на фоне пандемии отмечены достоверные изменения показателей морфометрии (уменьшение белого вещества левого полушария головного мозга, уменьшение объема коры левого полушария мозжечка,

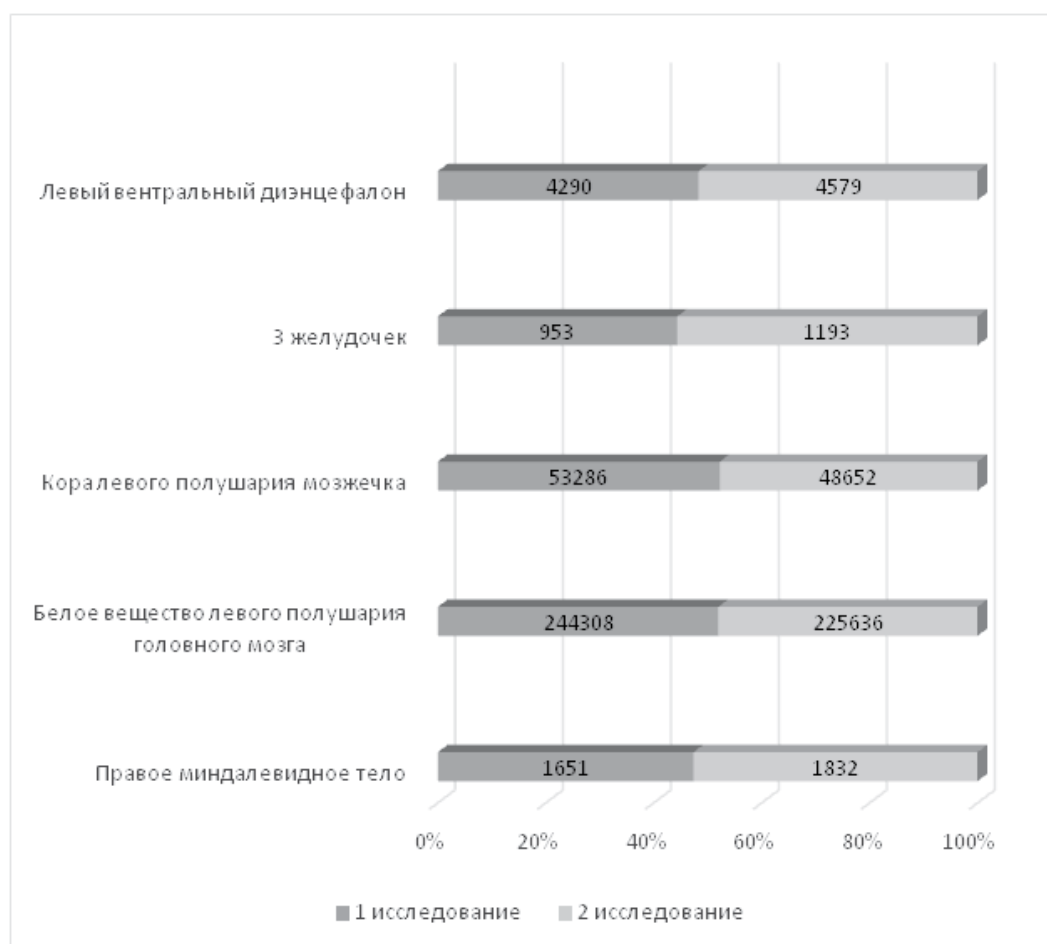


Рис. 1 Динамика изменений общих объемов головного мозга по данным МР воксель-базированной морфометрии
Fig. 1 Dynamics of changes in total brain volumes according to MR voxel-based morphometry

увеличение объема 3 желудочка, увеличение левого вентрального диэнцефалона). Наглядно вышеописанные изменения представлены на рис.1

Рассмотрим изменения объемов белого вещества более подробно.

Таблица 2. Динамика изменений объемов белого вещества по данным МР воксельбазированной морфометрии
Table 2. Dynamics of changes in the volume of white matter according to MR voxelbased morphometry

Объем белого вещества, мм3	1 исследование	2 исследование
Левая боковая орбитальная извилина	6698	6575
Правая поперечная височная извилина	730	535
Вокруг левой шпорной борозды	3108	3671*
Задняя часть правой средней лобной извилины	5768	6881*
Правая нижняя теменная доля	10494	13205*
Передняя часть правой средней лобной извилины	11938	13919*
Правый височный полюс	661	643*
Правый островок	9337	9827*

$p \leq 0,05$

По данным нашего исследования выявлены следующие динамические изменения: увеличение объема белого вещества вокруг левой шпорной борозды, увеличение объема белого вещества задней и передней части правой средней лобной извилины, увеличение объема белого вещества правой нижней теменной доли, уменьшение объемов белого вещества правого височного полюса, увеличение объема белого вещества правого островка. Графически выявленные особенности представлены на Рис.2.

Серое вещество также претерпело изменения, описание которых можно найти в Табл.3 .

Как видно из Табл.3, также увеличился объем серого вещества задней части правой средней лобной извилины, увеличился объем серого вещества правой медиальной орбитальной извилины, увеличился объем правой прецентральной извилины, увеличился объем серого вещества правой парацентральной дольки. Изменения серого вещества представлены графически на Рис.4.

Графически динамику изменений объемом серого и белого вещества можно видеть на Рис.5.

Полученные нами данные выявили изменения в несколько других областях по сравнению с исследованиями, проведенными Wang X. et al. (2018) на когорте пациентов с тревожным расстройством. Так данным этих авторов увеличение объемов серого вещества наблюдалось в левом предклинье, правой средней затылочной извилине и дополнительной двигательной зоне, а также в левой скорлупе[11].

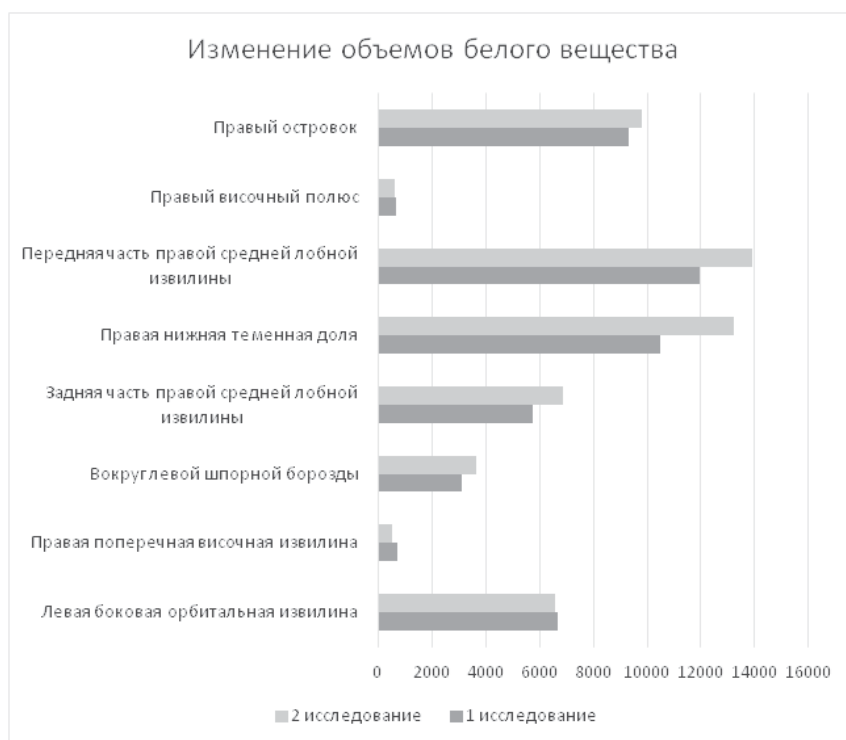


Рис.2 Динамика объемов белого вещества по данным МР воксель-базированной морфометрии
Fig.2 Dynamics of white matter volumes according to MR voxel-based morphometry

Таблица 3. Динамика изменений объемов серого вещества по данным МР воксельбазированной морфометрии
Table 3. Dynamics of changes in gray matter volumes according to MR voxelbased morphometry

Объём серого вещества, мм ³	1 исследование	2 исследование
Левая нижняя теменная доля	10372	11715
Орбитальная часть левой нижней лобной извилины	3013,8	2569
Правая боковая орбитальная извилина	7300	7766
Правая медиальная орбитальная извилина	5273	6068
Задняя часть правой средней лобной извилины	5302	6838*
Правая медиальная орбитальная извилина	5273	6069*
Правая прецентральная извилина	3664	4118*
Правая парацентральная доля	12958	14899*

$p \leq 0,05$

Также мы не обнаружили изменений в дорсальном стриатуме, в отличие от исследования Bas-Hoogendam J.M. et al. (2017), которое было посвящено морфометрии при тревожном расстройстве [7].

Таким образом, наши данные в некоторой степени отличаются от полученных на когорте военнослужащих с посттравматическим стрессовым расстройством (ПТСР). Результаты МРТ показали, что области мозга, связанные с патофизиологией ПТСР, включают медиальную и дорсолатеральную префронтальную кору, орбитофронтальную кору, островок, лентиформное (лентиккулярное) ядро, миндалину, гиппокамп и парагиппокамп, переднюю и заднюю поясную кору, прекунеус, кунеус, язычную извилину и тракты белого вещества, соединяющие эти области мозга [8].

По данным российских авторов, последствий ПТСР у военнослужащих выявило:

1. диффузное увеличение коры больших полушарий головного мозга, особенно коры лобных и височных долей, особенно left inferior parietal gyrus (левой нижней теменной области), left superior motor area (левой верхней моторной зоны), left superior temporal gyrus (левой верхней височной доли).

2. значительное уменьшение объема хвостатого ядра (caudate).

3. Существенное увеличение долек мозжечка (cerebellar lobules 7b, 8a and 8b).[3] Таким обра-

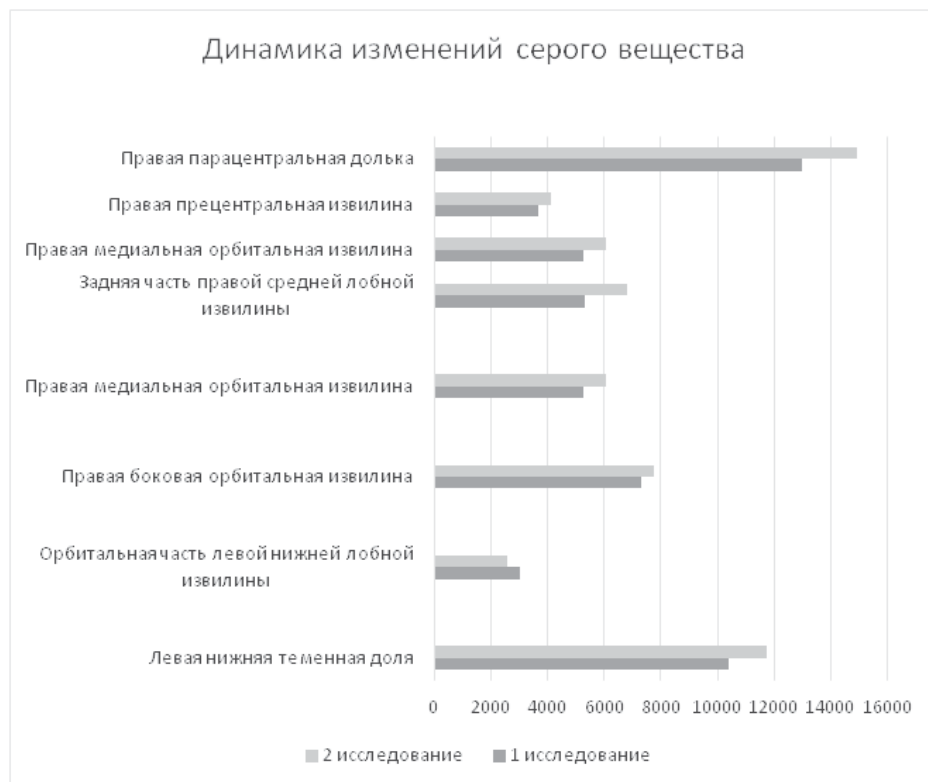


Рис. 4. Динамика изменений серого вещества по данным МР воксельбазированной морфометрии
 Fig. 4. Dynamics of changes in gray matter according to MR voxelbased morphometry

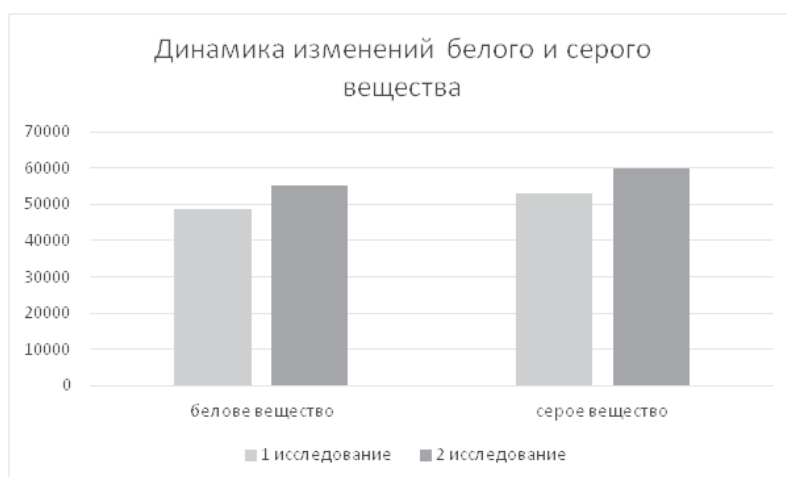


Рис.5 Динамика изменений серого и белого вещества по данным МР воксельбазированной морфометрии
Fig.5 Dynamics of changes in gray and white matter according to MR voxelbased morphometry

зом, при стрессовых ситуациях есть некоторые особенности реакции структур головного мозга.

Вероятно, у военнослужащих отмечается изменение несколько других структур головного мозга, так как их стрессовые ситуации ожидаемы с учётом их работы, а ситуация локдауна стала неожиданностью и усилила тревогу и депрессивный фон у здоровых лиц.

Данные другого исследования, посвященного морфометрии при ПТСР, выявили увеличение объема серого вещества правых миндалины и гиппокампа, в сочетании с уменьшением объема серого вещества в левой верхней медиальной лобной извилине, в том время как по нашим данным происходит увеличение объема серого вещества средней лобной извилины [3, 10].

Интересны данные, полученные Salomon T. et al. (2021) при исследовании здоровых лиц до и после снятия режима самоизоляции. Проведение МРТ головного мозга показало, что у здоровых лиц отмечается объемное увеличение миндалины, скорлупы и передней височной коры с обеих сторон. При этом, изменения в миндалине уменьшались с течением времени после снятия локдауна, что позволяет предположить, что интенсивный психотравматический опыт, пережитый с в связи с пандемией, также влияет на структуры головного мозга. [9]

При этом, при наличии изменений на воксельбазированной морфометрии у здоровых лиц не выявлялось неврологической симптоматики.

Как любая чрезвычайная ситуация, пандемия, вызванная COVID-19, породила волну психологического напряжения среди населения по всему миру. В данной ситуации для поддержания адаптационных механизмов людей чрезвычайно важными представляются следующие меры: во-первых, предоставление через СМИ полной, убедительной и обоснованной информации о необходимости соблюдения противоэпидемических мер населением; во-вторых, создание коалиции всех специалистов, участвующих в борьбе с пандемией и общественных организаций для мобили-

зации ресурсов с целью своевременного реагирования на потребности в поддержании психического здоровья населения; в-третьих, проведение длительного мониторинга уровня стресса на различных Интернет-платформах, что создаст возможность для сфокусированной профилактической и психокоррекционной работы среди населения [6].

Полученные нами данные воксельбазированной морфометрии не совпадают данными по морфометрии при ПТСР и тревожном расстройстве.

Вероятно, это отражает более распространённый характер изменений в головном мозге, связанный с COVID-19 и обусловленный длительностью пандемии, изменениями, произошедшими в образе жизни и мышлении людей, состоянием неопределённости.

Выводы. Таким образом, поражение ЦНС в виде изменений объемов структур головного мозга происходят не только на фоне непосредственно повреждающего действия вируса ковид, но на фоне влияния санитарно-эпидемиологический мероприятий, проводимых в связи с пандемией.

Таким образом, данные морфометрии показывают нейропластичность головного мозга взрослых здоровых добровольцев.

Полученные нами данные воксельбазированной морфометрии не совпадают данными по морфометрии при ПТСР и тревожном расстройстве. Вероятно, это отражает более распространённый характер изменений в головном мозге, связанным с COVID-19 и обусловленный длительностью пандемии, изменениями, произошедшими в образе жизни и мышлении людей, состоянием неопределённости. Данные изменения подчеркивают необходимость снижения уровня стресса у здоровых на фоне пандемии, что возможно реализовывать через предоставление убедительной и достоверной информации о данном заболевании. Актуальным было бы дополнительно создание возможностей психопрофилактики, снятия уровня стресса, что безусловно увеличивает нагрузку на психотерапевтическую службу в условиях пандемии.

Актуально было бы изучить объемы головного мозга здоровых лиц после снятия ограничений по COVID-19 и сравнить их с полученными на дан-

ный момент данными для уточнения возможностей нейропластичности головного мозга взрослых.

Литература/References

1. Ананьева Н.И., Лукина Л.В., Андреев Е.В., Саломатина Т.А., Сафонова Н.Ю., Парфёнова А.В., Гребенищикова Р.В. Гендерные различия объема структур головного мозга в аспекте физиологического старения. Успехи геронтологии. 2021;34(3):352-359. Ananyeva NI, Lukina LV, Andreev EV, Salomatina TA, Safonova NY, Parfyonova AV, Grebenshchikova RV. Gender differences in the volume of brain structures in the aspect of physiological aging. Uspekhii gerontologii. 2021;34(3):352-359. (In Russ.). PMID: 3440981328 in Russ.)
2. Карпенко О.А., Сюняков Т.С., Кулыгина М.А., Павличенко А.В., Четкина А.С., Андрущенко А.В. Влияние пандемии COVID-19 на уровень тревоги, депрессии и дистресса: результаты онлайн-опроса в условиях пандемии в России. Consortium Psychiatricum. 2020;1(1):8-20. doi: 10.17650/2712-7672-2020-1-1-8-20 Karpenko OA, Syunyakov TS, Kulygina MA, Pavlichenko AV, Chetkina AS, Andrushchenko AV. Impact of COVID-19 pandemic on anxiety, depression and distress—online survey results amid the pandemic in Russia. ConsortiumPsychiatricum. 2020;1(1):8-20. doi: 10.17650/2712-7672-2020-1-1-8-20 (in Russ.)
3. Особенности магнитно-резонансной томографии у солдат с посттравматическим стрессовым расстройством. Военно-медицинский журнал. [journals.eco-vector.com]. journals.eco-vector; 2016;337(5):52-53. doi: 10.17816/RMMJ73650 9. [Процитировано 15 мая 2022] Доступно: <https://journals.eco-vector.com/0026-9050/article/view/73650/54233>
4. Features of magnetic resonance imaging in soldiers with post-traumatic stress disorder. Voenno-meditsinskij zhurnal. 2016;337(5):52-53 doi: 10.17816/RMMJ73650 9 (in Russ.)
5. Островский Д.И., Иванова Т.И. Влияние новой коронавирусной инфекции COVID-19 на психическое здоровье человека (Обзор литературы). Омский психиатрический журнал. 2020;2-1S(24):4-10. doi: 10.24411/2412-8805-2020-10201 Ostrovskij DI, Ivanova TI. The impact of the new coronavirus infection COVID-19 on human mental health (Literature review). Omskij psichiatricheskij zhurnal. 2020;2-1S(24):4-10. doi: 10.24411/2412-8805-2020-10201 (in Russ.)
6. Пизова Н.В., Пизов А.В. Депрессия и посттравматическое стрессовое расстройство при новой коронавирусной инфекции. Лечебное дело. 2020;1:82-88. Doi: 10.24411/2071-5315-2020-12197 Pizova NV, Pizov AV. Depression and post-traumatic stress disorder in the new coronavirus infection. Lechebnoe delo. 2020;1:82-88. doi: 10.24411/2071-5315-2020-12197 (in Russ.)
7. Сорокин М.Ю., Касьянов Е.Д., Рукавишников Г.В., Макаревич О.В., Незнанов Н.Г., Лутова Н.Б., Мазо Г.Э. Психологические реакции населения как фактор адаптации к пандемии COVID-19. Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева. 2020;2:87-94. <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2020-2-87-94> Sorokin MYu, Kas'yanov ED, Rukavishnikov GV, Makarevich OV, Neznakov NG, Lutova NB, Mazo GE. Psychological reactions of the population as a factor of adaptation to the COVID-19 pandemic. Obozrenie psikiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M.Bekhtereva. 2020;2:87-94. <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2020-2-87-94> (in Russ.)
8. Bas-Hoogendam JM, van Steenbergen H, Nienke Pannekoek J, Fouche JP, Lochner C, Hattinck CJ, Cremers HR, Furmark T, Månsson KNT, Frick A, Engman J, Boraxbekk CJ, Carlbring P, Andersson G, Fredrikson M, Straube T, Peterburs J, Klumpp H, Phan KL, Roelofs K, Veltman DJ, van Tol MJ, Stein DJ, van der Wee NJA. Voxel-based morphometry multi-center mega-analysis of brain structure in social anxiety disorder. Neuroimage Clin. 2017;16:678-688. doi: 10.1016/j.nicl.2017.08.001. PMID: 30140607; PMCID: PMC6103329
9. Kunitatsu A, Yasaka K, Akai H, Kunitatsu N, Abe O. MRI findings in posttraumatic stress disorder. J MagnReson Imaging. 2020;52(2):380-396. doi: 10.1002/jmri.26929. Epub 2019 Sep 12. PMID: 31515885.
10. Salomon T, Cohen A, Barazany D, Ben-Zvi G, Botvinik-Nezer R, Gera R, Oren S, Roll D, Rozic G, Saliy A, Tik N, Tsarfati G, Tavor I, Schonberg T, Assaf Y. Brain volumetric changes in the general population following the COVID-19 outbreak and lockdown. Neuroimage. 2021;239:118311. doi: 10.1016/j.neuroimage.2021.118311. Epub 2021 Jun 26. PMID: 34182098
11. Shin LM, Rauch SL, Pitman RK. Amygdala, medial prefrontal cortex, and hippocampal function in PTSD. Ann N Y Acad Sci. 2006;1071:67-79. doi: 10.1196/annals.1364.007. PMID: 16891563
12. Wang X, Cheng B, Luo Q, Qiu L, Wang S. Gray Matter Structural Alterations in Social Anxiety Disorder: A Voxel-Based Meta-Analysis. Front Psychiatry. 2018;9:449. doi: 10.3389/fpsy.2018.00449. PMID: 30298028; PMCID: PMC6160565

Сведения об авторах

Сафонова Наталья Юрьевна — к.м.н., с.н.с. отделения нейровизуализационных исследований, СПб ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, 'Санкт-Петербург, 192019, Бехтерева, 3. E-mail: astarta10@yandex.ru

Ананьева Наталия Исаевна — д.м.н., профессор, заведующий отделением лучевой диагностики, СПб ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, 'Санкт-Петербург, 192019, Бехтерева, 3, профессор Санкт-Петербургского государственного университета. E-mail: ananieva_n@mail.ru

Лукина Лариса Викторовна — к.м.н., с.н.с., руководитель отделения нейровизуализационных исследований СПб ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, 'Санкт-Петербург, 192019, Бехтерева, 3. E-mail: larisalu@yandex.ru

Поступила 22.05.2022

Received 22.05.2022

Принята в печать 30.05.2022

Accepted 30.05.2022

Дата публикации 30.09.2022

Date of publication 30.09.2022

Реагирование на болезнь у пациентов, страдающих эпилепсией с суицидальными идеациями

Оригинальная статья

Шова Н.И.¹, Михайлов В.А.¹, Грановская Е.А.^{1,2}, Бочаров В.В.^{1,2}

¹ Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Россия

Резюме. Суицидальное поведение характеризуется ответом личности на условия переживаемой кризисной ситуации. Неослабевающий интерес исследователей всего мира направлен на изучение факторов, определяющих риск формирования суицидальных намерений у больных эпилепсией. **Цель.** Определить основные типы отношения к болезни у больных эпилепсией с суицидальными мыслями. **Материалы и методы.** Обследовано 112 больных эпилепсией, разделенных на 2 группы в зависимости от наличия суицидальных мыслей на момент исследования: 1 группа — с суицидальными намерениями, 2 группа — без таковых. Использовалась методика «Тип отношения к болезни». **Результаты.** Таким образом, среди клинических факторов суицидального риска у больных эпилепсией значимым является тяжелое течение основного заболевания, которое проявляется частыми приступами, серийным течением и фармакорезистентностью. Выявлено, что для больных эпилепсией с суицидальными мыслями характерно наличие «смешанных» и «диффузных» типов отношения к болезни, с преобладанием дезадаптивных форм. Анализ «чистых» типов отношения к болезни в двух группах показал, что в группе пациентов с суицидальными мыслями меньше респондентов с «чистым» типом отношения к болезни, чем в группе пациентов без суицидальных идеаций. Наряду с эргопатическим и сенситивным типами во 2 группе пациентов также достаточно выраженным является анозогнозический тип отношения к болезни, а в 1 группе выявлены пациенты с анозогнозическим, тревожным и ипохондрическим типами отношения к болезни. **Заключение.** Следовательно, больным эпилепсией свойственно: ранимость, уязвимость, озабоченность возможными неблагоприятными впечатлениями, которые они могут произвести на окружающих сведениями о своей болезни; стремление, несмотря на тяжесть заболевания, продолжить работу; отсутствие критичности к собственному заболеванию, что может привести к дестабилизации основного заболевания и формированию суицидального поведения.

Ключевые слова: суицидальное поведение, эпилепсия, отношение к болезни, факторы риска, анозогнозия

Информация об авторах

Шова Наталья Игоревна — e-mail: skins_cassi@outlook.com; <https://orcid.org/0000-0003-3635-5850>

Михайлов Владимир Алексеевич — e-mail: vladmikh@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7700-2704>

Грановская Елизавета Александровна — e-mail: elizavetagranovskaya@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6294-681X>

Бочаров Виктор Викторович — e-mail: bochvikvik@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0874-4576>

Как цитировать: Шова Н.И., Михайлов В.А., Грановская Е.А., Бочаров В.В. Реагирование на болезнь у пациентов, страдающих эпилепсией с суицидальными идеациями. *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2022; 56:3:89-96. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2022-3-89-96>

Конфликт интересов: В.А. Михайлов является членом редакционного совета.

Type of attitude to the disease in patients with epilepsy and suicidal ideation

Research article

Shova N.I.¹, Mikhailov V.A.¹, Granovskaya E.A.^{1,2}, Bocharov V.V.^{1,2}

¹V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia

²Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

Summary. Suicidal behavior is characterized by the response of the individual to the conditions of the crisis situation experienced. The unrelenting interest of researchers around the world is aimed at studying the factors that determine the risk of suicidal intentions in patients with epilepsy. **Purposal.** To determine the main types

Автор, ответственный за переписку: Шова Наталья Игоревна — e-mail: skins_cassi@outlook.com;

Corresponding author: Natalya I. Shova — e-mail: skins_cassi@outlook.com

of attitude to the disease in patients with epilepsy and suicidal thoughts. **Materials and methods.** 112 patients with epilepsy were examined and divided into 2 groups depending on the presence of suicidal thoughts at the time of the study: 1st group — with suicidal intentions, 2nd group — without it. The method «Type of attitude to the disease» were used. **Results.** Thus, among the clinical factors of suicidal risk in patients with epilepsy, severe course of the underlying disease is the most significant, which is manifested by frequent seizures, serial course, and drug resistance form. It was revealed that patients with epilepsy with suicidal thoughts are characterized by the presence of «mixed» and «diffuse» types of attitude to the disease, with a predominance of maladaptive forms. The analysis of «pure» types of attitude towards the disease in two groups showed that there are fewer respondents with a «pure» type of attitude towards the disease in the group of patients with suicidal thoughts than in the group of patients without it. Along with the ergopathic and sensitive types, in the 2nd group of patients, the anosognosic type of attitude to the disease is also quite pronounced, and in the 1st group, patients with anosognosic, anxious and hypochondriacal types of attitude to the disease were identified. **Conclusion.** Consequently, patients with epilepsy are characterized by: vulnerability, vulnerability, concern about possible adverse impressions that they can make on others with information about their illness; the desire, despite the severity of the disease, to continue working; lack of criticality to their own disease, which can lead to destabilization of the underlying disease and the formation of suicidal behavior.

Keywords: suicidal behavior, epilepsy, attitude to the disease, risk factors, anosognosia

Information about the authors

Natalya I. Shova — e-mail: skins_cassi@outlook.com; <https://orcid.org/0000-0003-3635-5850>

Vladimir A. Mikhailov — e-mail: vladmikh@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7700-2704>

Elizaveta A. Granovskaya — e-mail: elizavetaganovskaya@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6294-681X>

Victor V. Bocharov — e-mail: bochvikvik@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0874-4576>

To cite this article: Shova NI, Mikhailov VA, Granovskaya EA, Bocharov VV. Type of attitude to the disease in patients with epilepsy and suicidal ideation. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2022; 56:3:89-96. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2022-3-89-96>. (In Russ.)

Conflict of interest: Vladimir A. Mikhailov is a member of the editorial board

Эпилепсия — это хроническое заболевание неврологического профиля, проявляющееся различными типами приступов, при которых возникновение конкретных эпизодов припадков, как правило, непредсказуемо. Люди с эпилепсией сталкиваются с более серьезными неблагоприятными последствиями для здоровья, чем население в целом, и подвержены более высокому риску инвалидности, низкого качества жизни, стигматизации и преждевременной смертности [7]. Было подсчитано, что 20–30% больных эпилепсией имеют коморбидные психические расстройства [18].

Психические нарушения как психотического, так и непсихотического регистра могут существенно осложнить лечение эпилепсии и обуславливать уменьшение обращений пациентов за медицинской помощью, плохую приверженность к лечению противоэpileптическими препаратами, учащение приступов и плохой исход после оперативного лечения. На качество жизни в большей степени влияют сопутствующие ментальные расстройства, чем эпилептические приступы [6].

По данным мета-анализа [14], расстройства настроения и тревожные состояния были наиболее распространенными сопутствующими психическими заболеваниями с показателями распространенности 35.0% и 25.6% соответственно. Большое депрессивное расстройство было наиболее распространенным коморбидным состоянием в 24.2% наблюдений. Другие зарегистрированные сопутствующие заболевания включали: посттравматическое стрессовое расстройство (14.2%), психотические состояния (5.7%), обсессивно-компульсивное расстройство (3.8%), шизофрению

(1.7%), биполярное расстройство (6.2%) и злоупотребление психоактивными веществами (7.9%).

Сопутствующие психические заболевания, считаются важными клиническими коррелятами суицида [8]. Суицид — это индивидуальная, личностная, поведенческая реакция, обусловленная психологическими и патопсихическими особенностями личности в возникающих экстремальных жизненных ситуациях [13]. Суицидальное поведение является следствием социально-психологической дезадаптации личности в условиях переживаемого микросоциального конфликта, представляя собой результат взаимодействия средовых ситуационных и личностных факторов [17].

Выявлено, что суицидальные попытки нередко совершаются больными эпилепсией [5]. В мета-анализе, проведенном Abraham N. et al., проанализировано 18 исследований с общим размером выборки 109 938 больных, совокупный показатель распространенности суицидальных попыток составил 7.4% (95%, ДИ: 0.031–0.169, $p < 0.001$); 10 исследований с общим размером выборки 595 605 больных, совокупный уровень смертности из-за самоубийства составил 0.5% (95%, ДИ: 0.002–0.016, $p < 0.001$); 24 исследования с общим размером выборки 71 328 больных, совокупная частота наличия суицидальных мыслей 23.2% (95%, ДИ: 0.176–0.301, $p < 0.001$).

Взаимосвязь между эпилепсией и суицидальными наклонностями сложна. Ментальные факторы риска, связанные с эпилепсией и воздействие некоторых противосудорожных препаратов приводили к увеличению суицидального риска [9]. В одном крупном популяционном исследовании

[10] показано, что однократные и повторные суицидальные попытки предшествовали неврологическим проявлениям эпилепсии, что указывает на наличие общего нейробиологического механизма.

Отмечаемый по данным статистических исследований рост в структуре психической заболеваемости в последние несколько лет форм эпилепсии с непсихотическими расстройствами отражает очевидный патоморфоз клинических проявлений болезни, обусловленный влиянием ряда биологических и социальных факторов [12].

Одно из ведущих мест среди описанных в литературе клинических проявлений непсихотических форм эпилепсии занимают аффективные нарушения, которые нередко обнаруживают тенденцию к хроническому течению. Это подтверждает положение, что несмотря на достигнутую при эпилепсии ремиссию припадков, препятствием к полноценному восстановлению здоровья пациента часто являются нарушения в эмоциональной сфере [11].

Ряд симптомокомплексов депрессивных расстройств коррелирует с высоким суицидальным риском — это генерализованная тревога с явлениями ажитации и двигательного беспокойства, собственно дисфорический аффект, а также психогенный комплекс, включающий чувство отчаяния, безнадёжности, представления о безвыходности ситуации, невозможности получения помощи от ближайших родственников или медицинского персонала, убежденность в собственной неизлечимости, чувство вины, мучительная бессонница [15, 16].

Особая роль в формировании клиники депрессий принадлежит реакции личности на эпилептическую болезнь, с выраженными мотивами ущербности, неполноценности, стигматизации, что может способствовать суицидальному поведению. Так, согласно данным проводившихся экспериментально — психологических исследований больных эпилепсией, у всех больных с так называемыми вторичными невротическими расстройствами имели место личностные конфликты, прямо или косвенно связанные с заболеванием. Как правило, прослеживалась связь между содержанием конфликта и клиническими характеристиками реакций [2].

Многие больные неправильно оценивают тяжесть заболевания, что приводит к сужению круга их интересов, включающего вопросы своего заболевания и лечения. Это в конечном итоге приводит к формированию ипохондрических и депрессивных реакций и состояний, а в некоторых случаях к возникновению различных проявлений суицидального поведения.

Очень важным является изучение факторов, способствующих формированию суицидальных намерений у больных эпилепсией. В меньшей степени уделяется состоянию пациента, длительно пребывающему в хроническом заболевании.

Цель исследования. Определить основные типы отношения к болезни у больных эпилепсией с суицидальными мыслями.

Материалы и методы. Было обследовано 112 больных (54 мужчины и 58 женщин) с установленным диагнозом эпилепсия, возраст респондентов 33.21 ± 12.25 . Набор пациентов производился методом сплошной выборки для обеспечения репрезентативности и однородности материала. Для исследования отбирались пациенты, соответствующие критериям включения и невключения.

Критерии включения:

1. установленный диагноз эпилепсия из регистра МКБ-10, требующий назначения АЭП;
2. возраст 18-60 лет;
3. нахождение на стационарном лечении в отделении лечения экзогенно-органических расстройств и эпилепсии в НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева;
4. подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения: наличие выраженного психического дефекта в форме грубых речевых, психических и негативных расстройств, приводящих к невозможности выполнения предлагаемых заданий; наличие попыток суицида в анамнезе; наличие самоповреждений истероидного и/или демонстративного характера; наличие соматической отягощенности в стадии декомпенсации; наличие онкологического заболевания; на момент осмотра, длительный прием препаратов не относящихся к антиэпилептическим (нейролептики, антидепрессанты); пациенты после оперативного вмешательства, по основному заболеванию; отказ от подписания информированного согласия участника исследования. Пациенты с актуальными суицидальными мыслями в день поступления осмотрены психиатром с целью определения тяжести состояния и генеза психического расстройства. В исследование не включались больные с высоким риском совершения суицида и декомпенсацией эндогенного сопутствующего психического расстройства.

Пациенты были разделены на две группы. Критерием для разделения стало наличие суицидальных мыслей (в исследование не входили пациенты с суицидальными попытками, а также с самоповреждениями истероидного и/или демонстративного характера): в 1 группу вошли пациенты с суицидальными мыслями (41 человек); во 2 группу составили пациенты без суицидальных идей (71 человек). Фиксирование наличия суицидальных мыслей проводилось с помощью клинического опроса. Распределение по группам и количественная характеристика пациентов представлена в Табл.1.

Группы не различались по гендерной принадлежности и возрастной структуре ($p > 0,05$).

По этиологии эпилепсии, большинство пациентов в общей выборке (61.6, N=69; 1 группа - 61.0%, N=25; 2 группа - 62.0, N=44) имеют структурную форму. Второе место занимает эпилепсия неизвестной этиологии (31.1%, N=35). Иные этиологии (генетическая, иммунная, метаболическая и инфекционная) встречаются в единичных случа-

Таблица 1. Количественные характеристики пациентов двух групп
Table 1. Quantitative characteristics of patients in two groups

Характеристики	1 группа (N=41)	2 группа (N=71)	Общая выборка (N=112)
Гендер:			
Мужчины	36.59% (N=15)	54.93% (N=39)	48.21% (N=54)
Женщины	63.41% (N=26)	45.07% (N=32)	51.79% (N=58)
Средний возраст	32.20 ± 11.31	33.79 ± 12.80	33.21 ± 12.25
Распределение по возрастным группам			
18 лет	4.87% (N=2)	4.22% (N=3)	4.46% (N=5)
от 19 до 25 лет	21.95% (N=9)	26.76% (N=19)	25.00% (N=28)
от 26 до 30 лет	29.27% (N=12)	15.49% (N=11)	20.54% (N=23)
от 31 до 35 лет	21.95% (N=9)	19.71% (N=14)	20.54% (N=23)
от 36 до 40 лет	4.87% (N=2)	8.45% (N=6)	7.14% (N=8)
от 41 до 45 лет	7.32% (N=3)	9.85% (N=7)	8.93% (N=10)
от 46 до 50 лет	4.87% (N=2)	8.45% (N=6)	7.14% (N=8)
от 51 до 55 лет	2.44% (N=1)	4.22% (N=3)	3.57% (N=4)
от 56 до 60 лет	2.44% (N=1)	2.82% (N=2)	2.68% (N=3)
Длительность заболевания			
до 1 года	0	12.67% (N=9)	8.03% (N=9)
от 2 до 10 лет	36.59% (N=15)	30.98% (N=22)	32.45% (N=37)
от 11 до 20 лет	31.70% (N=13)	28.17% (N=20)	29.46% (N=33)
от 21 до 30 лет	29.27% (N=12)	19.72% (N=14)	23.21% (N=26)
от 31 до 40 лет	2.44% (N=1)	4.22% (N=3)	3.57% (N=4)
от 41 до 50 лет	0	1.41% (N=1)	0.89% (N=1)
от 51 до 60 лет	0	2.82% (N=2)	1.78% (N=2)
Средняя длительность заболевания	15.22 ± 9.70	14.63 ± 11.90	14.84 ± 8.94
Возраст дебюта заболевания			
до 1 года	7.32% (N=3)	7.04% (N=5)	7.14% (N=8)
от 2 до 10 лет	29.27% (N=12)	25.35% (N=18)	26.78% (N=30)
от 11 до 20 лет	41.46% (N=17)	36.62% (N=26)	38.39% (N=43)
от 21 до 30 лет	17.07% (N=7)	14.08% (N=10)	15.18% (N=17)
от 31 до 40 лет	4.87% (N=2)	8.45% (N=6)	7.14% (N=8)
от 41 до 50 лет	0	5.63% (N=4)	3.57% (N=4)
от 51 до 60 лет	0	2.82% (N=2)	1.78% (N=2)
Средний возраст дебюта заболевания	15.36 ± 7.39	18.15 ± 10.36	17.13 ± 9.19

Примечание. М — среднее значение; δ — среднеквадратичное отклонение (здесь и далее)
 Note. M — average value; δ — standard deviation (hereinafter)

ях (7.5%, N=8). Данная закономерность прослеживается при рассмотрении отдельно каждой группы ($p>0,05$).

По семиотике эпилептических приступов в 1 группе наиболее представленными являются билатеральные тонико-клонический с фокальным началом (73.2%, N=30), фокальные немоторные сенсорные и фокальные моторные клонические приступы без нарушения осознанности (14.6% случаев каждый, N=6 каждый). Во 2 группе пациентов второе место по представленности занимают фокальные моторные автоматизмы без нарушения осознанности (21.1%, N=15), третье – фокальные немоторные вегетативные приступы без нарушения осознанности (14.1%, N=10). В ходе сравнительного анализа частоты эпилептических приступов в двух группах было выявлено, что у пациентов 1 группы ежедневные приступы (24.4%, N=10) случаются статистически значимо чаще, чем во 2 группе (7.0%, N=5, $\chi^2=2,534$; $p\leq 0,01$). Наклонность к серийному течению приступов в 1 группе выше, чем у пациентов 2 группы (43.9%, N=18; 23.9%, N=17; $\chi^2=2,172$; $p\leq 0,05$). Было выявлено, что 23 пациента 1 группы (56.1%) и 30 пациентов 2 группы (42.3%) являются фармакорезистентными ($p\leq 0,05$).

Зачастую формирование суицидального поведения может являться реакцией на болезнь, поэтому для выявления типов отношения пациентов к болезни у пациентов нами была использована методика «Тип отношения к болезни» (ТОБОЛ, Вассерман Л.И., Вукс А.Я., Иовлев Б.В., Карпова Э.Б., 1987). Методика ТОБОЛ, построенная в форме опросника, диагностирует тип отношения к болезни на основании информации об отношении больного к ряду жизненных проблем и ситуаций, потенциально наиболее для него значимых и непосредственно или опосредованно связанных с его заболеванием. Эти отношения больного изучались как 12 подсистем в общей системе отношений личности. Классификация типов отношения к болезни: 1. Гармоничный (Г; оценка своего состояния без склонности преувеличивать его тяжесть, но и без недооценки тяжести болезни); 2. Эргопатический (Р; сверхответственное, стеничное отношение к работе); 3. Анозогнозический (З, активнее отбрасывание мысли о болезни); 4. Тревожный (Т, постоянное беспокойство в отношении неблагоприятного течения болезни); 5. Ипохондрический (И, чрезмерное сосредоточение на субъективных болезненных и иных неприятных

ощущениях); 6. Неврастенический (Н, вспышки раздражения при неприятных ощущениях и неудачах лечения); 7. Меланхолический (М, неверие в выздоровление и возможное улучшение состояния); 8. Апатический (А; безразличие к своей судьбе, к исходу болезни, к результатам лечения); 9. Сенситивный (С; озабоченность возможными неблагоприятными впечатлениями, которые могут произвести на окружающих сведения о болезни); 10. Эгоцентрический (Э, выставление напоказ близким и окружающим своих страданий и переживаний); 11. Паранойальный (П; уверенность, что болезнь – результат внешних причин, чьего-то злого умысла); 12. Дисфорический (Д; гневливо-мрачное, озлобленное настроение, постоянный угрюмый и недовольный вид).

Проводилась статистическая обработка материала исследования. Параметрические данные оценивались с помощью методов описательной статистики (вычисление средних значений, средних квадратичных отклонений, анализ частот). Достоверность различий между показателями групп исследования оценивалась: для параметрических данных на основании t-критерия Стьюдента, для непараметрических – U-критерия Манна-Уитни и χ^2 -углового преобразования Фишера. Статистические гипотезы проверялись на уровне значимости $p=0,05$.

Результаты и обсуждение. При анализе данных по всей выборке было выявлено, что «чистый тип» встречается у 33 пациентов (29.5%), «смешанный» у 55 пациентов (49.1%) и у 24 человек (21.4%) определен «диффузный» тип отношения к болезни. Распределение частоты типов отношения к болезни в двух группах выявило следующие особенности, результаты представлены в Табл.2.

Во всех группах пациентов доминирует «смешанный» тип отношения к болезни. Он встречается в 49.1% случаев (N=55). На втором месте в 1 группе пациентов находится «диффузный» тип отношения к болезни (31.7%, N=13), на третьем – «чистый» (17.1%, N=7); во 2 группе на втором месте по представленности – «чистый» тип отношения к болезни (36.6%, N=26), на третьем – «диффузный» (15.5%, N=11), $p\leq 0,05$.

Анализ «чистых» типов отношения к болезни в двух группах показал, что в группе пациентов с суицидальными мыслями меньше респондентов с «чистым» типом отношения к болезни, чем в группе пациентов без суицидальных идеаций ($p\leq 0,05$), результаты представлены в Табл.3.

Таблица 2. Распределение типов отношения к болезни среди пациентов двух групп
Table 2. Distribution of types of attitude to the disease among patients of two groups

Типы отношения к болезни:	1 группа		2 группа		Общая выборка	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Чистый	7	17.1	26	36.6	33	29.5
Смешанный	21	51.2	34	47.9	55	49.1
Диффузный	13	31.7	11	15.5	24	21.4

Таблица 3. Доминирующие типы отношения к болезни из числа «чистых» типов
Table 3. Dominant types of attitude to the disease from among the «pure» types

Тип отношения к болезни:	1 группа		2 группа		Общая выборка	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Гармоничный	1	2.4	10	14.1	11	9.8
Эргопатический	1	2.4	3	4.2	4	3.6
Анозогнозический	1	2.4	5	7.04	6	5.4
Тревожный	1	2.4	1	1.4	2	1.8
Меланхолический	1	2.4	0	0	1	0.9
Сенситивный	2	4.9	7	9.9	9	8.04
Всего пациентов с «чистым» типом	7	17.07	26	36.62	33	29.46

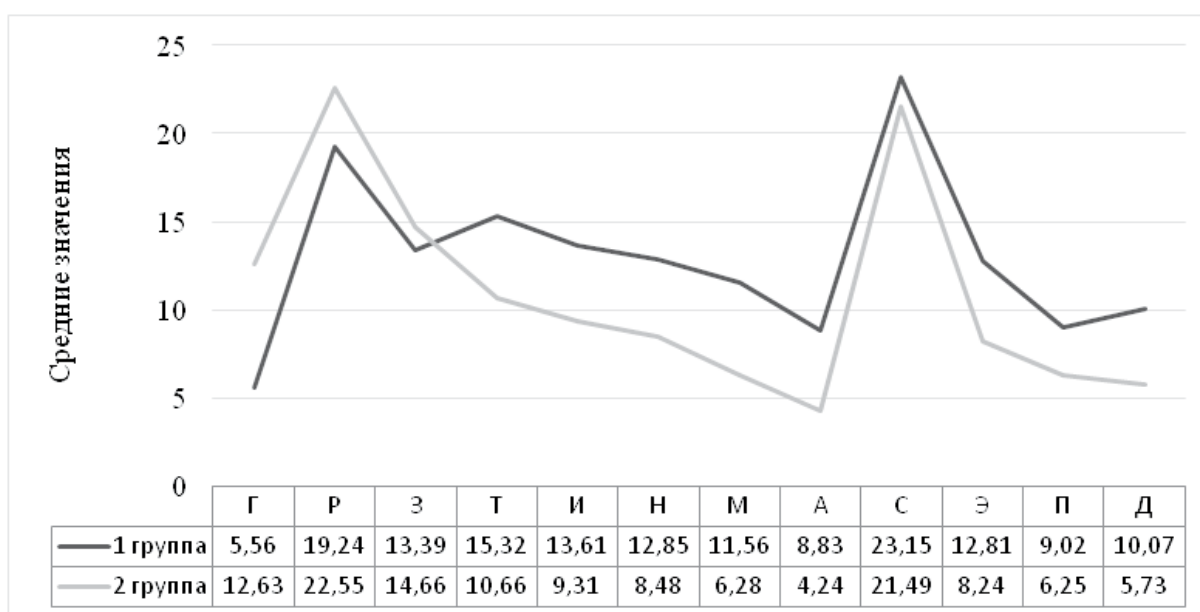


Рис. 1. Типы отношения к болезни у больных эпилепсией
 Fig. 1. Types of attitude to the disease in patients with epilepsy

При рассмотрении каждой группы в отдельности, стоит отметить, что в 1 группе сложно выделить преобладающий «чистый» тип, во 2 группе наиболее представленным является гармоничный тип (14.1%, N=10).

В ходе анализа «диффузных» и «смешанных» типов отношения к болезни нами было выявлено, что в обеих группах наиболее представленными типами отношения к болезни являются эргопатический (21.34±12.8 баллов) и сенситивный типы (22.10±10.2 баллов) отношения к болезни. Различные типы реагирования на болезнь представлены на Рис.1.

Наряду с эргопатическим и сенситивным типами во 2 группе пациентов также достаточно выраженным является анозогнозический тип отношения к болезни (14.66±12.9 баллов), а в 1

группе выявлены пациенты с анозогнозическим (13.39±9.1 баллов), тревожным (15.32±7.42 баллов) и ипохондрическим (13.61±8.5 баллов) типами отношения к болезни.

Данные методики ТОБОЛ указывают на то, что больным эпилепсией свойственно: ранимость, уязвимость, озабоченность возможными неблагоприятными впечатлениями, которые они могут произвести на окружающих сведениями о своей болезни; стремление, несмотря на тяжесть заболевания, продолжить работу; отсутствие критичности к собственному заболеванию.

Сравнительный анализ типов отношения к болезни в двух группах выявил определенные различия по преобладающим типам отношения к болезни: у пациентов с суицидальными мыслями более выраженными, чем у пациентов без су-

ицидальной активности оказались тревожный (1 - 15.32 ± 7.42 , 2 - 10.66 ± 7.64), ипохондрический (1 - 13.61 ± 8.54 , 2 - 9.31 ± 5.06), неврастенический (1 - 12.85 ± 8.70 , 2 - 8.48 ± 7.57), меланхолический (1 - 11.56 ± 10.01 , 2 - 6.28 ± 5.83), апатический (1 - 8.83 ± 7.65 , 2 - 4.24 ± 5.40), эгоцентрический (1 - 12.81 ± 6.47 , 2 - 8.24 ± 4.57), паранойяльный (1 - 9.02 ± 5.22 , 2 - 6.25 ± 4.90) и дисфорический (1 - 10.07 ± 7.43 , 2 - 5.73 ± 5.47) типы отношения к болезни ($0.010 \leq p \leq 0.000$).

Таким образом, пациентам с суицидальными мыслями в большей степени, нежели чем пациентам без суицидальной активности, характерно непрерывное беспокойство и мнительность в отношении неблагоприятного течения болезни, чрезмерная сосредоточенность на субъективных болезненных и иных неприятных ощущениях, поведение по типу «раздражительной слабости», пессимистический взгляд на окружение, с другой стороны, на определенном этапе течения заболевания, полное безразличие к своей судьбе, исходу болезни, результатам лечения; выставление напоказ близким и окружающим своих страданий и переживаний с целью вызвать сочувствие, подозрительность и настороженность.

Заключение

Среди клинических факторов суицидального риска у больных эпилепсией значимым является тяжелое течение основного заболевания, которое проявляется частыми приступами, серийным течением и фармакорезистентностью. Что подтверждается результатами современных исследований [4].

Одним из ключевых факторов, который определяет эффективность лечения и реабилитации,

является мотивация больного к лечению, которая в свою очередь определяется восприятием болезни. В контексте построения профилактических программ особо важным является выявление типа реагирования на болезнь, так как с помощью этого, становится возможным выявить необходимые мишени для психотерапевтического вмешательства, чтобы, таким образом, снизить риск формирования суицидального поведения (в рамках первичной профилактики) и улучшить качество жизни у больных эпилепсией [3].

Немаловажным показателем является также и степень осознания хронического заболевания больными. Исходя из результатов сравнительного исследования, анозогнозический тип отношения к болезни, наряду с эргопатическим и сенситивным типами болезни, является распространенным среди пациентов с эпилепсией. Исследования, посвященные данной проблеме, указывают на взаимосвязь между выраженностью анозогнозии и принятием пациентами своего лечения [1]. Пациентам с анозогнозическим типом отношения к болезни свойственно препятствовать режиму лечения, не следовать рекомендациям врача, пропускать прием препаратов.

По результатам сравнительного анализа для пациентов с суицидальными тенденциями преобладающим является мнительность в отношении неблагоприятного течения болезни, чрезмерная сосредоточенность на субъективных болезненных ощущениях, поведение по типу «раздражительной слабости», пессимистический взгляд на все вокруг, подозрительность и настороженность.

Требуется дальнейшая разработка данной тематики для выявления клинических и социально-демографических факторов, связанных с типом отношения к болезни.

Литература / References

1. Грановская Е.А., Бочаров В.В., Шишкова А.М., Рыбакова Ю.В., Илюк Р.Д. Особенности анозогнозии и ее связь с социально-демографическими и клиническими характеристиками у зависимых от психостимуляторов. *Вопросы наркологии*. 2019;8(179):69-70.
2. Granovskaya EA, Bocharov VV, Shishkova AM, Rybakova YV, Ilyuk RD. Characteristics of anosognosia and its interrelation with social, demographic and clinical characteristics at patients with psychostimulants dependence. *Voprosy narkologii*. 2019;8(179):69-70. (In Russ.)
3. Незнанов Н.Г., Михайлов В.А., Шова Н.И., Попов Ю.В., Дружинин А.К., Киссин М.Я. Риск развития суицидального поведения у больных эпилепсией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(11/2):16-22. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911911216>
4. Neznanov NG, Mikhailov VA, Shova NI, Popov NI, Druzhinin AK, Kissin MYa. The risk of suicidal behavior in patients with epilepsy. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(11/2):16-22. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201911911216>
5. Семакина Н.В., Михайлов В.А., Злоказова М.В. Качество жизни, психическая адаптация, направления психологической реабилитации матерей детей, страдающих эпилепсией. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2017;9(4):22-30. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2017.9.4.022-030>
6. Semakina NV, Mikhailov VA, Zlokazova MV. Quality of life, mental adjustment and psychological rehabilitation of mothers of children with epilepsy. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya*. 2017;9(4):22-30. (In Russ.) <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2017.9.4.022-030>
7. Шова Н.И., Михайлов В.А., Одинова Г.В. «Суицидологический паспорт» эпилепсии. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2020;12(4):226-236. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2020.042>
8. Shova NI, Mikhailov VA, Odintsova GV. «Suicidal passport» for epilepsy. *Epilepsiya i paroksizmal'nye*

- sostoyaniya. 2020;12(4):226-236. (In Russ.) <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2020.042>
9. Abraham N, Buvanawari P, Rathakrishnan R, et al. A meta-analysis of the rates of suicide ideation, attempts and deaths in people with epilepsy. *IJERPH*. 2019;16(8):145.
 10. Brooks-Kayal AR, Bath KG, Berg AT, Galanopoulou AS, Holmes GL, Jensen FE, et al. Issues related to symptomatic and disease-modifying treatments affecting cognitive and neuropsychiatric comorbidities of epilepsy. *Epilepsia*. 2013;54(4):44-60.
 11. England MJ, Liverman CT, Schultz AM, Strawbridge LM. Epilepsy across the spectrum: promoting health and understanding. A summary of the Institute of Medicine report. *Epilepsy Behav*. 2012;25:266-276.
 12. Fazel S, Wolf A, Långström N, Newton CR, Lichtenstein P. Premature mortality in epilepsy and the role of psychiatric comorbidity: a total population study. *Lancet*. 2013;382:1646-1654.
 13. Hecimovic H, Salpekar J, Kanner AM, et al. Suicidality and epilepsy: a neuropsychobiological perspective. *Epilepsy Behav*. 2011;22(1):77-84.
 14. Hesdorffer DC, Ishihara L, Webb DJ, et al. Occurrence and recurrence of attempted suicide among people with epilepsy. *JAMA Psychiatry*. 2016;73(1):80-86.
 15. Huberfeld G, Blauwblomme T, Miles R. Hippocampus and epilepsy: Findings from human tissues. *Rev Neurol (Paris)*. 2015;171(3):236-51. doi: 10.1016/j.neurol.2015.01.563
 16. Kanner AM. Management of psychiatric and neurological comorbidities in epilepsy. *Nat Rev Neurol*. 2016;12(2):106-16. doi: 10.1038/nrneurol.2015.243.
 17. Klonsky ED, May AM, Saffer BY. Suicide, Suicide Attempts, and Suicidal Ideation. *Annu Rev Clin Psychol*. 2016;12:307-330. doi: 10.1146/annurev-clinpsy-021815-093204
 18. Lu E, Pyatka N, Burant CJ, Sajatovic M. Systematic Literature Review of Psychiatric Comorbidities in Adults with Epilepsy. *J Clin Neurol*. 2021;17(2):176-186. doi:10.3988/jcn.2021.17.2.176
 19. Rihmer Z, Rihmer A. Depression and suicide — the role of underlying bipolarity. *Psychiatr Hung*. 2019;34(4):359-368.
 20. Rotenstein LS, Ramos MA, Torre M, Segal JB, Peluso MJ, Guille C, Sen S, Mata DA. Prevalence of Depression, Depressive Symptoms, and Suicidal Ideation Among Medical Students: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA*. 2016;316(21):2214-2236. doi: 10.1001/jama.2016.17324
 21. Stanley IH, Boffa JW, Rogers ML, Hom MA, Albanese BJ, Chu C, Capron DW, Schmidt NB, Joiner TE. Anxiety sensitivity and suicidal ideation/suicide risk: A meta-analysis. *J Consult Clin Psychol*. 2018;86(11):946-960. doi: 10.1037/ccp0000342
 22. Tellez-Zenteno JF, Patten SB, Jetté N, Williams J, Wiebe S. Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis. *Epilepsia*. 2007;48:2336-2344.

Сведения об авторах

Шова Наталья Игоревна — к.м.н., младший научный сотрудник отделения лечения больных с экзогенно-органическими расстройствами и эпилепсией НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева; Россия, ул. Бехтерева, 3, Санкт-Петербург, 192019. E-mail: skins_cassi@outlook.com

Михайлов Владимир Алексеевич — д.м.н., руководитель отдела нейropsychиатрии НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева. E-mail: vladmikh@yandex.ru

Грановская Елизавета Александровна — аспирант ФГБОУ ВО СПбГПМУ, клинический психолог отделения лечения больных с экзогенно-органическими расстройствами и эпилепсией НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева. E-mail: elizavetagranovskaya@gmail.com

Бочаров Виктор Викторович — к.пс.н., ведущий научный сотрудник, руководитель лаборатории клинической психологии и психодиагностики НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, заведующий кафедрой клинической психологии ФГБОУ ВО СПбГПМУ. E-mail: bochvikvik@gmail.com

Поступила 20.04.2022

Received 20.04.2022

Принята в печать 09.06.2022

Accepted 09.06.2022

Дата публикации 30.09.2022

Date of publication 30.09.2022

Амбулаторная оценка в исследованиях и индивидуальном анализе случаев в психиатрии и психотерапии

Перре М.¹, Шёби Д.¹, Абабков В.А.²

¹ Университет г. Фрибурга, Швейцария

² Санкт-Петербургский государственный университет, Россия

Резюме. В данной статье представлен метод сбора данных, который имеет особое значение для исследований и индивидуального анализа опыта и поведения пациентов с психическими расстройствами. На многие вопросы невозможно адекватно ответить традиционными методами. В частности, обоснованность диагнозов и проверка гипотез о функциональной связи нарушенного поведения с предшествующими или сопутствующими внутренними и внешними условиями не могут быть полностью изучены с помощью традиционных инструментов. В последние десятилетия в психологии во многих областях активно используются анкеты (или интервью), которые, несмотря на экономию времени, считаются неподходящим инструментом сбора данных для многих типов вопросов. Это особенно верно, когда целью является изучение того, как люди чувствуют, думают и ведут себя в конкретные моменты времени в повседневной жизни. Для этой цели был разработан метод амбулаторной оценки.

В статье кратко описывается этот метод, его история и условия, при которых он особенно полезен или необходим в области психиатрии и психотерапии. В ней также дается представление об исследованиях амбулаторной оценки (АО) в области психиатрии и клинической психологии применительно к различным типам исследовательских вопросов. Наконец, обсуждаются ограничения, проблемы и возможности использования амбулаторной оценки. Расширенная библиография позволяет углубить знания в данной области.

Ключевые слова: амбулаторная оценка, примеры исследований, кратковременная экологическая оценка, методы ежедневников, оценка в реальной жизни, клиническая психология, психиатрия, психотерапия, экологическая валидность.

Информация об авторах

Meinrad Perrez — meinrad.perrez@unifr.ch; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-3200-5346>

Dominik Schoebi — dominik.schoebi@unifr.ch; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-3991-2712>

Валентин Анатольевич Абабков — valababkov@mail.ru; ORCID iD: 0000-0003-1925-8397

Как цитировать: Перре М., Шёби Д., Абабков В.А. Амбулаторная оценка в исследованиях и индивидуальном анализе случаев в психиатрии и психотерапии. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2022; 56:3:97-112. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2022-3-97-112>

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарность

Эта статья является адаптированной и расширенной версией части публикации: Perrez M & Schoebi D. *Das Ambulante Assessment (AA) in der Einzelfallanalyse*. In: M Reicherts & PA Genoud (Eds.), *Einzelfallanalyse in der psychosozialen Forschung und Praxis*, 2015;85-111. Опубликованный здесь вариант адаптированной части сделан с любезного разрешения издательства ЗКС и редакции.

The Ambulatory Assessment in Research and Individual Case Analysis in Psychiatry and Psychotherapy

Perrez M. ¹, Schoebi D.¹, Ababkov V.A.²

¹ Fribourg University, Fribourg, Switzerland

² Saint-Petersburg State university, Russia

Summary. The current article introduces a method of data collection that is of particular importance for research and individual case analysis of the experience and behavior of patients with mental disorders. Numerous questions cannot be adequately answered by conventional methods. In particular, the validity of

diagnoses and the testing of hypotheses about the functional relationship of disturbed behavior with antecedent or concomitant internal and external conditions cannot be fully examined with traditional tools. In recent decades, psychology has strongly favored the use of the questionnaire (or interviews) in many domains, which, although economical in time, is considered an inappropriate data collection instrument for many types of questions. This is especially true when the aim is to investigate how people are actually feeling, thinking, and behaving at specific points in time in everyday life. For this purpose, Ambulatory Assessment (AA) was developed.

The article briefly describes the method, its history, and the conditions under which it is particularly useful or necessary in the field of Psychiatry and Psychotherapy. It also offers insight into AA research in the field of psychiatry and clinical psychology with regard to different types of research questions. Finally, limitations, challenges and opportunities in using ambulatory assessment are discussed.

Keywords: Ambulatory Assessment, Experience Sampling, Ecological Momentary Assessment, Daily Diary Methods, Real Life Assessment, Clinical Psychology, Psychiatry, Psychotherapy, Ecological Validity.

Information about the authors:

Meinrad Perrez — meinrad.perrez@unifr.ch; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-3200-5346>

Dominik Schoebi — dominik.schoebi@unifr.ch ; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-3991-2712>

Valentin A. Ababkov* — valababkov@mail.ru ; ORCID iD: 0000-0003-1925-8397

To cite this article: Meinrad Perrez , Dominik Schoebi, Ababkov VA. The Ambulatory Assessment in Research and Individual Case Analysis in Psychiatry and Psychotherapy. V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology. 2022; 56:3:97-112. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2022-3-97-112>. (In Russ.)

Conflict of interest: The authors declare no conflicts of interest.

Gratitude

This article is an adapted and expanded version of a part of the publication: Perrez M & Schoebi D. Das Ambulante Assessment (AA) in der Einzelfallanalyse. In: M Reicherts & PA Genoud (Eds.), Einzelfallanalyse in der psychosozialen Forschung und Praxis, 2015;85-111. The version of the adapted part published here was made with the kind permission of the ZKS publishing house and the editors.

«Без большого преувеличения можно сказать, что историческое кризисное определение психологии Карлом Бюлером (K. Bühler) как «науки о душе без души» [12], может быть заменено современной оценкой психологии как «науки о поведении без поведения» К. Павликом и Л. Бузе (Pawlik K. & Buse L.) [50]. Утверждение К. Павлика и Л. Бузе (Pawlik K. & Buse L.) не утратило своего значения и по сей день как для психиатрических и клиничко-психологических исследований, так и для психологического анализа отдельных случаев. На каких психологических данных основаны важные части клинических психиатрических, клиничко-психологических исследований и практической деятельности? Это данные анкетирования и интервью.

Своей популярностью они обязаны, в том числе, и своей экономичности. Эти два метода используются не только для исследования вопросов самопрезентации личности (установок, самовосприятия и т.д.) или субъективного восприятия мира, для которых они представляют собой *via regia*, но и для исследования частоты, интенсивности и длительности поведения и переживаний, иногда предшествующих или сопутствующих внешним или внутренним условиям эмоционального, когнитивного уровня и эксплицитного поведения в настоящем или прошлом с временным горизонтом от недели до года [27].

Обзор немецких и американских журналов по психологии здоровья показывает, что за 20 лет в большинстве публикаций почти все вопросы за-

давались с помощью анкет [52; 35]. В более поздних публикациях, в дополнение к ретроспективным методам, отмечается рост числа методов, основанных на регистрации переживаний и поведения в реальном времени в повседневной жизни. Специалисты в области социологии и здоровья разработали «Амбулаторную Оценку» (далее – АО) с целью получения более точной информации об индивидуальном и межличностном поведении и переживаниях людей в реальном времени в повседневных условиях, а в медицине — о физиологических параметрах (например, при мобильной записи ЭКГ). Ниже, после характеристики АО, будет дан краткий обзор последних психологических разработок этого методологического подхода с его актуальностью для научных исследований и анализа отдельных случаев.

Характеристика и история амбулаторной оценки в психологии.

Зачем нужна амбулаторная оценка?

Даже самый сложный статистический анализ информации как по совокупным данным выборки, так и по отдельным случаям не может достичь большего, чем позволяет качество данных, на которых он основан. А это, в свою очередь, зависит от качества методов, с помощью которых эти данные были собраны. В качестве критериев для этого мы предлагаем, помимо обычных критериев качества, в особенности, их адекватность вопросам исследования и теории. Если пережива-

ния и поведение в повседневной жизни, психологические процессы или социальные взаимодействия должны быть зарегистрированы на основе теории поведения, ретроспективный самоотчет с помощью анкеты или интервью не является адекватным для получения фактических или функциональных контекстуальных знаний (например, «в последние два месяца я очень часто испытывал перепады настроения»).

Аналогично суммарный самоотчет (например, «когда я выхожу в свет, меня не замечают») в ответ на вопрос о том, какие эмоции или чувства человек обычно испытывает в определенных ситуациях или как он ведет себя в определенных ситуациях, не является адекватным, поскольку он ретроспективно фиксирует субъективное мнение человека, а не его реальные переживания и поведение. АО переживаний и поведения в повседневной жизни фиксирует непосредственное субъективное восприятие собственного или чужого поведения и переживаний в ситуации, в которой оно происходит или в непосредственной близости по времени [15] (например, «в настоящее время я чувствую себя под внешним контролем», или «...странно в своем собственном теле», или «...подавленным», или «...напряженным» и т.д.). В отличие от этого Т. Коннер и др. (Conner T. et al.) характеризуют обобщающий самоотчет («когда я испытываю стресс, я склонен чувствовать себя внешне контролируемым») как обобщенное субъективное знание или субъективную теорию о своем поведении и переживаниях, а ретроспективный самоотчет — как представление своего поведения и переживаний, отфильтрованное и реконструированное памятью.

Такие суммарные оценки частоты, вероятности или средней интенсивности являются обычными. Они предоставляют информацию о субъективной совокупности событий респондента вместо методичного статистического вывода. Такие обобщенные и ретроспективные отчеты требуют или могут адресоваться к теоретическим предположениям, специфическим для самовосприятия, отношений или памяти, а не к теоретическим концептам, специфическим для эмоций или поведения. Данные нельзя интерпретировать как «поведенчески верифицированные», потому что они фиксируют что-то другое [27; 88]. Для того, чтобы отобразить переживания, конкретные восприятия, мысли и поведение, нам нужны методы оценки, отличные от обобщенных или ретроспективных самоотчетов. Поскольку они опираются на субъективное восприятие себя и других, они подвержены различным источникам ретроспективных ошибок и ошибок памяти [47] и поэтому являются проблематичными, даже если используются только в качестве приблизительных показателей конкретных мыслей, чувств или поведения.

За последние десятилетия накопились впечатляющие данные о том, как формируется память. В качестве примеров можно привести зависимость запоминания позитивных и негативных событий от настроения, «конгруэнтность настроения» [8], «эффект ретроспекции» в отношении дифферен-

циальной вероятности припоминания цепочек событий, когда недавние события запоминаются лучше [79], или низкую надежность в отношении своего копинг-поведения в повседневной жизни [87]. «Эффект ретроспекции» означает тенденцию вспоминать прежние психические состояния менее позитивно, чем те, что были пережиты неделями или месяцами ранее [36].

Что такое Амбулаторная Оценка (АО) в современном понимании?

После длительной предыдущей истории за последние десятилетия были разработаны разнообразные методы амбулаторной оценки для измерения переживаний и поведения в естественных повседневных условиях и для регистрации событий [96].

Дневники, которые внесли значительный вклад в построение теории, особенно в психологии развития, можно считать предшественниками методов регистрации психологических переменных в полевых условиях.

Сегодня АО — это зонтичный термин для обозначения методов систематической регистрации характеристик переживаний и поведения, а также физиологических параметров в повседневной жизни [24; 25]. Субъективное содержание — это объект самовосприятия собственных переживаний и поведения, а также восприятия переживаний и поведения других людей или восприятия событий и особенностей окружающей среды в реальном времени восприятия. Объективное содержание может включать зарегистрированное аппаратурой вербальное, моторное или физиологическое поведение. В дальнейшем мы ограничимся АО особенностей переживаний и поведения в повседневных условиях. Для развития соответствующих психофизиологических исследований можно обратиться к работе И.М. Рауф и др. (Rauf I.M. et al.) [62].

Фиксация переживаний и поведения в полевых условиях также называется «само- и/или сторонним мониторингом» или «систематическим само- и/или сторонним наблюдением в полевых условиях» [54], «и амбулаторной оценкой» [22] или «амбулаторным мониторингом» [23] в немецкоязычном мире для психологических особенностей, а в англосаксонском мире известны под терминами «выборка переживаний» [38] и «экологическая кратковременная оценка», соответственно, «сбор данных в реальном времени» [78; 84] или «дневниковый метод» [10]. Объектом исследований являются отдельные люди. В зависимости от вопросов исследования и его организации данные могут также анализироваться в отношении диад, семей или более крупных социальных единиц (например, сотрудников отделения в больнице).

Варианты АО психологических особенностей переживаний и поведения

Буклетные и биперные методы в сравнении с компьютерными методами

Целью разработки психологической АО было создание условий для самонаблюдения и самоза-

писи таким образом, чтобы в повседневной жизни, как можно ближе к событиям, систематически и репрезентативно фиксировать интересующие переживания и поведение. В качестве предшественника АО ещё в 1930-х годах были приняты попытки регистрации деятельности испытуемыми, которой они занимаются в данный момент, каждые полчаса в соответствии с системами категорий при исследованиях бюджета времени [97]. В конце 1970-х годов, следуя параллельным разработкам в области коммуникации [33], начали оценивать, как испытуемые записывают чувства и действия в буклет всякий раз, когда зуммер подает сигнал сделать это по рандомизированному расписанию [17]. Это повысило временную точность записи.

Методы записи с помощью буклетов и пейджеров используются и сегодня, несмотря на свои ограничения. Идея заключается в том, чтобы записывать репрезентативные образцы поведения и ситуаций в структурированной форме, что четко отличает их от свободных и в лучшем случае непрерывных наблюдений, как это делал Ч. Дарвин (Darwin C.) со своим сыном [18].

С 1980-х годов на смену бумажно-карандашному варианту, поддерживаемому буклетами, пришли методы записи, поддерживаемые компьютером. Карманный компьютер брал на себя задачу контроля и производства сигналов. В зависимости от вопросов и поведения, интервалы могут быть запрограммированы фиксированными или в соответствии со случайным временным шаблоном. Компьютер также способен контролировать точность записи, фиксируя время записи в журнале. Точность важна для вопросов, которые связаны с временным измерением в смысле последовательности событий. Примером может служить анализ временных зависимостей в контексте межличностного взаимодействия, когда необходимо проверить, передается ли эмоциональное состояние на работе на настроение партнера вечером. Данные, основанные на анкетных данных, не подходят для этой цели. Кроме того, недостающие данные (пропуски) могут быть сообщены программой непосредственно пользователю. Адаптивное управление самонаблюдением и самоотчетом также возможно путем представления определенных вопросов в зависимости от предыдущих ответов (условный запрос/структура пункта), что очень сложно реализовать с помощью традиционных анкет. Среди других преимуществ — непосредственное хранение данных и легкая переносимость данных, при необходимости в режиме онлайн. Учитывая многочисленные преимущества компьютерного наблюдения и записи, осуществляемого самостоятельно и с помощью третьих лиц, в настоящее время широко используются компьютерные варианты.

Как буклетные, так и компьютерные разработки первоначально фокусировались на регистрации особенностей переживаний и поведения отдельных людей. Позже они стали включать диады, семьи и более крупные социальные единицы,

такие как отделы компании [60]. Первые диадические исследования АО с помощью буклетов и пейджеров были проведены Р.Л. Репетти (Repetti RL.) [68] и др. [9], в том числе для семей [37]. Первые индивидуальные компьютерные процедуры были опробованы в 1980-х годах [50], для психологии личности [53] и психологии стресса [64].

Впоследствии межличностные компьютерные системы оценки, такие как FASEM-C, были впервые разработаны для анализа семейного стресса и межличностной регуляции эмоций в семье [57; 56].

Вставка 1: FASEM-C

Система FASEM-C включает в себя шесть опросов в день, причем первый опрос начинает сам испытуемый утром после подъема, а последующие — синхронизированные для всех членов семьи (родителей и детей до 14 лет) — опросы запускаются случайным образом по акустическому сигналу с 2-часовыми интервалами.

Система была запрограммирована таким образом, чтобы обеспечить возможность персонализации. Когда система активируется, сначала представляются последовательности вопросов, основанные на текущем состоянии здоровья и оценке ситуации. Затем собираются характеристики контекста (присутствующие лица, местонахождение), восприятие других членов семьи, виды деятельности, стрессовые ситуации, поведение по преодолению сложностей, переживания и поведение, связанные с напряжением и конфликтами, а также социальная поддержка.

Предварительная форма процедуры была опробована в буклетном варианте (FACEM) в НИПНИ им. В.М. Бехтерева [1; 2. Процедура позволяет не только надежно регистрировать поведение, связанное с эмоциональным и соматическим благополучием в контексте семьи или пары, но и анализировать сопутствующие внешние (например, обстановку) и внутренние (например, когниции) условия.

Вставка 2: Современные технологические возможности

С быстрым развитием технологий смартфонов и планшетов возможности реализации методов АО стали более гибкими, а в некоторых случаях и более простыми. В то время как устройства PDA исчезают, большая часть населения привычно пользуется смартфонами и постоянно подключена к Интернету. Онлайн-платформы для составления анкет (например, SurveyMonkey или Qualtrics) предлагают адаптированные для смартфонов шаблоны, которые можно использовать для проектов АО, где планируется ежедневный ввод данных (например, ежедневные дневники), особенно в сочетании с сервисами подсказок (например, SurveySignal), где можно настроить автоматизированные подсказки для заполнения форм через текстовые сообщения. Более сложные и более интенсивные схемы (например, с более узкой временной выборкой или с вопросами, привя-

занными к определенному времени или событию) часто требуют специализированных приложений, которые можно установить на смартфоны и планшеты. Отличные платформы с открытым исходным кодом для разработки амбулаторных приложений для исследований и клинической практики разработаны в Университете Левена (<https://ppw.kuleuven.be/okp/platforms/>).

Большинство смартфонов можно использовать со специализированным программным обеспечением, хотя большее количество приложений доступно для использования с операционной системой Android.

Выборка по времени в сравнении с выборкой по событиям

Как типы выборок, выборки по времени следует отличать от выборок по событиям.

В выборках по времени (см. пример во вставке 1) триггерами наблюдения в реальном времени являются запланированные временные точки в течение дня. Они допускают множество вариантов дизайна; промежутки времени между наблюдениями может варьироваться. Это зависит от ожидаемой частоты появления целевого поведения.

Определенное фиксированное время может быть включено, если оно представляет интерес, например, окончание рабочего дня на рабочем месте. Схема выборки по времени предназначена для обеспечения репрезентативности ситуаций за выбранный период времени. Выбор схемы выборки, т.е. частоты опросов и промежутка времени между ними, а также временных периодов, в которые проводятся измерения, должен быть теоретически обоснован и определяться ожидаемой изменчивостью измеряемого конструкта. В психопатологическом контексте категории самонаблюдения касаются пунктов, относящихся к вопросам об изучаемых расстройствах.

Дизайн выборки времени может сочетаться с выборкой событий, например, каждый раз, когда испытуемый переживает конфликт со своим партнером, он сохраняет соответствующую информацию об этом в структурированном виде, или, если попросить испытуемого не ограничиваться наблюдениями и записями, связанными с сигналом, например, в полдень и вечером ретроспективно записывать значимые события дня. В первом случае говорят о сигнально-контингентной, а во втором — о событийно-контингентной записи [32].

В событийно-контингентной выборке наблюдаемое событие является триггером для наблюдения [46]. Например, человека просят наблюдать и записывать каждый раз, когда он или она чувствует субъективный стресс. Затем компьютер задает соответствующие вопросы, на которые нужно ответить (например, «Что я сейчас делаю?», «Где я сейчас нахожусь?», «Вовлечены ли другие люди?», «Как я себя сейчас чувствую?» и т.д.). М. Перре и М. Райхертс (Perrez

M, Reicherts M.) [53; 56] разработали и протестировали такую компьютерную систему регистрации (COMES и, соответственно, COMRES) для оценки стресса и копинга в 1980-х годах. Выборка событий особенно уместна, когда регистрируемые события достаточно редки или имеют отношение к теории субъективных событий внутриличностного процесса (например, при изучении условий, при которых человек испытывает суицидальные мысли), или когда интерес представляют события, которые можно легко и относительно однозначно объективировать (например, прием пищи или алкоголя).

Однако, когда целью является объективная регистрация событий, а эти события, тем не менее, предполагают сильное субъективное участие, АО не подходит в каждом случае, например, при изучении того, как часто человек подвергается социальному отвержению. Однако и в этом случае выборка событий может дать ценную информацию для построения гипотезы.

Критерии качества для методов амбулаторной оценки

Ожидаемая более высокая экологическая валидность психологических данных, касающихся поведения в полевых условиях, не освобождает методологию АО от других критериев качества: требований, чтобы методы были объективными, надежными, валидными, точными и минимально реактивными [80].

Объективность

Критерий объективности изначально представляет интерес для методов АО, которые регистрируют характеристики поведения в полевых условиях с помощью технических средств, независимых от наблюдателей, таких как актометр для регистрации характеристик физического движения людей или электронно-активируемый регистратор для регистрации характеристик акустической среды наблюдаемого человека или для измерения физиологических характеристик [43]. Для записи субъективных характеристик действующих лиц, таких как текущие эмоции, мысли и т.д., объективность играет второстепенную роль. Однако при регистрации может представлять психологический интерес то, какую информацию дают испытуемые о текущей деятельности, которую они осуществляют с одним или несколькими другими лицами в данный момент. Например, если в семье несколько человек одновременно наблюдают за собой и другими, то относительное согласие наблюдателей может быть релевантной психологической переменной, влияющей на объективность или интерсубъективность. Объективность может быть ненадежной переменной, если она основана на агрегированных субъективных отчетах о событиях, или на выборках событий, например, при частотном сравнении событий между людьми.

Надежность

Что касается надежности, совокупная надежность поначалу очевидна.

Последовательные наблюдения относительно этой переменной сокращаются вдвое с помощью метода «чет-нечет», а затем две половины коррелируются [54; 97]. Если переменная АО измеряется несколькими пунктами, например, текущее эмоциональное благополучие, то так называемая локальная надежность (например, через расчет альфа Кронбаха) позволяет оценить внутреннюю согласованность. Расчет внутренней согласованности коротких шкал (всего с несколькими пунктами) в течение нескольких измерений и, таким образом, возможно, изменений у одного человека, является значимой величиной для применения к нескольким индивидуальным случаям. Примеры коротких мер, разработанных для АО, приведены в следующих работах [94], [48]. Для амбулаторного применения довольно часто используются короткие шкалы, состоящие всего из 2-4 пунктов.

Реактивность

Данные о реактивности дают информацию о том, в какой степени метод — через процесс наблюдения — влияет на сами регистрируемые переживания или поведение.

Этот вопрос очевиден в случае самонаблюдения, поскольку протоколирование вмешивается в естественную последовательность переживаний или поведения, и эта последовательность, возможно, прерывается или изменяется в таком процессе. Если, например, первая половина наблюдений сравнивается со второй и наблюдается явное увеличение или уменьшение частоты, это может быть связано с реактивностью метода [54; 56; 57].

Точность

Точность следует упомянуть в качестве еще одного критерия. Она информирует о том, в какой степени испытуемый придерживается инструкции по выполнению наблюдения и регистрации сразу после сигнала. Она измеряется задержкой между сигналом, побуждающим к наблюдению, и регистрацией в карманном компьютере: чем короче задержка, тем выше качество данных. Поэтому точность также называют послушностью сигнала.

Об аспектах валидности и дальнейших вариантах надежности см. следующие источники [50; 49; 22; 80; 83; 89].

Когда АО является методом выбора?

Избранные объекты измерения в полевых условиях

АО можно рассматривать как методологическую серебряную пулю для измерения психологических характеристик явного и скрытого эмоционального и когнитивного поведения в полевых условиях. В большинстве психологических поле-

вых исследований, как в психодиагностическом анализе отдельных случаев, так и в классификационной диагностике психических расстройств (описано во введении) в прошлом применялись опросники и интервью для получения установочных факторов или убеждений, или тесты, независимо от исследовательских вопросов и теоретических предпосылок. Это одинаково верно как для психотерапевтической и психиатрической практики, так и для научных исследований. Сегодня эти методы могут быть дополнены и частично заменены АО.

Переживания и поведение могут касаться отдельных людей, диад или отделов учреждений, например, стресс в отделениях больницы.

Избранные вопросы исследования

Болджер и др. (Bolger N. et al.) [10] в своей типологии исследовательских вопросов для АО выделили три типа: (а) достоверная информация на уровне человека (исходный уровень), (б) полученные оценки изменений человека (в человеке) с течением времени и индивидуальные различия при таких изменениях, и (в) анализ причин изменений человека и индивидуальных различий. Ниже мы проецируем эти три типа на клиническую область.

Как ведет себя человек и что он испытывает в естественных условиях? Описательные вопросы исследования

Когда необходимы точные данные при проведении психотерапевтического, медицинского или психиатрического вмешательства, например, для получения исходной информации, чтобы обнаружить изменения, возможно, небольшие, после периода вмешательства, необходимы точные исходные и последующие данные.

Субъективно обобщенные оценки целевой личностью часто не могут их заменить, поскольку они неточны и необъективны. АО позволяет получить более надежное представление о переживаниях и поведении человека: регистрация частот и интенсивности, а также (индивидуальных) средних значений и диапазонов вариаций определенных состояний благополучия и поведения при соответствующих формах поведения и переживаний. Не только открытое поведение, но и эмоциональный опыт человека в повседневной жизни, который играет центральную роль как в клинической психологии, так и в психологии здоровья, может быть исследован с помощью АО гораздо более дифференцированным и экологически обоснованным способом.

Система Learning Affect Monitor (LAM) [66] сочетает регистрацию основных измерений (валентности и активации) с регистрацией эмоций-описаний, которые человек испытывает и записывает в процессе действия. Обучающая система способна вызывать типичные характеристики эмоционального опыта.

В качестве референтных систем для индивидуальных диагностических утверждений может ис-

пользоваться внутриличностное пре-пост сравнение поведения в разные моменты времени, сравнение индивидуально измеренного значения с референтной группой в смысле психометрики, а также сравнение индивидуально измеренного значения с определенным целевым значением [63].

В области вмешательства референтной системой отсчета обычно является не только популяция, но и изменение соответствующих характеристик человека с течением времени. При внутриличностном сравнении до и после наблюдений измеренные значения отдельных фаз, начиная со стабильного основного показателя, образуют систему отсчета для отдельных диагностических утверждений. Они дают подсказки о ходе и динамике изменений.

Примерами для диадического уровня являются описательные исследования эмпатии: например, см. [92] или влияния ожиданий на супружеское взаимодействие [72].

В семейной сфере с конца 1990-х годов появились описательные исследования АО, посвященные семейному опыту и семейному стрессу в повседневной жизни, в том числе в России о семейном стрессе [1]; или в Швейцарии о стрессе пары после рождения первого ребенка [20]; о регулировании конфликтов в семьях [72], об эмоциональных процессах в семьях [40]; о каузальной атрибуции в семейном взаимодействии [34], [59]. У. Бауманн и др. (U. Baumann et al) [6] расширили применение компьютерного АО для фиксации социальных сетей. Исследования институционального уровня включали изучение стресса в отделениях интенсивной терапии больниц [42]; примерами исследований транскультурного уровня являются следующие работы [74; 75; 76].

Соответствует ли человек критериям принадлежности к клинической поведенческой или эмпирической категории (например, согласно DSM 5 или МКБ 11)?

Классификационные системы психических расстройств, такие как DSM, также служат для описательных вопросов. Аналогично определенному целевому значению в диагностике, ориентированной на критерии, критерии классификационной системы психических расстройств могут использоваться в качестве системы отсчета для отнесения пациента или его характеристик к категории расстройства. Например, для большой депрессии в соответствии с DSM 5 диагностические критерии могут быть переведены в категории самонаблюдения, а условия наблюдения могут быть определены. Во вставке 2 показан пример случайной выборки в течение одной недели.

Вставка 3: Критерии DSM как категории АО

DSM 5 в качестве примера первых двух критериев.

Критерии А:

1. Депрессивное настроение большую часть дня, почти каждый день, на что указывает либо

субъективный отчет (например, чувствует себя грустным, пустым, безнадежным) и/или систематическое наблюдение, сделанное другими (например, выглядит испуганным).

2. Заметно сниженный интерес к удовольствию от всех или почти всех видов деятельности большую часть дня, почти каждый день (на что указывает либо субъективный отчет, либо наблюдение)».

Перевод в категории самонаблюдения АО:

1. В данный момент я чувствую себя подавленным (грустным, пустым, безнадежным...).

2. В данный момент я не чувствую интереса (никакого?) к приятной деятельности.

Перевод в категории внешнего наблюдения АО, например, для партнера депрессивного пациента:

1. Мой партнер в данный момент чувствует себя подавленным (кажется грустным, пустым, безнадежным...).

2. Мой партнер в данный момент не проявляет интереса к какой-либо приятной деятельности. Способы наблюдения за собой и другими:

- 7 наблюдений в день в течение 7 дней подряд.

- Наблюдения иницируются звуковым (или вибрационным) сигналом с компьютера или смартфона.

- Наблюдатель (или оба наблюдателя) должны наблюдать за собой или своим партнером при каждом сигнале и записывать результат в компьютер.

Временное распределение — от подъема утром до 10 часов вечера как случайная выборка времени.

- Категориальное содержание может быть записано с помощью оценок по различным измерениям.

Для оценки:

Неточные количественные характеристики DSM «большую часть дня», «почти каждый день» или «почти все» нуждаются в уточнении. Соответственно, в настоящем примере требуется провести несколько измерений, охватывающих течение дня в течение нескольких дней. Распределение результатов в течение дня и недели в собственной и/или другой перспективе позволяет сделать гораздо более надежное заявление о выполнении критерия.

Этот пример позволяет гораздо надежнее отнести соответствующие особенности поведения и переживаний к категории большого депрессивного расстройства в соответствии с критериями DSM. С точки зрения диагностики достижения цели и «клинической значимости», человек, поведение которого до терапии соответствовало критериям отнесения к данной категории, после вмешательства уже не должен соответствовать этим критериям.

Прирост информации впечатляет, когда систематическое наблюдение за симптомами сравнива-

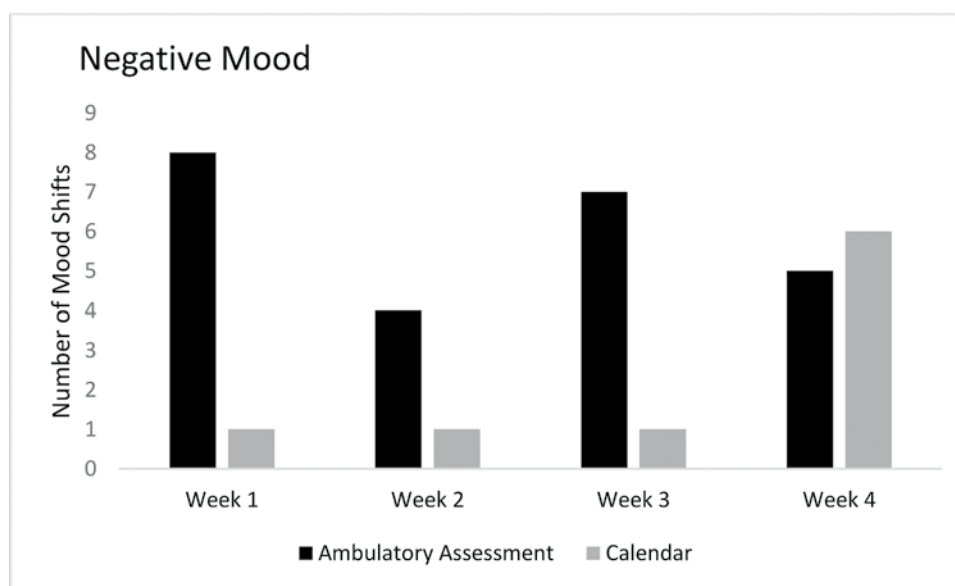


Рис. 1. Сравнение негативных сдвигов настроения в неделю у пациента с пограничным расстройством личности, выявленных по амбулаторным записям, собранным за 4 недели, и ретроспективного воспоминания о сдвигах настроения за тот же период, оцененных с помощью инструмента самоотчета на основе календаря в конце 4-й недели (адаптировано из Т.М. Piasecki и др.)

Figure 1. Comparison of negative mood shifts per week from a patient with borderline personality disorder, as identified from ambulatory assessment records collected over 4 weeks and by retrospective recall of mood shifts during the same period as assessed with a calendar-based self-report instrument at the end of Week 4 (adapted from Piasecki T.M. et al [61])

ется с ретроспективным анализом пациента. Примером служит следующее исследование [61]:

Как показано на Рис.1, авторы сравнили ретроспективные данные, записанные с помощью ретроспективного календаря (серый цвет), с амбулаторными данными, собранными в режиме реального времени (черный цвет). Этот пример убедительно демонстрирует, что за исключением непосредственно прошедшей недели [4], ретроспективные отчеты о колебаниях настроения резко недооценивают колебания настроения, оцененные с помощью АО в момент их возникновения.

Другие [28] ретроспективно оценили суицидальные мысли у 51 пациента с большой депрессией в течение одной недели с помощью АО и впоследствии с помощью интервью, проведенного по золотому стандарту (Шкала суицидальных идей (SSI)) за тот же период. Они обнаружили, что впечатляющие 58% пациентов, которые зафиксировали суицидальные мысли в определенных ситуациях с помощью АО, не сообщили о суицидальных мыслях при ретроспективном опросе по SSI.

Почему люди переживают и ведут себя определенным образом? Экспликативные вопросы исследования

В той мере, в какой психологические факторы вовлечены в этиологию или патогенез психических расстройств в узком смысле или переживаний и поведенческих проблем в субклиническом смысле, методология АО расширяет возможности

наблюдения в естественных условиях за переживаниями и поведенческими аспектами для рандомизированных контрольных исследований и исследований индивидов [67], а также для психотерапевтических или психофармакологических вмешательств в практике.

В контексте вмешательства, помимо проявления дисфункционального поведения и переживаний на практике, основной интерес представляет то, почему или при каких условиях оно проявляется преимущественно, т.е. этиология или патогенез расстройства. Внутрличностные вариации переживаний и поведения обычно связаны с внутренними или внешними условиями, которые предшествуют или следуют за ними, возникают одновременно или изменяются синхронно. Во всех трех случаях выявление с помощью АО этих условий может быть терапевтически значимым.

Поведенческий и когнитивный анализ в когнитивно-поведенческой терапии служит для выявления соответствующих внутренних и внешних условий. Таким образом, закономерности поведения могут быть обнаружены в их встраивании в условия, способствующие расстройству. Существуют ли провоцирующие ситуации, в которых дисфункциональное поведение проявляется преимущественно? Можно ли выявить подкрепляющие последствия? Триггеры и последствия могут быть открытыми, т.е. ситуациями, доступными внешним наблюдателям, или скрытыми, т.е. внутренними, саффективными, когнитивными или психофизиологическими стимулами.

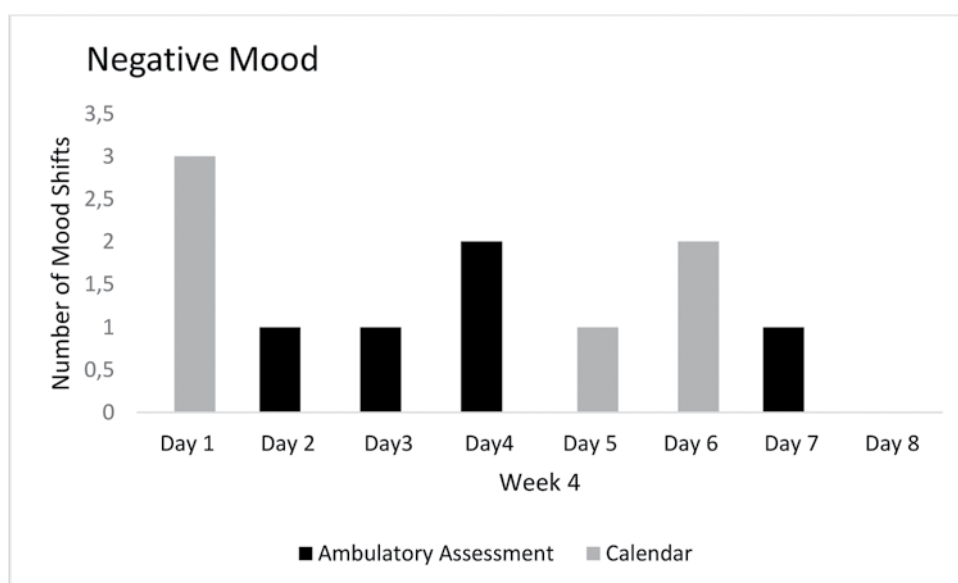


Рис. 2. Сравнение изменений настроения в день при разных способах оценки (амбулаторный и ретроспективный календарь) на 4-й неделе (адаптировано из Т.М. Пьясеки и др.)

Figure 2. Comparison of mood shifts *per day* across assessment modes (ambulatory vs. retrospective calendar) during Week 4. (adapted from Piasecki TM. et al.) [61]

Диагностический поиск соответствующих условий использует научные этиологические и патогенетические знания в качестве эвристики, насколько такие знания доступны.

Обнаруженные таким образом временные зависимости изначально представляют собой индивидуально-правовые гипотезы при анализе отдельных случаев. Этот статус присущ им постольку, поскольку за основу берется не экспериментальный дизайн (например, дизайн А-В-А-В) в более узком смысле, а коррелятивный (естественная вариация условий). В контексте практики вмешательства это, как правило, именно такая ситуация.

Особую важность представляет то, что для выявления возможной зависимости поведения от конкретных ситуаций АО иллюстрирует большие расхождения между ретроспективными результатами и результатами систематического самонаблюдения, при регистрации поведения и переживаний, связанных с событиями, в описанном ранее исследовании одного случая, проведенном Т.М. Пьясеки и др. (Piasecki TM. et al.) [61]. Однако хорошая согласованность в частоте колебаний настроения между ретроспективной оценкой на 4-й неделе и систематической записью АО (см. Рис.1) оказалась лишь кажущейся. Что касается согласования временного распределения колебаний по дням, то ретроспективные данные гораздо менее полезны, чем кажется на первый взгляд (см. Рис.2). Даже если ретроспективная оценка и амбулаторная запись количества колебаний настроения на 4-й неделе сходятся довольно хорошо, при ближайшем рассмотрении оказывается, что ежедневные данные почти не совпадают. Таким образом, если дополнительно задаться вопросом, мо-

гут ли определенные типы ситуаций вызывать перепады настроения, то собранная ретроспективная информация окажется мало полезной.

Методология АО подходит для того, чтобы придать новый импульс исследованиям патогенеза и условий, поддерживающих расстройства. Так, на уровне групповых исследований существует значительное количество рандомизированных контрольных испытаний. Например, мета-анализ 12 исследований АО с участием 619 больных шизофренией и 730 здоровых людей показал, что вопреки лабораторным результатам предыдущих исследований больные шизофренией наблюдают в повседневной жизни больше негативных и меньше позитивных эмоций по сравнению с контрольной группой здоровых людей [61].

Что касается, например, расстройств пищевого поведения, то, как показали исследования АО [70], повторяющееся негативное мышление у лиц с расстройством пищевого поведения предсказывает нарушение пищевого поведения в повседневной жизни, как на уровне краткосрочных поведенческих последовательностей, так и на уровне долгосрочных последствий. Более сильное негативное мышление предсказывало более сильное проявление симптомов расстройства пищевого поведения. В отношении расстройств пищевого поведения мы ссылаемся на мета-анализ [30], а в отношении аддиктивных расстройств — на следующий обзор [41].

Вставка 4: Пример анализа взаимосвязи между эмоциональным благополучием и течением времени

Субъективное благополучие, связанное с течением времени дня и течением времени недели,

можно изучать индивидуально и в групповых исследованиях с АО. Например, в «Фрибургском семейном проекте» исследовалось состояние благополучия во времени в семьях с подростками из нормальной популяции с помощью FASEM-C. П. Вильгельм (Wilhelm P.) [91] проанализировал данные 6 ежедневных отчетов в течение одной недели у 314 человек из 96 семей, используя многоуровневое моделирование для корректировки других влияющих факторов путем разложения дисперсии. Анализ иллюстрирует методологические преимущества многоуровневой методологии для преодоления проблем, присущих данным АО (включая зависимость данных, распределения данных, несовместимые для традиционных статистических методов). Вильгельм смог показать, что траектория настроения с понедельника по пятницу имеет циркадную структуру. В среднем, самоотчетное эмоциональное состояние находится в положительном диапазоне; оно начинается утром с самого низкого значения, повышается до полудня; затем следует за первой поворотной точкой, а позже продолжает повышаться: Аналог биоритма? С полудня пятницы можно наблюдать эффект выходных. Выходные бросают свой отблеск вперед!

В тех же рамках используется во «Фрибургском семейном проекте» FASEM-C для анализа данных 568 нормальных людей из 173 семей с подростками, чтобы проанализировать, как сообщения о соматических жалобах в течение дня и недели различаются по полу и поколению [45]. И снова многоуровневый анализ выявил криволинейную закономерность. Больше всего жалоб поступало утром и вечером, причем чаще всего о них сообщали женщины (матери и дочери-подростки).

Увеличение частоты жалоб к вечеру было особенно выражено среди подростков.

«Фактор времени» также играет определенную роль в изучении психических расстройств. К.М. Биггс и др. (Biggs QM. et al.), [7] с помощью АО наблюдали возникновение посттравматических симптомов в повседневной жизни у лиц с диагнозом ПТСР в течение недели (будни против выходных). Или исследовали важность хода дня для депрессивного настроения и суицидальных мыслей у пациентов с большой депрессией по сравнению со здоровой группой сравнения [16]. Обзоры исследований АО в области аффективных расстройств см. в следующих публикациях [85; 4].

Анализ предшествующих, последующих и сопутствующих внутренних и внешних условий нарушенного поведения и переживаний может быть расширен за счет одновременной регистрации физиологических параметров, как это было реализовано, например, при панических расстройствах и специфических фобиях [5].

Помимо объяснения внутриличностных вариаций поведения в зависимости от времени суток или конкретных ситуаций, АО подходит для анализа социальных взаимодействий в межличностных ситуациях. Подобно индивидуальным процессам, в которых переживания и поведение че-

ловека меняются со временем в зависимости от условий окружающей среды, событий и ситуаций или во взаимодействии с ними, межличностные процессы представляют собой динамическую последовательность взаимодействия двух или более индивидов во времени. Используя синхронизированные АО нескольких партнеров, такие последовательности можно фиксировать и анализировать, как в отдельном случае диады, так и для совокупности нескольких отдельных случаев [77]. Наконец, такое содержание можно обсуждать на совокупном уровне, как в следующей работе [58], где исследовалось управление социальными конфликтами внутри и вне семьи и рассматривались расхождения в восприятии поведения между партнерами по взаимодействию. Однако процессы во времени также могут быть зафиксированы и проанализированы, как в работах Д. Шёби и др. (Schoebi D. et al.) [71; 72], где влияние поведения родителей по управлению конфликтами на благополучие семьи или ожидания благополучия партнера были изучены как предшественники последующих взаимодействий пары в трех различных ситуациях — от окончания рабочего дня до времени возвращения домой и возвращения домой с работы. Другим примером может быть вопрос о том, влияет ли в парах переживание гнева одним из партнеров в повседневной жизни на депрессивное настроение другого на следующий день и модулируется ли эта возможная связь культурными факторами, что может быть изучено на исследовательском уровне с помощью АО [75; 3], и что трудно представить на уровне анкеты. Методы АО также полезны для изучения клинически значимых черт, которые могут подрывать межличностную адаптацию, таких как чувствительность к отвержению [69]. Можно найти другой интересный пример, включающий сиюминутные когниции [34], где изучались каузальные атрибуции в 75 семьях с ребенком-подростком. Члены семьи 7 раз в день записывали в журнал FASEM, среди прочего, как они себя чувствовали, были ли другие люди вовлечены в негативное или позитивное чувство, и кому приписывалась причинность для позитивных / негативных чувств.

Агрегируя и используя отдельные случаи, она проанализировала, в какой степени различия в приписывании причин связаны с благополучием членов семьи и удовлетворенностью семьей. Таким образом, она также смогла определить «козлов отпущения» в семьях, т.е. лиц, которым другие члены семьи непропорционально часто приписывают причину их собственного плохого самочувствия.

Наконец, следует упомянуть о кросс-культурных сравнениях опыта и поведения в повседневной жизни российских и швейцарских родителей. Так [3], сравнивались переживания и преодоление стресса в российских и швейцарских семьях. Реакции родителей на нежелательное поведение в стрессовых ситуациях в карательном поведении не отличаются, но российские родители

ли переживают значительно больше таких стрессовых ситуаций (см. также [73]).

Очевидно, что на пути к лучшему пониманию этиологии, патогенеза и поддержания психических расстройств, в которых могут быть задействованы генетические и биологические факторы, большое значение будут иметь многофакторные подходы, к чему уже давно призывал Дж.Л. Энгель (Engel GL.) [21] в своей программной статье о психосоциальном подходе. В последние годы этот призыв был сильно дифференцирован в биологическом и психологическом измерениях в «Критериях исследовательских доменов (RDoC)», вдохновленных NIMH [13]. Методология АО может способствовать лучшему отражению эмпирических и поведенческих измерений в естественных условиях.

Исследование с помощью АО психотерапевтических или психофармакологических эффектов отдельных видов лечения или методов лечения

Не только для анализа и диагностики психических расстройств, но и для обзора психотерапевтических и психофармакологических вмешательств на основе методов амбулаторной оценки были проведены многочисленные исследования, в том числе рандомизированные контролируемые. Можно привести несколько примеров.

О лечении пациентов с большой депрессией. Следующее исследование [31] имело целью проверить у студентов колледжа, страдающих депрессией, можно ли повысить приверженность к медикаментозной терапии антидепрессантами путем предоставления поддержки через приложение для смартфона, которое напоминает человеку о необходимости приема антидепрессанта. Результаты, полученные на студенческой группе из 57 участников, показали значительно лучшую приверженность терапии в группе с приложением по сравнению с рандомизированной контрольной группой без поддержки в виде напоминаний.

В рандомизированном исследовании исследовалась способность различать включения аффективных паттернов в повседневном контексте, чтобы определить, приводит ли метод эмпирической выборки (ESM) у пациентов с аутизмом и депрессией, принимающих антидепрессанты, к более дифференцированному восприятию ситуативных включений собственного позитивного аффекта и снижению депрессивных симптомов [81]. В этом исследовании с тремя группами показано значительное достоверное увеличение баллов по шкале «доверие» в группах с еженедельными встречами с обратной связью и с псевдообратной связью, в то время как в контрольной группе наблюдалось снижение этих баллов.

5. Ограничения и возможности Амбулаторной Оценки

Технологические разработки последних двух десятилетий привели к использованию новых ме-

тодов исследования и диагностики, которые позволяют одновременно оценивать психологические, физиологические и экологические характеристики. Они значительно расширили возможности наблюдения за поведением и экспериментирования.

Ограничения АО изначально заключаются в приверженности клиентов и пациентов, в их относительной готовности и мотивации участвовать в диагностической работе. Это очень часто удается сделать в отношении людей с дистрессом, при условии, что они получают хорошую поддержку в период наблюдения. Мы обследовали тысячи пар и семей, а также множество индивидов, изученных с помощью тщательно разработанных процедур АО в разных странах и культурах (например, COMES, FASEM,

FASEM-C и т.д.), и обычно встречали хорошее участие и высокое доверие сигналам (низкая поддержка между сигналом устройства и записью наблюдения) со стороны лиц, которые привлекались для исследования. Тем не менее, достоверный самоотчет о только что пережитом в реальном времени требует внимания и искренности.

Другим препятствием могут быть технические требования: наличие компьютеров PALM, смартфонов, iPad или небольших планшетов, необходимых мощностей для управления данными и, возможно, сложных требований к оценке. Даже если это означает отказ от некоторых преимуществ, бумажные и карандашные версии также могут хорошо служить при определенных условиях, особенно при сборе данных с помощью коротких последовательностей вопросов [29].

В таких исследованиях статистический анализ должен учитывать зависимость данных АО, учитывая их серийную структуру [91]. Для различных проблемных областей были предложены руководства по проведению исследований по оценке АО [82; 89].

Несмотря на эти препятствия, АО посредством самонаблюдения (и, возможно, внешнего наблюдения) имеет преимущество не только в том, что позволяет фиксировать переживания и поведение, близкие к событиям в естественной среде. Для многих задач в психологической, психиатрической и педагогической практике оно позволяет человеку улучшить самосознание своих переживаний и поведения в повседневной жизни, т.е. стать более чувствительным к собственному (и, возможно, чужому) поведению. Осознание собственных чувств, мыслей и поведения является необходимой предпосылкой для изменений во многих вмешательствах в психосоциальной сфере, например, в когнитивно-поведенческой терапии [90].

Между тем, прирост преимуществ АО по сравнению с опросниками и интервью для надежного внутри- и межличностного анализа поведения и переживаний в повседневных условиях в частной и профессиональной сферах впечатляет.

Особенности самого проблемного поведения, а также его предшественники и последствия, или проблемные особенности взаимодействия пары

могут быть более надежно проанализированы и терапевтически обработаны в психотерапевтическом поле. Даже в оперативных рабочих контекстах АО нашла плодотворное применение [65; 42].

Методология амбулаторной оценки широко используется в исследованиях в последние десятилетия. В 2008 году было основано международное Общество амбулаторной оценки (SAA). За ним в 2012 году последовал «Справочник по методам исследования повседневной жизни» под редакцией М. Меля и Т. Коннера. (Mehl M., Conner T) [44]). Согласно библиографии Ebner-Primer's Ambulatory-Assessment Bibliography (2006-2020), ежегодное количество англоязычных публикаций в журналах с 2006 по 2019 год увеличилось почти в шесть раз (с 131 до 746 в год). Также появился ряд мета-анализов и комплексных обзоров результатов исследований АО по психическим расстройствам (см. выше).

Кроме того, технологические разработки позволяют создавать психотерапевтические методы лечения с использованием мобильных телефонов, некоторые из которых интегрируются в АО. Ряд исследований документирует возможности и дополнительные преимущества психотерапевтического лечения с использованием новых средств,

которые подходят для поддержки поведения в повседневной жизни или даже используются в качестве основного средства лечения расстройств; например, лечение ожирения в рандомизированном контролируемом исследовании, в котором центральные компоненты лечения применялись с помощью смартфона [51]. Обзор технологических методов лечения с применением АО при депрессивных расстройствах см. в следующей работе [14], а при тревожных расстройствах — [86].

Такие амбулаторные системы вмешательства оказываются перспективными в исследованиях и на практике благодаря своей гибкости и приспособляемости к повседневным условиям. На этом фоне очевидно, что психологические и медицинские профессии в настоящее время функционируют гораздо ниже своих возможностей, предоставляемых современными технологическими разработками, и такие возможности должны быть заложены в будущем. Как правило, они не заменяют психотерапевтическое и медикаментозное лечение, но способны поддерживать терапию. Преимущества гибкого использования АО признаны не только в практике психиатрии и клинической психологии, но и в научных исследованиях [11; 39].

Литература / References

1. Абабков В.А., Перре М., Планишерел Б. Систематическое исследование семейного стресса и копинга. Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 1999; 2: 4-8. Ababkov VA, Perrez M, Plancherel B. A systematic study of family stress and coping. *Obozrenie psikiatrii i medicinskoj psihologii im. V.M. Bekhtereva*. 1999;2:4-8. (In Russ.).
2. Абабков В.А., Перре М. Адаптация к стрессу. Теория, диагностика, терапия. СПб: Речь; 2004. Ababkov V.A., Perrez M. *Adaptacia k stress. Teoria, diagnostica, terapia*. SPb: Rech; 2004. (In Russ.).
3. Абабков В.А., Перре М., Шёби Д. Личностные характеристики родителей и копинг семейного стресса (транскультуральное исследование). Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2007;3:4-8. Ababkov V.A., Perrez M., Schoebi D. *Personal characteristics of parents and coping family stress (transcultural study)*. *Obozrenie psikiatrii i medicinskoj psihologii im. V.M. Bekhtereva*. 2007;3:4-8. (In Russ.).
4. Aan Het RM, Hogenelst K., Schoevers RA. Mood disorders in everyday life: A systematic review of experience sampling and ecological momentary assessment studies. *Clin.Psychol.Rev.* 2012;32:510-523.
5. Alpers GW. Ambulatory assessment in panic disorder and specific phobia. *Psychological Assessment*. 2009;21(4):476-485.
6. Baumann U, Thiele C, Laireiter A, Krebs A. Computer-assisted interaction diary on social networks, social support, and interpersonal strain. *In J Fahrenberg, M Myrtek (Eds.), Ambulatory Assessment. Computer-Assisted Psychological and Psychophysiological Methods in Monitoring and Field Studies*. Seattle: Hogrefe & Huber Publishers. 1996;69-83.
7. Biggs QM, Ursano RJ, Wang J, Krantz DS, Carr RB, Wynn GH, Adams DP, Dacuyan NM, Fullerton CS. Daily variation in posttraumatic stress symptoms in individuals with and without probable posttraumatic stress disorder. *BMC Psychiatry*. 2019;19, Article 56. <https://doi.org/10.1186/s12888-019-2041-7>
8. Blaney PH. Affect and memory: A review. *Psychological Bulletin*. 1986; 99: 229-246.
9. Bolger N, DeLongis A, Kessler RC, E A Schilling EA. The Effects of Daily Stress on Negative Mood. *Journal of Personality and Social Psychology*. 1989;57(5):808-18. DOI:10.1037/0022- 3514.57.5.808
10. Bolger N, Davis A, Rafaeli E. Diary methods: Capturing life as it is lived. *Annual review of psychology*, 2003;54(1):579-616.
11. Bos FM, Snippe E, Bruggeman R, Wichers M, van der Krieke L. Insights of Patients and Clinicians on the Promise of the Experience Sampling Method for Psychiatric Care. In: *Psychiatric services (Washington, D.C.)* 2019; appips201900050. DOI: 10.1176/appi.ps.201900050.
12. Bühler K. *Die Krise der Psychologie*. Jena: Verlag Gustav Fischer; 1927.
13. Clark LA, Cuthbert B, Lewis-Fernández R, Narrow WE, Reed GM. *Three Approaches to Understanding*

- and Classifying Mental Disorder: ICD-11, DSM-5, and the National Institute of Mental Health's Research Domain Criteria (RDoC). *Psychological Science in the Public Interest*. 2017;18(2):72-145.
14. Colombo D, Fernandez-Alvarez J, Patane A, Semonella M, Kwiatkowska M, Garcia-Palacios A. et al. Current State and Future Directions of Technology-Based Ecological Momentary Assessment and Intervention for Major Depressive Disorder: A Systematic Review. *Journal of clinical medicine* 2019;8(4). DOI: 10.3390/jcm8040465.
 15. Conner T, Feldman Barrett L, Bliss-Moreau E, Lebo K, Kaschub C. A practical guide to experience-sampling procedures. *Journal of Happiness Studies*. 2003;4:53-78.
 16. Crowe E, Daly M, Delaney L, Carroll S, Malone K. The intra-day dynamics of affect, self-esteem, tiredness, and suicidality in major depression. *Psychiatry Res*. 2019;279:98-108. DOI: 10.1016/j.psychres.2018.02.032.
 17. Csikszentmihalyi M, Larson EW, Prescott S. The ecology of adolescent activities and experiences. *Journal of Youth and Adolescence*. 1977;6:281-294.
 18. Darwin C. A biographical sketch of an infant. *Mind*. 1877;2:285-294.
 19. Ebner-Primer U. Annual bibliography of publications on ambulatory assessment research. Mental Health Lab, Karlsruher Institut für Technologie KIT: Karlsruhe. 2006-2020.
 20. El-Giamal M. Wenn ein Paar zur Familie wird. Alltagsbelastungen und Belastungsbewältigung beim ersten Kind. Universitätsverlag u. Fribourg und Bern: Verlag Hans Huber; 1999.
 21. Engel GL. The need for a new medical model. A challenge for biomedicine. *Science*. 1977;196:129-136.
 22. Fahrenberg J. Ambulantes Assessment. Computergestützte Datenerfassung unter Alltagsbedingungen. *Diagnostica*. 1994;40:195-216.
 23. Fahrenberg J. Origins and development of ambulatory monitoring and assessment. In J Fahrenberg, M Myrtek (Eds.), *Progress in Ambulatory Assessment. Computer-Assisted Psychological and Psychophysiological Methods in Monitoring and Field Studies*. Seattle: Hogrefe & Huber Publishers. 2001;587-614.
 24. Fahrenberg J, Myrtek M. (Eds.). *Ambulatory Assessment. Computer-assisted psychological and psychophysiological methods in monitoring and field studies*. Seattle: Hogrefe & Huber Publishers; 1996.
 25. Fahrenberg J, Myrtek M. Ambulantes Monitoring und Assessment. In F Rösler (Hrsg.): *Enzyklopädie der Psychologie. Serie Biologische Psychologie. Band 1: Grundlagen und Methoden der Psychophysiologie*. Göttingen: Hogrefe; 2001.
 26. Fahrenberg J, Myrtek, M. (Eds.). *Progress in Ambulatory Assessment*. Seattle: Hogrefe & Huber Publishers; 2001.
 27. Fahrenberg J, Myrtek M, Pawlik K, Perrez M. Ambulatory assessment –Monitoring behavior in daily life settings. *European Journal of Psychological Assessment*. 2001;23(4):206-213.
 28. Gratch I, Choo T-H, Galfalvy, H, Keil J, Itzhaky L, Mann JJ, Oquendo MA, Stanley B. Detecting suicidal thoughts: *Depress Anxiety*. 2021;38(1):8-16. doi: 10.1002/da.
 29. Green AS, Rafaeli E, Bolger N, Shrout P E, Reis HT. Paper or plastic? Data equivalence in paper and electronic diaries. *Psychological Methods*, 2006;11(1):87.
 30. Haedt-Matt AA, Keel PK, Revisiting the affect regulation model of binge eating: A meta-analysis of studies using ecological momentary assessment. *Psychological Bulletin*. 2011;137:660-681.
 31. Hammonds T, Rickert K, Goldstein C, Gathright E, Gilmore S, Derflinger B. et al.. Adherence to Antidepressant Medications: A Randomized Controlled Trial of Medication Reminding in College Students. *J Am Coll Health*, 2014; S. 0. DOI: 10.1080/07448481.2014.975716.
 32. Himmelstein PH, Woods WC, Wright AGC. A comparison of signal- and event-contingent ambulatory assessment of interpersonal behavior and affect in social situations. *Psychol Assess*. 2019 31(7):952-960. DOI: 10.1037/pas0000718.
 33. Hinrichs JR. Communication activity of industrial research personnel. *Personnel Psychology*. 1964;17:193-142.
 34. Horner M. La famille et ses boucs émissaires. Une auto-observation systématique en milieu naturel. Paris: L.Harmattan; 2005.
 35. Kamarck TW, Shiffman S, Wethington E. Measuring psychosocial stress using ecological momentary assessment methods. In: RJ Contrada, A Baum (Eds.). *The handbook of stress science: Biology, psychology, and health*. New York, NY US: Springer Publishing Co; 2011.
 36. Käßler C, Brügger G, Fahrenberg J. Pocket-computer-unterstütztes Assessment mit MONITOR: Befindlichkeit im Alltag, Methodenakzeptanz und die Replikation des Retrospektionseffektes. *Zeitschrift für Differentielle und Diagnostische Psychologie*. 2001;22:249-266.
 37. Larson R, Richards MH. *Divergent realities. The emotional lives of mothers, fathers, and adolescents*. New York: Basic Books; 1994.
 38. Larson R, Csikszentmihalyi M. *The experience sampling method*. New Directions for Methodology of Social & Behavioral Science. 1983.
 39. Lewczuk K, Gorowska M, Li Y, Gola MK. Mobile Internet Technologies, Ecological Momentary Assessment, and Intervention-Poison and Remedy for New Online Problematic Behaviors in ICD-11. In: *Frontiers in psychiatry*. 2020;11:807. DOI: 10.3389/fpsyt.2020.00807.
 40. Luginbuehl T, Schoebi D. Using intensive repeated measures designs to study family processes:

- Emotional inertia and interpersonal emotion perception in daily life. *Testing, Psychometrics, Methodology in Applied Psychology (TPM)*. 2015;22(2):219-234. – Special Issue – doi:10.4473/TPM22.2.4.
41. Lukasiewicz M, Fareng M, Benyamina A, Blecha L, Reynaud M, Falissard B. Ecological momentary assessment in addiction. *Review. Expert Rev Neurother*. 2007;7(8):939-950.
 42. Malacrida R, Bomio D, Matathia R, Suter PM, Perrez M. Computer-aided self-observation psychological stressors in an ICU. *International Journal of Clinical Monitoring and Computing*. 1991;8:201-205.
 43. Mehl MR, Pennebaker JW, Crow MD, Dabbs J, Price JH. The electronically activated recorder (EAR): A device for sampling naturalistic daily activities and conversations. *Behavior Research Methods, Instruments, and Computers*. 2001;33(4):517-523.
 44. Mehl M, Conner T. (Eds.). *Handbook of Research Methods for Studying Daily life*. New York, London: The Guilford Press; 2012.
 45. Michel G. Daily patterns of symptom reporting in families with adolescent children. *British Journal of Health Psychology*. 2007;12(2):245-260. <https://doi.org/10.5281/zenodo.2528169>
 46. Moskowitz DS, Sadikaj G. Event-contingent recording. In M.R. Mehl & T.S. Conner (Eds.). *Handbook of research methods for studying daily life*. The Guilford Press. 2012.
 47. Ottenstein C, Lischetzke T. Recall bias in emotional intensity ratings: Investigating person-level and event-level predictors. *Motivation and Emotion*. 2020;44:464-473. DOI: 10.1007/s11031-019- 09796-4.
 48. Passini CM, Pihet S, Favez N, Schoebi D. Assessment of parental discipline in daily life. *Journal of Family Psychology*, 2013;27:324-329. doi:10.1037/a0031504.
 49. Pawlik K. Naturalistische“ Daten für Psychodiagnostik: Zur Methodik psychodiagnostischer Felderhebungen. *Zeitschrift für Differentielle und Diagnostische Psychologie*. 1988;9:169-181.
 50. Pawlik K, Buse L. Rechnergestützte Verhaltensregistrierung im Feld: Beschreibung und erste psychometrische Überprüfung einer neuen Erhebungsmethode. *Zeitschrift für Differentielle und Diagnostische Psychologie*. 1982;3:101-118.
 51. Pellegrini CA, Duncan JM, Moller AC, Buscemi J, Sularz A, Demott A et al. A smartphone-supported weight loss program: design of the ENGAGED randomized controlled trial. *BMC Public Health*. 2012;12:1041.
 52. Perrez M. Plädoyer für eine theorieadäquate Methodik in gewissen Domänen der Psychologie. *Verhaltenstherapie und Psychosoziale Praxis*. 2006;38(2):319-330.
 53. Perrez M, Reicherts M. Coping behavior in the natural setting: A method of computer-aided self- observation. In H.-P Dauwalder, M Perrez, V Hobi (Eds.), *Controversial Issues in Behavior Modification*. Annual Series of European Research in Behavior Therapy. Lisse (Holland): Swets & Zeitlinger. 1987;2:127-137.
 54. Perrez, M, Reicherts M. Belastungsverarbeitung: Computerunterstützte Selbstbeobachtung im Feld. *Zeitschrift für Differentielle und Diagnostische Psychologie*. 1989;10:129-139.
 55. Perrez M, Reicherts M. A computer-assisted self-monitoring procedure for assessing stress-related behavior under real life conditions. In J Fahrenberg, M Myrtek (Eds.), *Ambulatory Assessment. Computer-Assisted Psychological and Psychophysiological Methods in Monitoring and Field Studies*. Seattle: Hogrefe & Huber Publishers. 1996;51-67.
 56. Perrez M, Berger, Wilhelm P. Die Erfassung von Belastungserleben und Belastungsverarbeitung in der Familie: Self-Monitoring als neuer Ansatz. *Psychologie in Erziehung und Unterricht*. 1998;45:19-35.
 57. Perrez M, Schoebi D, Wilhelm P. How to assess social regulation of stress and emotions in daily family life? A computer-assisted family self-monitoring system (FASEM-C). *Clinical Psychology and Psychotherapy*. 2000;7:326-339.
 58. Perrez M, Schoebi D. Soziales Coping in der Selbst- und in der Fremdperspektive, In S Walper, R. Pekrun (Hrsg.), *Familie und Entwicklung. Aktuelle Perspektiven der Familienpsychologie*. Göttingen: Hogrefe; 2001.
 59. Perrez M, Watzek D, Michel G, Schoebi D, Wilhelm P, Hänggi Y. Facets of emotion regulation in families with adolescents: New research approach. In H Kriesi, P Farago, M Kohli, M Zarin-Nejadan (Eds.). *Contemporary Switzerland. Revisiting the special case*. Chippenhams and Eastbourne: Palgrave Macmillan; 2005.
 60. Perrez M, Reicherts M, Haenggi Y, Horn A, Michel G, Schoebi, D, Wilhelm P. Assessment of health related issues in individuals', couples' and families' daily life. *Zeitschrift für Gesundheitspsychologie*. 2008;16 (3):146-149.
 61. Piasecki TM, Hufford MR, Solhan M, Trull, TJ. Assessing clients in their natural environments with electronic diaries: Rationale, benefits, limitations, and barriers. *Psychological Assessment*. 2007;19(1):25-43. <https://doi.org/10.1037/1040-3590.19.1.25>
 62. Raugh, IM, Chapman, HC, Bartolomeo LA, Gonzalez C, Strauss, GP. A comprehensive review of psychophysiological applications for ecological momentary assessment in psychiatric populations. *Psychological assessment*. 2019;31(3):304-317. DOI: 10.1037/pas0000651.
 63. Reicherts M. Kriteriumorientierte Messung in der Klinischen Psychologie. *Die Entwicklung eines Tests*

- zur Belastungsbewältigung. *Zeitschrift für Klinische Psychologie, Psychopathologie und Psychotherapie*. 1985;33:313-336.
64. Reicherts M. Diagnostik der Belastungsverarbeitung. Neue Zugänge zu Stressbewältigungs Prozessen. 1988. Freiburg:Universitätsverlage & Bern: Verlag Hans Huber; 1988.
 65. Reicherts M, Pihet S. Job newcomers coping with stressful situations. A micro-analysis of adequate coping and well-being. *Swiss Journal of Psychology*. 2000;59:303-316.
 66. Reicherts M, Salamin V, Maggiori C, Pauls K. The Learning Affect Monitor (LAM) – a computer- based system integrating dimensional and discrete assessment of affective states in daily life. *European Journal of Psychological Assessment*. 2007;23(4):268-277.
 67. Reicherts M, Genoud PA, Reicherts L. Non-parametrische Methoden für die Analyse von Einzelfällen. In: Reicherts M, Genoud PA (Eds.). *Einzelfallanalyse in der psychosozialen Forschung und Praxis*. Coburg: ZKS-Verlag. 2015.
 68. Repetti RL. Effects of daily workload on subsequent behavior during marital interaction: the roles of social withdrawal and spouse support. *Journal of Personality and Social Psychology*. 1989;57(4):651-659.
doi: 10.1037/0022-3514.57.4.651
 69. Richter M, Schoebi D. Rejection sensitivity in intimate relationships. *Zeitschrift für Psychologie* 2021;229(3):165-170.
<https://doi.org/10.1027/2151-2604/a000448>
 70. Sala, M., Brosiof, L. C. & Levinson, C.A. Repetitive negative thinking predicts eating disorder behaviors: A pilot ecological momentary assessment study in a treatment seeking eating disorder sample. *Behaviour research and therapy*. 2019;112:12-17.
DOI: 10.1016/j.brat.2018.11.005.
 71. Schoebi D. *Konfliktregulation im Alltag von Familien. Konflikte in Familien als Prozesse sozialer Belastungsbewältigung*. Berlin: Tenea; 2004.
 72. Schoebi D, Perrez M, Bradbury TN. Expectancy effects on marital interaction: Rejection Sensitivity as a Critical Moderator. *Journal of Family Psychology*. 2012;26(5):709-718.
doi:10.1037/a0029444.
 73. Schoebi D, Plancherel B., Tchumakov M, Perrez M. La punition corporelle des enfants en Suisse et en Russie. *La Revue internationale de l'éducation familiale*. 2006;17:53-75.
 74. Schoebi D, Wang Z, Ababkov V, Perrez M. Affective interdependence in married couples' daily lives: are there cultural differences in partner effects of anger? *Family Science*. 2010;1(2):83-92.
 75. Schoebi D, Wang Z, Ababkov V, Perrez M. Daily support across cultural contexts: A comparison of daily support experience of young families in four cultural contexts. In K.T. Sullivan & J. Davila (Eds.) *Support process in intimate relationships*. Oxford: Oxford University Press; 2012.
 76. Schoebi D, Perrez M. Emotional coregulation in marriage. Contingencies between partner's anger and sadness, as associated with symptoms of depression, marital satisfaction and culture. In: E Scabini, G Rossi (Eds.). *Family transitions and families in transition*. Milano: V&P Vita e pensiero; 2012.
 77. Schoebi D, Reicherts M. Parametrische Methoden: von der Zeitreihenanalyse mit ARIMA-Modellen zu Multilevel-Analysen multipler Einzelfälle. In M Reicherts, PA Genoud (Eds.). *Einzelfallanalyse in der psychosozialen Forschung und Praxis*. Coburg: ZKS-Verlag. 2015.
 78. Shiffman S, Stone AA, Hufford MR. Ecological momentary assessment. *Annual review of psychology*. 2008;4:1-32.
 79. Shiffrin RM, Atkinson RC. Storage and retrieval processes in long-term memory. *Psychological Review*. 1969;76(2):179-193.
<https://doi.org/10.1037/h0027277>
 80. Shrout PE, Lane SP. Psychometrics. In MR Mehl, TS Conner (Eds.). *Handbook of research methods for studying daily life*. New York: Guilford Press; 2012.
 81. Simons CJP, Hartmann JA, Kramer I, Menne-Lothmann C, Höhn P, van Bommel AL, Myin-Germeys I, Delespaul P, van Os J, Wichers, M. Effects of momentary self-monitoring on empowerment in a randomized controlled trial in patients with depression. In *European psychiatry. The journal of the Association of European Psychiatrists*. 2015;30(8):900-906.
doi: 10.1016/j.eurpsy.2015.09.004.
 82. Singh N, Björling EA. A review of EMA assessment period reporting for mood variables in substance use research: Expanding existing EMA guidelines. In *Addictive behaviors*. 2019;94:133-146.
doi: 10.1016/j.addbeh.2019.01.033.
 83. Sliwinski, MJ, Mogle JA, Hyun J, Munoz E., Smyth JM, Lipton RB. Reliability and validity of ambulatory cognitive assessments. *Assessment*. 2018;25(1):14-30.
<https://doi.org/10.1177%2F1073191116643164>
 84. Stone AA, Shiffman S, Atienza AA, Nebeling L. *The science of real-time data capture* (Eds.). Oxford: Oxford University Press; 2007.
 85. Telford C, McCarthy-Jones S, Corcoran R, Rowse G. Experience Sampling Methodology studies of depression: the state of the art. *Psychol. Med*. 2011; 1-11.
 86. Temkin AB, Schild J.,Falk A, Bennett SM. Mobile apps for youth anxiety disorders: A review of the evidence and forecast of future innovations. In *Prof. Psychol. Res. Pr*. 2020;51(4):400-413.
doi: 10.1037/pro0000342.
 87. Todd M, Tennen H, Carney MA, Armeli S, Affleck G (2004). Do We Know How We Cope? Relating Daily Coping Reports to Global and Time-Limited Retrospective Assessments. *Journal of Personality and Social Psychology* 2004;86(2):310-319.

88. Tourangeau R, Rip, LJ, Rasinski K. *The psychology of survey response*. Cambridge: Cambridge University Press; 2000.
89. Trull TJ, Ebner-Priemer UW. Ambulatory assessment in psychopathology research: A review of recommended reporting guidelines and current practices. *Journal of Abnormal Psychology*. 2020;129(1):56.
90. Widdershoven R, Wichers M, Kuppens P, Hartmann J. Effect of Self-Monitoring Through Experience Sampling on Emotion Differentiation in Depression. *Journal of Affective Disorders*. 2018; 10.1016/j.jad.2018.10.092.
91. Wilhelm P. A multilevel approach to analyze ambulatory assessment data. In J Fahrenberg, M Myrtek (Eds.). *Progress in ambulatory assessment. Computer-assisted psychological and psychophysiological methods in monitoring and field studies*. Seattle, Toronto: Hogrefe & Huber Publishers; 2001.
92. Wilhelm P. *Empathie im Alltag von Paaren. Akkuratheit und Projektion bei der Einschätzung des Befindens des Partners*. Bern: Verlag Hans Huber; 2004.
93. Wilhelm P, Perrez M. Felddiagnostik. In R.-D Stieglitz, U Baumann, HJ Freyberger (Hrsg.), *Psychodiagnostik in Klinischer Psychologie, Psychiatrie, Psychotherapie* (2. überarb./erw. Auflage). Stuttgart: Thieme; 2001.
94. Wilhelm P, Schoebi D. Assessing mood in daily life. *European Journal of Psychological Assessment*. 2007; doi:10.1027/1015-5759.23.4.258.
95. Wilhelm P, Perrez M, Kronenberg K. Emotionales Befinden im Alltag: Auf der Suche nach seinen Determinanten. Eine Studie mit computer-unterstützten Self-Monitoring Daten. In AS Lomachenkov, VA Mikhailov (Eds.). *Psychosocial Rehabilitation and Quality of Life*. St. Petersburg: VM Bekhterev Psychoneurological Research Institute. 2001.
96. Wilhelm P, Perrez M, Pawlik K. Conducting research in daily life: A historical review. In M R Mehl, TS Conner (Eds.). *Handbook of research methods for studying daily life*. The Guilford Press; 2012.
97. Wilhelm P, Perrez M. A history of research conducted in daily life (Scientific Report Nr. 170). Fribourg, Switzerland: Department of Psychology, University of Fribourg, Switzerland. 2013; DOI:10.13140/2.1.2661.3126.

Поступила 10.07.2021

Received 10.07.2021

Принята в печать 02.08.2022

Accepted 02.08.2022

Дата публикации 30.09.2022

Date of publication 30.09.2022

Эффективность вортиоксетина у пациентов с депрессией в реальной клинической практике

Петрова Н.Н.

Санкт-Петербургский государственный университет, Россия

Резюме. Статья-мнение посвящена анализу масштабного 24-недельного многонационального обсервационного проспективного когортного исследования «Эффективность вортиоксетина при депрессии в реальной клинической практике» (RELIEVE). Исследование продемонстрировало достижение функционального восстановления пациентов с депрессивным расстройством при применении вортиоксетина, хорошую эффективность и переносимость препарата для лечения депрессии в большой и гетерогенной популяции пациентов, репрезентативной для повседневной психиатрической практики. Достигнуто значимое улучшение депрессивных и когнитивных симптомов, производительности и качества жизни пациентов, при этом наибольший эффект наблюдался при использовании вортиоксетина в качестве первой линии терапии. Результаты исследования подтвердили данные многочисленных РКИ, позволяющих применять вортиоксетин в лечении депрессивного расстройства, и их можно использовать при выборе тактики антидепрессивной терапии в условиях рутинной психиатрической практики.

Ключевые слова: вортиоксетин, клиническая эффективность, переносимость, реальная клиническая практика

Информация об авторе

Петрова Наталия Николаевна — <https://orcid.org/0000-0003-4096-6208>, e-mail: petrova_nn@mail.ru

Как цитировать: Петрова Н.Н. Эффективность вортиоксетина у пациентов с депрессией в реальной клинической практике. *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2022; 56:3:113-118. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2022-3-113-118>

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

The effectiveness of vortioxetine in patients with depression in real clinical practice

Petrova N.N.

Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

Summary. The opinion article is devoted to the analysis of a large-scale 24-week multinational observational prospective cohort study «The effectiveness of vortioxetine in depression in real clinical practice» (BELIEVE). The study demonstrated the achievement of functional recovery of patients with depressive disorder when using vortioxetine, good efficacy and tolerability of the drug for the treatment of depression in a large and heterogeneous patient population representative of everyday psychiatric practice. A significant improvement in depressive and cognitive symptoms, productivity and quality of life of patients was achieved, while the greatest effect was observed when using vortioxetine as the first line of therapy. The results of the study confirmed the data of numerous RCTs devoted to the use of vortioxetine in the treatment of depressive disorder, and they can be used when choosing tactics of antidepressant therapy in conditions of routine psychiatric

Keywords: vortioxetine, clinical efficacy, tolerability, real clinical practice

Information about the author

Nataliia N. Petrova*: <https://orcid.org/0000-0003-4096-6208>, e-mail: petrova_nn@mail.ru

To cite this article: Petrova NN. The effectiveness of vortioxetine in patients with depression in real clinical practice. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2022; 56:3:113-118. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2022-3-113-118>. (In Russ.)

Conflict of interest: The author declare no conflicts of interest.

Многочисленные рандомизированные контролируемые клинические исследования (РКИ) показали, что вортиоксетин хорошо переносится и обладает широкой эффективностью в отношении всех симптомов депрессии,

включая ангедонию, когнитивные, тревожные и соматические симптомы, причем наибольший эффект наблюдается при дозе 20 мг/день [21].

Вместе с тем, не вызывает сомнений, что, хотя предрегистрационные РКИ (рандомизированные

Автор, ответственный за переписку: Петрова Наталия Николаевна. — e-mail: petrova_nn@mail.ru

Corresponding author: Nataliia N. Petrova — e-mail: petrova_nn@mail.ru

клинические исследования) и являются «золотым стандартом» с точки зрения доказательности эффекта препаратов, их результаты нельзя в полной мере спроецировать на реальную клиническую практику.

В связи с этим представляется чрезвычайно важным, что 24-недельное многонациональное обсервационное проспективное когортное исследование «Эффективность вортиоксетина при депрессии в реальной клинической практике» (RELIEVE) было проведено для того, чтобы продемонстрировать эффективность и безопасность вортиоксетина для лечения депрессивного расстройства в рутинной врачебной практике.

Безусловно, РКИ отличаются многими достоинствами: проспективный характер данных, заранее заданные, четко определённые исходы, рандомизация и наличие группы контроля, а также ослепление всего исследования в целях обеспечения непредвзятых оценок степени воздействия препарата в исследуемой популяции. В то же время такая сильная внутренняя валидность может ограничивать внешнюю валидность таких исследований и возможность спроецировать полученные результаты на популяцию больных с рассматриваемой патологией в целом. Следует отметить, что один из основных принципов доказательной медицины заключается в том, что результаты конкретного РКИ применимы только к таким же больным, которые участвовали в нём. Перенесение результатов РКИ на более широкую популяцию больных считается ошибкой [3]. Необходимо подтверждать результаты регуляторных исследований на разнообразной популяции пациентов, которая встречается в повседневной психиатрической практике, включая пациентов с соматическими и психическими сопутствующими заболеваниями [2, 4].

Преимущества исследования RELIEVE заключается, в частности, в том, что в него были включены пациенты старшего возраста с сопутствующей соматической патологией (примерно 16% пациентов были в возрасте старше 65 лет). Почти 74% пациентов, включенных в анализ, имели по крайней мере одно сопутствующее заболевание, в том числе избыточный вес или ожирение, сердечно-сосудистые заболевания, хроническую боль и диабет.

Более половины включенных в исследование пациентов имели симптомы тревоги, что отражает значительную распространенность коморбидных тревожных и депрессивных расстройств в популяции [26]. Кроме того, включение в исследование пациентов с коморбидностью депрессии и тревоги актуально с точки зрения анализа эффективности терапии вортиоксетином, поскольку известно, что сопутствующая тревога способствует плохому ответу на антидепрессивное лечение и обуславливает более выраженные нарушения функционирования [6, 27]. Следует отметить, что больные шизофренией, биполярным расстройством, нейродегенеративными заболева-

ниями и с суицидальной опасностью в исследование не включались.

Первичным результатом исследования была выбрана оценка функционирования пациента, что отражает современные представления о значении восстановления социального функционирования пациентов как главной цели лечения депрессии [25, 28]. Функционирование оценивалось с помощью Шкалы дезадаптации Шихана (SDS). Эта визуально-аналоговая шкала позволяет оценить функционирование в трех областях жизни: работе/учебе, семейной жизни, социальной жизни, включая отдых. По каждой из подшкал сам больной оценивает свое функционирование (от 0 — нет нарушения, до 10 — максимальное нарушение). Соответственно общий балл по SDS может колебаться от 0 (нет нарушений функционирования) до 30 (максимальное нарушение функционирования). Считается, что изменение общего балла на 4 пункта и более является значимым для пациента.

В настоящее время не вызывает сомнений, что Большое депрессивное расстройство (БДР) ассоциировано со значительными нарушениями психосоциального функционирования, которые сохраняются даже при нормализации психического состояния пациентов [22, 24].

Вторичные результаты включали оценку тяжести депрессии и когнитивных симптомы, как важных факторов, связанных с социальным функционированием пациентов [29], а также оценку сексуальной функции и качества жизни, связанного со здоровьем. Тяжесть депрессии оценивалась с помощью Опросника здоровья пациента (PHQ-9), с оценками от 0 (нет депрессии) до 27 (максимальная выраженность депрессии). При использовании этого оценочного инструмента принято считать, что значения общего балла в 5, 10, 15, 20 соответствуют малой, умеренной, умеренно-тяжелой и крайне тяжелой степени выраженности депрессивных симптомов. Для оценки тяжести депрессии также применялась Шкала общего клинического впечатления (CGI). При оценке когнитивного функционирования использовался тест DSST. Сексуальные нарушения оценивались с помощью Аризонской шкалы (ASEX).

Пациентам разрешалось получать другую фармакотерапию для лечения БДР, не было критериев исключения для сопутствующих препаратов. Оценка результатов исследования проводилась во время обычных визитов в клинику на исходном уровне и после 12 и 24 недель приема вортиоксетина с применением клинических шкал, что отражает существующие рекомендации по дифференцированной оценке психического состояния пациентов [1]. Еще одним достоинством исследования является то, что функциональные нарушения, тяжесть депрессии, эффективность терапии оценивались не только с помощью клинико-шкальной оценки, но и на основании самоотчетов пациентов, что отвечает признанию важности учета мнения пациентов при лечении депрессивных расстройств [7]. Значимость сопоставления субъек-

тивного опыта пациентов и впечатления врача обусловлена отличием восприятия пациентами симптомов и результатов лечения депрессии от восприятия их лечащих врачей [16, 23].

В исследовании приняли участие 737 амбулаторных пациентов с БДР, получающих лечение вортиоксетином в ряде стран Европы и в США в период с ноября 2017 года по январь 2021 года. Большинство (84,8%) включенных пациентов завершили исследование. Эти данные указывают на высокий уровень комплаенса при терапии вортиоксетином, что в значительной степени может быть связано с хорошей переносимостью препарата. Нежелательные явления (НЯ) наблюдались всего у 21,2% больных. В структуре НЯ чаще других встречалась тошнота (8,2%). Для РКИ эти показатели были в 2-3 раза выше [20, 7].

Большинство пациентов (79%) имели не менее одного депрессивного эпизода в анамнезе. Все пациенты исходно обнаруживали нарушения функционирования по всем областям шкалы Шихана, умеренные или тяжелые депрессивные и когнитивные симптомы, ухудшение сексуальной функции и снижение качества жизни, связанного со здоровьем.

Вортиоксетин явился первой линией терапии у 43,6% пациентов. Остальные пациенты (56,4%) были переведены на вортиоксетин, как правило, из-за недостаточной эффективности (80,0% этой группы) или из-за плохой переносимости (10,8%) предшествующей антидепрессивной терапии (эсциталопрам, сертралин, бупропион, пароксетин, венлафаксин, дулоксетин). 56% пациентов исходно получали, по крайней мере, еще один психотропный препарат, в том числе анксиолитики (37,4% всех пациентов), снотворные (14,8%) и антипсихотики (10,3%). 23% пациентов исходно принимали второй антидепрессант в дополнение к вортиоксетину, чаще бупропион (6,4% всех пациентов).

Превалирование в большинстве случаев комбинированной психотропной терапии в совокупности с данными о хорошей переносимости и низком проценте выбывания из исследования отражает низкий риск лекарственных взаимодействий при применении вортиоксетина. Известно, что вортиоксетин в основном метаболизируется ферментом CYP2D6. Показана безопасность совместного приема вортиоксетина и этанола, диазепама и лития [11], но в его метаболизме участвуют и другие ферменты CYP, с чем связан риск межлекарственных взаимодействий с препаратами, которые являются субстратами тех же ферментов CYP. Полученные в исследовании данные подтверждают минимальное или незначительное влияние вортиоксетина на фармакокинетику бупропиона (субстрат CYP2B6), что указывает на то, что вортиоксетин не является значимым ингибитором этого фермента CYP [10]. Тем не менее, имеется указание, что концентрация вортиоксетина значительно увеличивалась после совместного приема с бупропионом [9]. Следует отметить, что бупропион в России не зарегистрирован. Ис-

следование RELIEVE показало хорошую переносимость комбинированной терапии с применением вортиоксетина.

Результаты исследования продемонстрировали, что в течение 24 недель лечения вортиоксетином наблюдалось клинически значимое и устойчивое улучшение социального функционирования пациента. Среднее значение общего балла шкалы Шихана достоверно снизилось (т.е. улучшилось) с 19,6 баллов на исходном уровне до 12,8 баллов на 12 неделе и 11,0 баллов на 24-й неделе. Доля пациентов, у которых наблюдалось значимое улучшение показателей функционирования (т.е. улучшение на 4 балла шкалы Шихана) составила 62,7% на 12-й неделе и 71,8% на 24-й неделе. Число пациентов с тяжелыми функциональными нарушениями (показатель шкалы Шихана >20 баллов) снизилось с 51,5% на исходном уровне до 20,1% на 12-й неделе и 14,7% на 24-й неделе. Через 24 недели лечения вортиоксетином, 56,6% пациентов сообщили лишь о легком или минимальном нарушении функционирования по сравнению с 11,7% пациентов на исходном этапе исследования. Доля пациентов с общим показателем шкалы Шихана 12 баллов (т.е. респондеров) увеличилась с 15% до 52% на 12-й неделе и 60,5% на 24-й неделе исследования. Улучшения по сравнению с исходным уровнем наблюдались на 24-й неделе по всем показателям производительности труда (отпуск по болезни, прогулы и присутствие на рабочем месте). На 24-й неделе среднее снижение количества отпусков по болезни за неделю по сравнению с исходным уровнем за предыдущие 12 недель составило 1,7 дня. Средний показатель сокращения абсентеизма (пропущенных рабочих дней) и презентеизма (непродуктивные рабочие дни) после 24 недель лечения вортиоксетином составил 1,1 и 2,2 дня в неделю, соответственно.

Статистически значимое и устойчивое уменьшение тяжести депрессии, согласно клинко-шкальной оценке и самооценке пациентов, выраженности когнитивных нарушений, сексуальной дисфункции, и улучшение качества жизни наблюдалось на 12-й и 24-й неделе (все $p < 0,0001$). По Шкале PHQ-9 с исходных 16,3 баллов оценка по группе снизилась до 9,0 баллов. Доля пациентов с тяжелой депрессией (оценка CGI-S 5-7 баллов) снизилась с 41,0% до 10,7% на 12-й неделе и 6,1% на 24-й неделе. Доля пациентов с легкой формой заболевания (CGI-S 1-3 балла) составила 73,6% после 24 недель лечения вортиоксетином по сравнению с 15,1% исходно. Динамика по CGI-I соответствовала «значительному улучшению». Доля пациентов с CGI-I, свидетельствующая об улучшении (т.е. оценка CGI-I 1, 2, или 3) составила 81,8% на 12-й неделе и 83,5% на 24-й неделе. Когнитивные нарушения за время терапии вортиоксетином существенно уменьшились, о чем свидетельствовало увеличение показателя по DSST с 39,9 балла до 46,1 балла. По шкале ASEX также была зарегистрирована редукция исходного балла (с 22,0 до 20,2 балла), что указывало на уменьшение сексуальных нарушений.

Важно отметить, что устойчивое улучшение функционирования и всех вторичных показателей эффективности лечения по сравнению с исходным уровнем было больше выражено у пациентов, получавших вортиоксетин в качестве первой линии лечения депрессии по сравнению с группами сравнения пациентов, получавших другие варианты терапии. Например, на 24 неделе изменение среднего общего балла по Шкале дезадаптации Шихана по сравнению с исходным уровнем составило -10,3 (0,5) балла у пациентов, получавших вортиоксетин в качестве первой линии лечения, — 7,2 (0,6) баллов у пациентов, получавших вортиоксетин в качестве препарата второй линии, и — 7,7 (0,7) баллов у пациентов, для которых вортиоксетин был третьим или более поздним терапевтическим шагом (все $p < 0,0001$).

В целом, результаты этого масштабного исследования согласуются с результатами имеющихся небольших исследований лечения БДР вортиоксетином в рутинной практике [13, 18, 19, 30]. Аналогично, метаанализ данных девяти краткосрочных РКИ выявил улучшение общего функционирования пациентов с БДР, получавших лечение вортиоксетином в дозе 5-20 мг/сут, причем наибольший эффект наблюдался при применении препарата в дозе 20 мг/сут [12].

Прокогнитивное действие вортиоксетина, продемонстрированное в настоящем исследовании, согласуется с результатами многочисленных РКИ и открытых исследований [13, 18, 19, 30].

Параллелизм улучшения когнитивного и социального функционирования отражает имеющиеся представления о взаимосвязи между выраженностью когнитивных симптомов и нарушениями функционирования пациентов с депрессивным расстройством [29].

Авторы высказывают предположение, что эффективность вортиоксетина в отношении симптомов тревоги у пациентов с депрессией, отмеченная как в РКИ [17], так и в нашем клиническом наблюдении [5], также может способствовать улучшению функционирования и качества жизни, по-

скольку имеется зависимость между выраженностью тревоги и показателями функционирования у пациентов с БДР [14, 15].

Выводы

РКИ необходимы для демонстрации эффективности и переносимости новых антидепрессантов, но из-за нормативных требований к критериям отбора для участия в клинических испытаниях, включенные в исследование пациенты не могут быть полностью репрезентативны по отношению к тем, которые наблюдаются в повседневной клинической практике с точки зрения демографических, клинических характеристик и сопутствующих заболеваний. Крупное международное исследование RELIEVE продемонстрировало высокие показатели в отношении достижения функционального восстановления пациентов с депрессивным расстройством при применении вортиоксетина в условиях реальной клинической практики.

Результаты исследования показали хорошую эффективность и переносимость вортиоксетина для лечения БДР в большой и гетерогенной популяции пациентов, репрезентативной для повседневной психиатрической практики. Достигнуто значимое улучшение функционирования, депрессивных и когнитивных симптомов, производительности и качества жизни пациентов, при этом наибольший эффект наблюдался при использовании вортиоксетина в качестве первой линии терапии. Кроме того, пациенты наблюдались в течение 6 месяцев, что отражает современные подходы к лечению депрессии с применением длительной поддерживающей терапии. Таким образом, результаты исследования, с одной стороны, подтвердили данные, полученные в многочисленных РКИ, посвященных применению вортиоксетина при лечении БДР, а с другой стороны, их можно использовать при выборе терапии депрессивных нарушений в условиях рутинной психиатрической практики.

Литература / References

1. Клинические рекомендации «Депрессивный эпизод, Рекуррентное депрессивное расстройство» [diseases.medelement.com]. diseases.medelement; 2021 [процитировано 3 сентября 2022]. Доступно: <https://yandex.ru/search/?clid=2285101&text=september&lr=2>
2. Колбин А.С., Белоусов Д.Ю., Зырянов С.К. и др. Исследования реальной клинической практики. Под ред. А.С. Колбина. М.: Издательство ОКИ: Буки Веди, 2020. Kolbin A.S., Belousov D.Yu., Zyryanov S.K. et al. Issledovaniya real'noj klinicheskoy praktiki. Pod red. A.S. Kolbina. M.: Izdatel'stvo OKI: Buki Vedi, 2020. (In Russ.).
3. Марцевич С.Ю., Кутищенко Н.П. Рандомизированные клинические исследования и наблюдательные исследования: соотношение в иерархии доказательств эффективности лекарств. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2016;12(5):567-573. Martsevich SYu, Kutishenko NP. Randomised Clinical Trials and Observational Studies: the Ratio in the Hierarchy of Evidence of the Efficacy of Drugs. Racional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii. 2016;12(5):567-573. (In Russ). <http://doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-5-567-573>
4. Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутищенко Н.П. Еще раз об иерархии доказательств в медицине, или можно ли с помощью наблюдательных исследований решить вопрос о выборе наиболее эффективного и безопасного препарата. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2017;13(2):270-274.

- Martsevich SYu, Lukina YuV, Kutishenko NP. Once again about the Hierarchy of Evidences in Medicine or whether it is Possible to Choose the Most Effective and Safe Drug with the Help of Observational Studies. *Racional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii*. 2017;13(2):270-274. (In Russ.). <http://doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-2-270-274>
5. Петрова Н.Н., Савицкая К.С. Диагностика и терапия коморбидных тревожных и депрессивных расстройств в клинической практике. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2021;1:92-102. Petrova NN, Savitskaya KS. Diagnosis and therapy of comorbid anxiety and depressive disorders in clinical practice. *Obozrenie psikiatrii i medicinskoj psihologii im. V.M. Bekhtereva*. 2021;1:92-102. (In Russ.). <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2021-1-3-1>
 6. Петрова Н.Н., Палкин Ю.Р., Фаддеев Д.В., Зиновьева А.Г. Коморбидность депрессивных и тревожных расстройств в клинической практике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(4):31-37. Petrova NN, Palkin YuR, Faddeev DV, Zinovieva AG. Comorbidity of depressive and anxiety disorders in clinical practice. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2021;121(4): 31-37. (In Russ.).
 7. Awad AG. 'The patient': at the center of patient-reported outcomes. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2015;15:729-731. <http://doi.org/10.1586/14737167.2015.1077118>
 8. Baldwin DS, Chrones L, Florea I et al. The safety and tolerability of vortioxetine: analysis of data from randomized placebo-controlled trials and open-label extension studies. *J Psychopharmacol*. 2016; 30:242-52. <http://doi.org/10.1177/0269881116628440>
 9. Chen G, Højer AM, Areberg J et al. Vortioxetine: clinical pharmacokinetics and drug interactions. *Clin Pharmacokinet*. 2018;57(6):673-686.
 10. Chen G, Lee R, Højer AM et al. Pharmacokinetic drug interactions involving vortioxetine (Lu AA21004), a multimodal antidepressant. *Clin Drug Investig*. 2013;33(10):727-736.
 11. Chen G, Nomikos GG, Affinito J et al. Lack of effect of vortioxetine on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of Ethanol, Diazepam, and Lithium. *Clin Pharmacokinet*. 2016;55(9):1115-1127.
 12. Chin CN, Zain A, Hemrungronj S et al. Results of a real-world study on vortioxetine in patients with major depressive disorder in South East Asia (REVIDA). *Curr Med Res Opin*. 2018; 34:1975-84. <http://doi.org/10.1080/03007995.2018.1477746>
 13. Chokka P, Bougie J, Proulx J et al. Long-term functioning outcomes are predicted by cognitive symptoms in working patients with major depressive disorder treated with vortioxetine: results from the AtWoRC study. *CNS Spectr*. 2019;24:616-627. <http://doi.org/10.1017/S1092852919000786>
 14. Chokka P, Ge H, Bougie J et al. Anxiety symptoms in working patients with major depressive disorder treated with vortioxetine: associations with clinical and treatment outcomes in the AtWoRC study. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2021; 11:20451253211013148. <http://doi.org/10.1177/20451253211013148>
 15. Chokka P, Tvistholm AH, Bougie J, Clerzius G, Ettrup A. Improvements in workplace productivity in working patients with major depressive disorder: results from the AtWoRC study. *J Occup Environ Med*. 2020;62:e94-101. <http://doi.org/10.1097/JOM.0000000000001805>
 16. Christensen MC, Wong CMJ, Baune BT. Symptoms of major depressive disorder and their impact on psychosocial functioning in the different phases of the disease: do the perspectives of patients and healthcare providers differ? *Front Psychiatry*. 2020;11:280. <http://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00280>
 17. Christensen MC, Schmidt S, Grande I. The RECONNECT study: Effectiveness of vortioxetine (10-20 mg/day) in patients with major depressive disorder comorbid with generalized anxiety disorder. Poster presented at the 34th European College of Neuropsychopharmacology (ECNP) Congress, Lisbon, Portugal, 2-5 October 2021.
 18. Fagiolini A, Florea I, Loft H, Christensen MC. Effectiveness of vortioxetine on emotional blunting in patients with major depressive disorder with inadequate response to SSRI/SNRI treatment. *J Affect Disord*. 2021; 283:472-9. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2020.11.106>
 19. Galanopoulos A, Tsiolka E, Ntounas P et al. Improvements in mood symptoms, cognitive symptoms and functioning in outpatients with MDD in Greece treated with vortioxetine: a patient-rated evaluation. *Eur Psychiatry*. 2021;64(1):334. <http://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2021.895>
 20. Gonda X, Sharma SR, Tarazi FI. Vortioxetine: a novel antidepressant for the treatment of major depressive disorder. *Expert Opin Drug Discov*. 2019;14:81-89. <http://doi.org/10.1080/17460441.2019.1546691>
 21. Iovieno N, Papakostas GI, Feeney A et al. Vortioxetine versus placebo for major depressive disorder: a comprehensive analysis of the clinical trial dataset. *J Clin Psychiatry*. 2021; 82:20r13682. <http://doi.org/10.4088/JCP.20r13682>
 22. IsHak WW, James DM, Mirocha J et al. Patient-reported functioning in major depressive disorder. *Ther Adv Chronic Dis*. 2016; 7:160-169. <http://doi.org/10.1177/2040622316639769>
 23. Kan K, Jörg F, Buskens E et al. Patients' and clinicians' perspectives on relevant treatment outcomes in depression: qualitative study. *BJPsych Open*. 2020;6:e44. <http://doi.org/10.1192/bjo.2020.27>
 24. Lam RW, Parikh SV, Michalak EE et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CAN-

- MAT) consensus recommendations for functional outcomes in major depressive disorder. *Ann Clin Psychiatry*. 2015;27:142–149.
25. Oluboka OJ, Katzman MA, Habert J et al. Functional recovery in major depressive disorder: providing early optimal treatment for the individual patient. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2018;21:128–144. <http://doi.org/10.1093/ijnp/pyx081>
26. Salcedo B. The Comorbidity Of Anxiety And Depression. *National Alliance on Mental Illness*. 2018;19:325–333.
27. Saveanu R, Etkin A, Duchemin AM et al. The international Study to Predict Optimized Treatment in Depression (iSPOT-D): outcomes from the acute phase of antidepressant treatment. *J Psychiatr Res*. 2015; 61:1–12. <http://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.12.018>
28. Sheehan DV, Nakagome K, Asami Y et al. Restoring function in major depressive disorder: a systematic review. *J Affect Disord*. 2017;215:299–313. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2017.02.029>
29. Wang G, Tan KHX, Ren H, Hammer-Helmich L. Impact of cognitive symptoms on health-related quality of life and work productivity in Chinese patients with major depressive disorder: results from the PROACT Study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2020;6:749–759. <http://doi.org/10.2147/NDT.S230403>
30. Yang YK, Chen CS, Tsai CF et al. A Taiwanese study on real-world evidence with vortioxetine in patients with major depression in Asia (TREVIDA). *Curr Med Res Opin*. 2021;37:2163–2173. <http://doi.org/10.1080/03007995.2021.1980869>

Сведения об авторе

Петрова Наталия Николаевна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой психиатрии и наркологии в ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9. E-mail: petrova_nn@mail.ru

Поступила 10.04.2022

Received 10.04.2022

Принята в печать 12.06.2022

Accepted 12.06.2022

Дата публикации 30.09.2022

Date of publication 30.09.2022

<https://www.bekhterevreview.com>

Бринтелликс обладает дозозависимым действием на все симптомы депрессии



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по применению лекарственного препарата БРИНТЕЛЛИКС

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛП-003422 **МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ:** вортиоксетин, **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой 5 мг, 10 мг и 20 мг. **ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:** антидепрессант. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ** Бринтелликс показан для лечения больших депрессивных эпизодов у взрослых. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ** Гиперчувствительность к активному веществу или какому-либо компоненту препарата. Одновременное применение с неселективными ингибиторами моноаминоксидазы (ИМАО) или с селективными ингибиторами МАО А (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Детский и подростковый возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не установлены). **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** тяжелая почечная и печеночная недостаточность; маниа и гипомания; фармакологически неконтролируемая эпилепсия, судорожные припадки в анамнезе; выраженное суицидальное поведение; цирроз печени; склонность к кровотечениям; одновременный прием с ингибиторами МАО В (селегилином, разагилином); серотонинергическими лекарственными препаратами; препаратами, снижающими порог судорожной готовности; литием, триптофаном; лекарственными препаратами, содержащими зверобой продырявленный; пероральными антикоагулянтами и лекарственными препаратами, влияющими на тромбоцитарную функцию; препаратами, способными вызвать гипонатриемию; электросудорожная терапия; пожилой возраст. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ** Режим дозирования Начальная и рекомендуемая доза Бринтелликса у взрослых пациентов младше 65 лет составляет 10 мг однократно в сутки. В зависимости от индивидуальной реакции пациента суточная доза может быть увеличена до максимальной дозы 20 мг вортиоксетина один раз в сутки или снижена до минимальной дозы 5 мг вортиоксетина один раз в сутки. После полного разрешения симптомов депрессии рекомендовано продолжать лечение в течение, по крайней мере, 6 месяцев для закрепления антидепрессивного эффекта. **ПРЕКРАЩЕНИЕ ЛЕЧЕНИЯ** Пациенты, получающие лечение вортиоксетином, могут одновременно прекратить прием лекарственного препарата без необходимости постепенного понижения дозы (см. раздел «Фармакологические свойства»). **ОСОБЫЕ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ** Пожилые пациенты (> 65 лет) У пациентов > 65 лет в качестве начальной дозы всегда следует использовать минимальную эффективную дозу Бринтелликса 5 мг однократно в сутки. Необходимо соблюдать осторожность при лечении пациентов > 65 лет с применением дозы выше 10 мг вортиоксетина однократно в сутки, так как данные о применении препарата у этой группы пациентов ограничены (см. раздел «Особые указания»). **Ингибиторы цитохрома P450** В зависимости от индивидуальной реакции пациента может потребоваться снижение дозы Бринтелликса в случае присоединения терапии сильными ингибиторами изофермента CYP2D6 (например, бупропионом, хинидином, флуоксетином, пароксетином) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). **Индукторы цитохрома P450** В зависимости от индивидуальной реакции пациента может потребоваться коррекция дозы Бринтелликса в случае присоединения терапии индукторами цитохрома P450 широкого спектра (например, рифампицином, карбамазепином, фенитоином) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). **Дети и подростки (младше 18 лет)** Безопасность и эффективность Бринтелликса у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлена. **Данных по этой группе пациентов нет** (см. раздел «Особые указания»). **Почечная недостаточность** В зависимости от функции почек коррекция дозы не требуется. **Печеночная недостаточность** Нет необходимости коррекции дозы в зависимости от функции печени. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ** Бринтелликс предназначен для приема внутрь. Покрытые пленочной оболочкой таблетки можно принимать вне зависимости от приема пищи. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ** Сводная характеристика профиля безопасности Наиболее частой нежелательной реакцией была тошнота. Как правило, тошнота имела легкую или умеренную степень тяжести и возникала в первые 2 недели лечения. Реакции в основном были кратковременными и не приводили к прекращению лечения. Нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта, такие как тошнота, чаще встречались у женщин, чем у мужчин. Список нежелательных явлений в виде таблицы. Нежелательные реакции, перечисленные ниже, распределены по частоте следующим образом: очень часто (>1/10); часто (от >1/100 до <1/10); нечасто (от >1/1000 до <1/100); редко (от >1/10000 до <1/1000); очень редко (<1/10000), частота неизвестна (частота не может быть оценена на основании имеющихся данных).

Класс системы органов	Частота	Нежелательная реакция
Нарушения со стороны иммунной системы	Неизвестно*	Анафилактическая реакция
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Неизвестно*	Пипонатриемия
Нарушения психики	Часто Неизвестно* Неизвестно*	Необычные сновидения Бессонница Возбуждение, агрессия
Нарушения со стороны нервной системы	Часто Неизвестно*	Головокружение Серотониновый синдром
Нарушения со стороны органов зрения	Редко Нечасто	Расширение зрачка, способность вызывать развитие острой закрытоугольной глаукомы
Нарушения со стороны сосудов	Неизвестно*	Кровоизлияние (включая кровоизлияние в кожу, экхимоз, носовое кровотечение, желудочно-кишечные кровотечения, вагинальные кровотечения)
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Очень часто Часто	Тошнота Диарея, запор, рвота
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто Нечасто Неизвестно*	Зуд, в том числе генерализованный зуд Ночные поты Ангioneвротический отек, крапивница, сыпь

Пожилые пациенты Для доз вортиоксетина 10 мг и выше один раз в сутки уровень выбывания из исследований был выше у пациентов в возрасте > 65 лет. Для доз вортиоксетина 20 мг один раз в сутки случаи возникновения тошноты и запоров были выше у пациентов в возрасте > 65 лет (42% и 15%, соответственно) по сравнению с пациентами < 65 лет (27% и 4%, соответственно) (см. раздел «Особые указания»). **Сексуальная дисфункция** В клинических исследованиях сексуальная дисфункция оценивалась с использованием ASEX (Аризонская шкала сексуальной функции). Дозы от 5 до 15 мг не демонстрировали отличия от плацебо. Однако прием дозы вортиоксетина 20 мг ассоциировался с повышением частоты возникновения сексуальной дисфункции (TESD) (см. раздел «Фармакологические свойства»). **Класс-специфический эффект** Эпидемиологические исследования преимущественно с участием пациентов в возрасте 50 лет и старше выявили повышение риска перелома костей у пациентов, принимающих лекарственные препараты, относящиеся к соответствующим фармакологическим классам антидепрессантов (СИОЗС и ТЦА). Механизм, обуславливающий такой риск, неизвестен, также как неизвестно относится ли этот риск к приему вортиоксетина. **Пипонатриемия** На фоне применения антидепрессантов с серотонинергическим эффектом (СИОЗС, СИОЗСН) сообщалось о редких случаях возникновения гипонатриемии, вероятно вследствие синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона. Следует проявлять осторожность при применении вортиоксетина у пациентов из групп высокого риска, таких как пожилые пациенты, пациенты с циррозом печени или пациенты, одновременно получающие терапию лекарственными препаратами, которые могут вызывать гипонатриемию. Следует по возможности отменить вортиоксетин у пациентов с симптоматической гипонатриемией и провести соответствующие медицинские вмешательства, направленные на коррекцию их состояния. **Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами** Бринтелликс не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами. Тем не менее, поскольку отмечались нежелательные реакции, например, головокружение, пациенты должны соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами или при работе с опасными механизмами особенно в начале лечения вортиоксетином или при изменении его дозы. **СРОК ГОДНОСТИ** 4 года **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК** По рецепту врача.

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ (ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ) РАБОТНИКОВ
ПЕРЕД ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ



ООО «ЛУНДБЕК РУС»
107045 г. Москва, Последний переулочек, д. 17
тел.: (495) 380 31 97
e-mail: russia@lundbeck.com
www.lundbeck.ru

Brintellix
vortioxetine

Лечить больше, чем расстройство настроения!

РЕКЛАМА