



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 58 № 1 (2024)
Vol 58 № 1 (2024)**

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

<https://www.bekhterevreview.com>

ОБОЗРЕНИЕ ПСИХИАТРИИ И МЕДИЦИНСКОЙ ПСИХОЛОГИИ
имени В.М. Бехтерева
Т. 58, № 1, 2024
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

А.О. Кибитов, доктор медицинских наук, руководитель отделения геномики психических расстройств ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, РФ E-mail: druggen@mail.ru

В.А. Михайлов, д.м.н., руководитель отдела нейропсихиатрии 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 клиничко-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

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

Alexander O. Kibitov, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Genomics of Mental Disorder of the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center named V.M. Bekhterev" of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, RF E-mail: druggen@mail.ru

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 Neu-

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

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

роlogy named after V.M. Bekhterev Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, RF

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

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)

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, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань, Республика Татарстан, РФ

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

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 Tianio, 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 Chkonია, Dr. of Sci.(Med.), Professor of Psychiatry, Tbilisi State University, Tbilisi, Georgia

Alla V. Shabol'tas, 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.), Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan, Republic of Tatarstan, RF

ОБОЗРЕНИЕ ПСИХИАТРИИ И МЕДИЦИНСКОЙ ПСИХОЛОГИИ

Obozreniye psikhiatrii i meditsinskoy 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 rf.ru https://www.pressa-rf.ru/cat/1/edition/y_e70232/

© ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, оформление, 2023
Все права защищены

Контент распространяется под лицензией CC-BY-NC-SA
(CC Attribution — Noncommercial — Share Alike)
(«С указанием авторства — Некоммерческая — С сохранением условий»).

Для использования в других случаях необходимо разрешение редакции.

Редакция несет ответственность за размещение рекламных материалов в пределах,
установленных рекламной политикой журнала
«Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева»,
располагающейся по адресу: <https://www.bekhterevreview.com/>.
Редакция предпринимает все установленные законом меры
для публикации правомерной и корректной рекламы

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 29.03.2024 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 № ФС 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 pф.ru https://www.pressa-rf.ru/cat/1/edition/y_e70232/

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

Ministry of Health of Russia, design, 2023

All rights reserved.

Content is distributed under license CC-BY-NC-SA

(CC Attribution — Noncommercial — Share Alike)

For other cases, permission from the editors is required.

The editors are responsible for placing advertising materials within the limits established
by the advertising policy of the journal

"Review of Psychiatry and Medical Psychology named after V.M. Bekhterev",
located at: <https://www.bekhterevreview.com/>.

The editors take all measures established by law to publish lawful and correct advertising

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

- «Adequate dose» in the drug treatment of mental disorders** 8

Vladimir L. Kozlovskii, Nadezhda V. Kozlovskaya, Dmitry N. Kosterin, Olga V. Lepik, Mikhail Yu. Popov

- Neurosurgery as an opportunity to correct symptoms of mental and behavioural disorders** 16

Vladimir V. Krylov, Viacheslav A. Rak

SCIENTIFIC REVIEWS

- Modern researches of personality-psychological Features in patients with somatoform disorders** 30

Valeriy V. Vasilyev, Alsu I. Mukhametova

- The role of hematological coefficients of systemic inflammation in the diagnosis and risk assessment of affective disorders** 47

Aleksandra P. Gorbunova, Grigory V. Rukavishnikov, Evgeny D. Kasyanov, Galina E. Mazo

- Tic disorders in children as polyethological nosology** 56

Aklima N. Sultanova, Veronika A. Lugovenko

- Historical background and modern aspects of application transcranial micropolarization in epilepsy** 66

Alexey M. Shelyakin, Irina G. Preobrazhenskaya, Alexander L. Gorelik, Alexander G. Narishkin

RESEARCH

- Individual psychological characteristics and features of coping with the disease in patients with the first psychotic episode and post-psychotic depression as targets for psychosocial interventions** 78

Evgeny Yu. Antokhinu, Anna V. Vasilyeva, Tatyana A. Boldyreva, Rosaliya I. Antokhina

- Attitude to themselves and to the time perspective of women with cosmetic problems of their facial skin** 91

Elena S. Bagnenko

- Pilot study of the dynamics of emotional state and quality of life of patients in stage 2 of medical rehabilitation after acute COVID-19** 103

Petr M. Demidov, Maria V. Iakovleva, Irina A. Zelenskaya, Elena A. Demchenko

- Comparative pharmacogenetic study of disulfiram or cyanamide efficacy for alcohol dependence: the key role of dopamine neurotransmission gene polymorphisms** 115

Alexander O. Kibitov, Ksenia V. Rybakova, Vadim M. Brodyansky, Vladimir A. Berntsev, Evgenia P. Skurat, Evgeny M. Krupitsky

ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

- «Адекватная доза» при лекарственной терапии психических расстройств 8
Козловский В.Л., Козловская Н.В., Костерин Д.Н., Лепик О.В., Попов М.Ю.

- Возможности нейрохирургии для коррекции симптомов психических и поведенческих расстройств 16
Крылов В.В., Рак В.А.

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

- Современные исследования личностно-психологических особенностей больных соматоформными расстройствами 30
Васильев В.В., Мухаметова А.И.

- Роль гематологических коэффициентов системного воспаления в диагностике и оценке риска аффективных расстройств 47
Горбунова А.П., Рукавишников Г.В., Касьянов Е.Д., Мазо Г.Э.

- Тикозные расстройства у детей как полиэтиологическая нозология 56
Султанова А.Н., Луговенко В.А.

- Исторические предпосылки и современные аспекты применения транскраниальной микрополяризации при эпилепсии 66
Шелякин А.М., Преображенская И.Г., Горелик А.Л., Нарышкин А.Г.

ИССЛЕДОВАНИЯ

- Индивидуально-психологические характеристики и особенности совладания с заболеванием у пациентов с первым психотическим эпизодом и постпсихотической депрессией как мишени для психосоциальных интервенций 78
Антохин Е.Ю., Васильева А.В., Болдырева Т.А., Антохина Р.И.

- Отношение к себе и к временной перспективе женщин с косметологическими проблемами кожи лица 91
Багненко Е.С.

- Динамика эмоционального состояния и качества жизни пациентов на 2-м этапе медицинской реабилитации после острого периода COVID-19: пилотное исследование 103
Демидов П.М., Яковлева М.В., Зеленская И.А., Демченко Е.А.

- Сравнительный фармакогенетический анализ эффективности дисульфирама и цианамида при стабилизации ремиссии при синдроме зависимости от алкоголя: ключевая роль полиморфизма генов дофаминовой нейромедиации 115
Кибитов А.О., Рыбакова К.В., Бродянский В.М., Бернцев В.А., Скурят Е.П., Крупницкий Е.М.

Обзор психиатрии и медицинской психологии
им. В.М. Бехтерева, 2024, Т. 58, № 1, с. 8-15,
<http://doi.org/10.31363/2313-7053-2024-837>

V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology,
2024, T. 58, no 1, pp. 8-15,
<http://doi.org/10.31363/2313-7053-2024-837>

«Адекватная доза» при лекарственной терапии психических расстройств

Козловский В.Л.¹, Козловская Н.В.², Костерин Д.Н.¹, Лепик О.В.¹, Попов М.Ю.¹

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

²Санкт-Петербургский государственный университет, Россия

Оригинальная статья

Резюме. В статье обсуждаются особенности применения разных доз психотропных препаратов при лечении психических нарушений. Как известно, число респондеров составляет около двух третей от популяции всех пациентов, что в рамках правила «трех сигм» для нормального распределения случаев патологии укладывается в диапазон одной сигмы. Приведен гипотетический расчет относительных долей пациентов, отвечающих на лечение в малых, средних и максимальных дозах. В соответствии с этим обосновывается применение средне-терапевтического диапазона дозировок, при котором число потенциальных респондеров возрастает почти в два раза по сравнению с использованием малых доз. С позиций фармакодинамики оценивается вероятность развития дозозависимых эффектов, включая формирование желательных и нежелательных последствий назначения психотропных препаратов разных фармакологических классов в разных дозах.

Ключевые слова: доза, психотропные препараты, терапевтические эффекты.

Информация об авторах

Козловский Владимир Леонидович* — e-mail: kvl1958@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2972-235X>

Козловская Надежда Владимировна — e-mail: n.kozlovskaya@spbu.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6868-8601>

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

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

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

Как цитировать: Козловский В.Л., Козловская Н.В., Костерин Д.Н., Лепик О.В., Попов М.Ю. «Адекватная доза» при лекарственной терапии психических расстройств. *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2024; 58:1:8-15. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2024-1-837>.

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

«Adequate dose» in the drug treatment of mental disorders

Vladimir L. Kozlovskii¹, Nadezhda V. Kozlovskaya², Dmitry N. Kosterin¹, Olga V. Lepik¹, Mikhail Yu. Popov¹

¹V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia

²St. Petersburg State University, Russia

Research article

Summary. The article discusses the use of different doses of psychotropic drugs in the treatment of mental disorders. It is known that the number of responders is about two thirds of all patients, which according to the “three sigma” rule for the normal distribution of cases, fits into the range of one sigma. The hypothetical calculation of the relative proportions of patients responding to treatment in low, mid-range and high doses is given. In accordance with this, the use of a mid-range treatment doses is justified, thereby the number of potential responders increases almost twice as compared with the use of small doses. Within the framework of pharmacodynamics, the probability of the development of dose-dependent effects is assessed, including both desirable and untoward effects of various pharmacological classes of psychotropic drugs in different doses.

Keywords: dose, psychotropic drugs, therapeutic effects.

Автор, ответственный за переписку: Козловский Владимир Леонидович — e-mail: kvl1958@mail.ru

Corresponding author: Vladimir L. Kozlovskii — e-mail: kvl1958@mail.ru

© Козловский В.Л., Козловская Н.В., Костерин Д.Н., Лепик О.В., Попов М.Ю.



Information about the authors

Vladimir L. Kozlovskii* — e-mail: kvl1958@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2972-235X>
Nadezhda V. Kozlovskaya — e-mail: n.kozlovskaya@spbu.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6868-8601>
Dmitry N. Kosterin — e-mail: dmitrykosterin@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3677-2144>
Olga V. Lepik — e-mail: ovlepek@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9516-4427>
Mikhail Yu. Popov — e-mail: popovmikhail@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7905-4583>

To cite this article: Kozlovskii VL, Kozlovskaya NV, Kosterin DN, Lepik OV, Popov MYu. "Adequate dose" in the drug treatment of mental disorders. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2024; 58:1:8-15. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2024-1-837>. (In Russ.)

Conflict of Interest: Vladimir L. Kozlovskii is a member of the editorial board.

Для эффективного оказания терапевтического пособия адекватность выбора доз имеет крайне важное значение. «Эффективная» и «адекватная» — основные признаки, которыми врачи-психиатры характеризуют используемую дозу препарата, достаточную для обеспечения результативности фармакотерапии. В любой медицинской специальности режим назначения препарата, прежде всего, связан с дозой лекарственного вещества, приводящей к коррекции нарушений и достижению терапевтического ответа. Однако, в психиатрии понятие «доза» часто носит формальный характер. Большинство руководств и клинических рекомендаций ограничиваются исключительно диапазоном доз препаратов и указаниями на приоритетность применения минимальных дозировок при проведении лекарственной терапии психических расстройств [14, 20, 27]. Вместе с тем с искомой дозой исторически связана тактика подбора или «титрации». Несмотря на то, что препараты базовой терапии (антипсихотики и антидепрессанты) последних поколений имеют фиксированные дозы, «историческая реальность» продолжает отражаться и в современных подходах к лечению психической патологии. И это, казалось бы, в полной мере соотносится с основным стратегическим принципом лекарственного лечения — согласно гиппократовскому «не навреди!».

В то же время данные экспериментальной психофармакологии показывают, что одни эффекты антипсихотиков и антидепрессантов подчиняются известному правилу «дозозависимого действия», когда с увеличением концентрации вещества в плазме крови прямо пропорционально растет выраженность регистрируемого эффекта [22]. Однако другая часть эффектов не имеет подобной зависимости, причем было принято считать, что развитие основного специфического эффекта антипсихотиков и антидепрессантов не зависит от назначаемой дозы [8, 24]. На сегодняшний день окончательная точка в данном вопросе не поставлена [25, 26, 30, 31, 34].

Как известно, фармакодинамика указанных классов препаратов связана с синаптотропным действием разнородных по своему химическому строению соединений. С учетом сказанного, если основные терапевтические эффекты антипсихотиков и антидепрессантов не зависят от применяемой дозы, а сами препараты относятся к разным химическим производным, то правомочность их

сопоставления в рамках оценки эквивалентности терапевтического действия [17, 29] сомнительна, если не невозможна вовсе. При этом очевидно, что имеющиеся «отабличенные» варианты замен для психотропных препаратов не предполагают их эквивалентности в рамках всех фармакоиндуцируемых эффектов (у отдельных препаратов одни эффекты отсутствуют, у других выражены в большей или в меньшей мере). Уже исходя из этого, неоднозначным представляется подход к «свободному» выбору и взаимозаменяемости препаратов [17, 25]. Ранее был предложен альтернативный подход к расчету дозировок на основе выраженности аффинитета связывания препаратов с разными рецепторными мишенями, при этом было рекомендовано следовать не пересчетам доз, основанным на малопонятных принципах оценки терапевтического действия, а исключительно пропорциональным изменениям доз препаратов, взяв за эталон те, что заявляются производителями и определяются в ходе клинических исследований [10]. Понятно, что при условии равном антипсихотическом действии галоперидола в максимальной суточной дозе 60 мг и хлорпромазина в дозе 1500 мг сопоставление мощности антипсихотического потенциала будет невозможно из-за выраженности гипно-седативных эффектов хлорпромазина. Можно полагать, что и в отношении других фармакодинамических эффектов при сопоставлении «эквивалентных доз» терапевтические ответы на терапию будут различаться столь же драматично [34].

Изменение дозы препарата скажется не столько на выраженности специфического эффекта антипсихотика или антидепрессанта, сколько на изменении интенсивности сопутствующих эффектов, индуцированных уникальным нейрохимическим профилем и формирующимися особенностями нейрометаболизма [4] в результате и за счет вторичных внутриклеточных посредников действия медиаторов вслед за образованным лиганд-рецепторным комплексом [12, 23]. При таком гетерогенном влиянии оценка изменений функциональной деятельности нейронов в нейрональных сетях малопредсказуема [3, 5]. Описанная ситуация осложняется еще и тем, что нейроны поличувствительны к действию биологически активных веществ, а их компараторные свойства меняются во времени [9]. Компараторная активность нейрона подразумевает его способность

сравнивать (сопоставлять) количество деполяризующих и гиперполяризующих афферентных сигналов. В случае преобладания возбуждающих (деполяризующих) сигналов сам нейрон также деполяризуется и вносит вклад в работу нейрональной сети, в обратном случае — остается в состоянии покоя и не участвует в проведении сигнала по нейрональной сети [6].

В соответствии с этим, относительно константной величиной эффективности действия препаратов является лишь основной эффект, который для антипсихотиков связан с блокадой D_2/D_3 дофаминовых рецепторов [32] и изменением компараторной активности клеток в «патологических нейрональных сетях», подверженных нейромодуляции из-за межмедиаторных взаимодействий, на которые также распространяется действие молекул препарата. В итоге потенциальность антипсихотического действия разных препаратов связана с облитгатной блокадой дофаминергической передачи и сопутствующими изменениями синаптотропной активности в других нейрохимических системах [34].

В зависимости от величины дозы изменяется число молекул препарата, которые в соответствии с разным сродством к нейрохимическим мишеням распределяются с разной плотностью в регионах мозга. При этом моделирование процессов синаптической передачи в рамках кибернетического подхода, показывает, что пресинаптическое окончание можно рассматривать как приоритетную мишень действия активной молекулы, меняющей мощность выброса синаптического пула медиаторов [15, 29]. При блокаде ауторецепторов выброс передатчика увеличивается, и если те же рецепторы локализованы постсинаптически, то от числа молекул/дозы препарата с антагонистической активностью (антипсихотика) может принципиально меняться направленность эффекта. Заведомо высокие дозы определяют стабильную блокаду постсинаптических рецепторов, даже несмотря на усиленный выброс медиатора из пресинаптических окончаний как через ауто-, так и гетерохимические пресинаптические рецепторы. Эти процессы обеспечивают всю сложность фармакогенной нейромодуляции нейрональных сетей, вовлеченных в формирование патологических симптомов, способствуя уменьшению последних. При меньших дозах тех же препаратов превалируют эффекты, обеспечивающие усиленный пресинаптический выброс передатчика и усиление соответствующей медиации при недостаточной блокаде постсинаптических образований, что может повлечь эскалацию симптомов психического расстройства.

Таким образом, меньшее число молекул антагониста формирует повышенный тонус соответствующей медиации (не обязательно дофаминергической) в случае недостаточного блока постсинаптических рецепторов. Экстраполируя сказанное на класс антипсихотиков, в особенности препаратов с относительно избирательным дофаминергическим действием, можно сделать за-

ключение, что в зависимости от выбранной дозы препарата можно наблюдать эффекты полярной направленности. В этой связи известное положение о минимизации дозы и ее постепенном повышении в процессе «титрации» лишено всякого смысла, если ориентироваться на эффективность лечения. Если ставить во главу угла исключительно безопасность и использовать минимальные дозы, в конце концов возникнет абсурдная ситуация, когда вся фармакотерапия может свестись к назначению плацебо. Особенно не понятны рекомендации по минимизации доз в отношении препаратов последнего поколения, исходно разработанных как безопасные. Достаточно абсурдным представляется и практика «титраций» (за исключением ряда случаев, рекомендованных производителем). Для антипсихотического препарата терапевтический ответ наступает только через 6-8 недель. При этом если титруется переносимость/безопасность препарата, то переносимость может проявиться в любом диапазоне доз. Если наращивание дозы происходит слишком медленно, с минимальных доз, а достижение терапевтического эффекта наступает только при более высоких дозировках, то расплачиваться за упущенные «терапевтические возможности» приходится потерянными временами. Так, на этапах еженедельного изменения доз у препаратов с периодом полувыведения около 24 часов через пятикратный период формируется равновесная концентрация, но для каждой конкретной дозы, что сильно затягивает процесс формирования специфического лекарственного гомеостаза. Если же режим назначения препарата выбирается после 1-2-дневной оценки переносимости при быстром достижении средних значений дозы, заявляемых производителем, то потеря времени на подбор дозировки минимальна. В режиме подбора дозы «сверху вниз» (от средней), поиск эффективной и безопасной дозировки займет существенно меньше времени.

Диапазон действия терапевтически эффективных доз препарата в соответствии с законом нормальности распределения патологического состояния при его верификации на основе диагностических критериев показывает, что приблизительно 99,7% всех случаев лежат в пределах трех сигм от математического ожидания, а из них 68% случаев патологии располагается в пределах всего одной сигмы. Оставшиеся за этой границей 32% приблизительно соответствуют доле пациентов с лекарственной резистентностью [1, 2, 7, 13, 18, 19, 33]. Тем самым, 68% — это та часть пациентов с конкретной нозологией, которая *a priori* способна ответить на проводимую терапию, и при терапии в максимальной дозе все пациенты этой популяции способны формировать терапевтический ответ.

Ниже представлена графическая иллюстрация сказанного (Рис.1), отражающая относительное количество пациентов, отвечающих на терапию в зависимости от величины дозы (минимальные, средние, максимальные дозы).

Вся популяция пациентов отражена в площади фигуры под графиком симметричного нормаль-

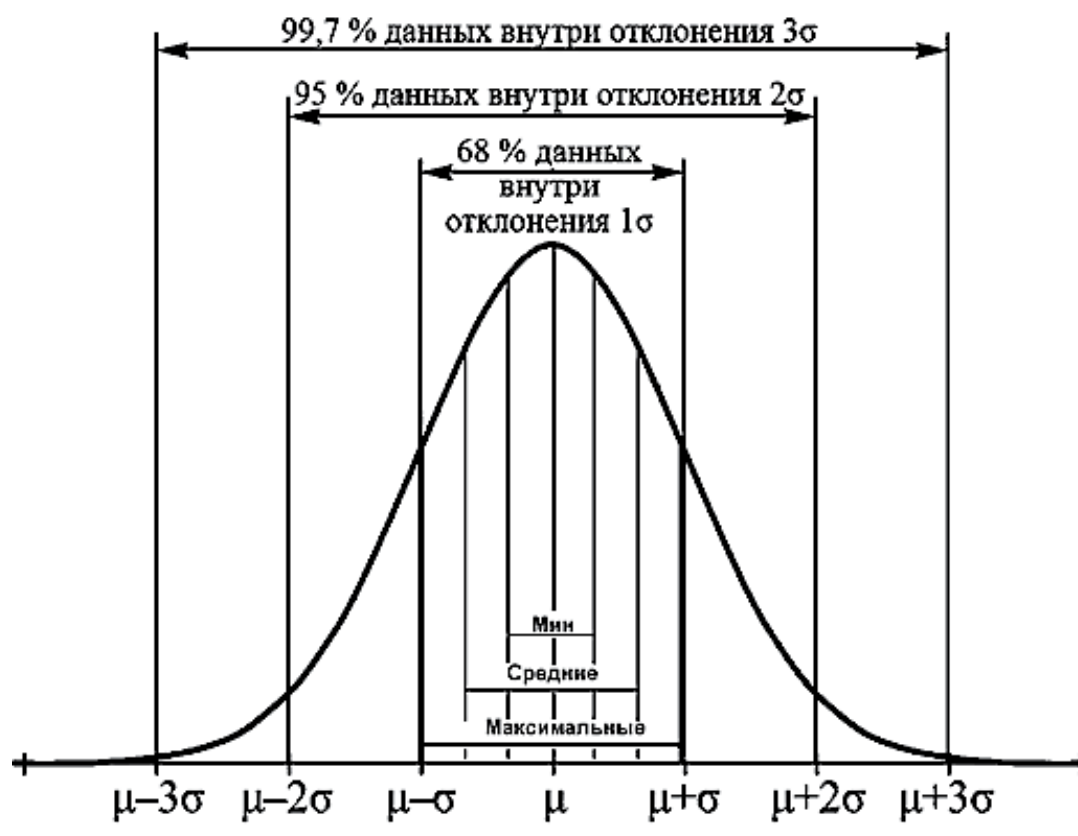


Рис. 1. Плотность распределения популяции пациентов, гипотетически чувствительных к различным дозам препарата, где μ — математическое ожидание (среднее); σ — среднеквадратическое отклонение; площадь фигуры под графиком отражает долю потенциальных респондеров, имеющих терапевтический ответ на минимальные (Мин), средние (Средние) и максимальные (Максимальные) дозы препарата

Fig. 1. Distribution of the patients' population, hypothetically responding to different drug doses, μ — expected value (mean); σ — standard deviation; the area under curve reflects the proportion of patients hypothetically responding to low (Мин), average (Средние) and high (Максимальные) doses

ного распределения в соответствии с правилом «трех сигм» (11). На оси «Y» — число пациентов, отвечающих диагностическим критериям в соответствии выраженностью симптомов (ось «X»). Площадь фигуры в пределах « $\pm 1\sigma$ » определяется по формуле:

$$P = (|x| < \sigma) = 2\Phi(1) = 0,680, \text{ где}$$

P — математическая вероятность события;

x — критерии диагностики/выраженности симптомоватики;

μ — математическое ожидание (среднее);

σ — среднеквадратическое отклонение;

Φ — функция Лапласа.

Площадь фигуры под графиком (плотность распределения пациентов) в диапазоне « $\pm 1\sigma$ » отражает число потенциальных респондеров — 68%, что согласуется с популяцией пациентов, из которой исключены резистентные случаи. За пределами этой области, в диапазоне « $\pm 1\sigma$ – $\pm 3\sigma$ », располагаются пациенты, нечувствительные к действию лекарственных препаратов, число которых при различной психической патологии составляет не менее 30% [1, 2, 7, 13, 18, 19, 33].

Отрезок на оси абсцисс в пределах « $\pm 1\sigma$ » пропорционально поделен в соответствии с гипотетической чувствительностью пациентов в рамках диапазонов доз от минимальных до максимальных. Площади фигур, очерченные фрагментами графика, отражают плотность распределения пациентов, чувствительных только к минимальным, средним и максимальным терапевтическим дозам. Доля всей популяции пациентов, отвечающих на терапию в диапазоне средних доз составляет 49,5%: $P = (|x| < 2/3\sigma) = 2\Phi(2/3) = 0,495$. В малых дозах на терапию способны ответить только 26,1%: $P = (|x| < 1/3\sigma) = 2\Phi(1/3) = 0,261$. При этом из числа потенциальных респондеров часть пациентов, отвечающая на средне-терапевтические дозы, составляет 72,8%: $0,495/0,68=0,728$, а на малые дозы — лишь 38,4%: $0,261/0,68=0,384$.

Измерение площади фрагментов фигуры по дозам (на график в графическом редакторе накладывали сетку) показывает значения, близкие к расчетным. Доля потенциальных респондеров, отвечающих на минимальные дозы, составляет только 39,3%; в средних дозах на терапию отве-

чают еще 33,3%; на максимальные дозы дополнительно приходится 27,4% потенциальных респондеров.

Таким образом, применение минимальных суточных доз предоставляет возможность получить ответ на фармакотерапию у чуть более трети всех потенциальных респондеров (39,3%). Это означает, что помимо пациентов с первичной резистентностью, почти 2/3 из числа потенциальных респондеров не ответят на малые дозы, что нельзя признать ни рациональным, ни адекватным подходом к назначению лекарственного пособия. Безусловно, использование максимальных доз препаратов опасно в связи с высоким риском появления нежелательных явлений, в том числе серьезных. Поэтому оптимальным представляется выбор доз среднего диапазона, на которые реагируют более 70% потенциальных респондеров ($39,3+33,3=72,6\%$).

Следует подчеркнуть, что на минимальные дозы скорее всего могут ответить лишь те пациенты, клиническая симптоматика которых наиболее полно отвечает нозологическому диагнозу, а избранный для терапии препарат воздействует на «целевые» нейрохимические мишени, ответственные за развитие патологических симптомов. В ситуации «размыва» нозологических границ эффективность препарата будет снижаться, что в некоторой степени возможно преодолеть увеличением дозы.

Как известно, суточное дозирование препаратов определяется кратностью назначения и величиной разовой дозы. Для препаратов последнего поколения наиболее часто рекомендуется однократный прием, что в значительной мере способствует повышению лекарственной комплаентности. Препараты первого поколения рекомендовалось делить на 2-3 приема в сутки. Это в большинстве случаев может объясняться наличием у них неспецифических центральных эффектов, в определенных ситуациях желательных (снижение/повышение уровня когнитивного функционирования, седации или стимуляции), а также профилактикой развития периферических нежелательных явлений при однократном введении всей суточной дозы. В то же время понятно, что на наступлении базового терапевтического действия режим суточного дозирования не отражается, так же как не сказывается и на изменении равновесной концентрации препаратов в плазме крови, формирующей специфический лекарственный гомеостаз. В этой связи безопасна стратегия выхода на среднюю дозу путем быстрого наращивания (за двое-трое суток) при 2-3-кратном назначении, минимальных частей дозы препарата, до общей суммы средне-терапевтического диапазона.

К сожалению, в эпоху существования множества препаратов-дженериков дозы, заявляемые разными производителями, нередко различаются, и столь же нередко эти дозы отличны от рекомендованных ведомственными нормативными документами. Представляется, что в спорных си-

туациях приоритет следует отдавать показателям, приводимым в официальной инструкции к препарату, представленной разработчиком и утвержденной отраслевым ведомством к применению в клинической практике.

Безусловно, доза и эффекты, индуцированные препаратами, связаны с их специфической фармакодинамикой и развитием, помимо базового действия, неспецифических реакций, которые различны даже у представителей одной фармакологической группы. Зачастую именно эти различия определяют выбор конкретного препарата для лечения. Выше отмечалось, что антипсихотическое и антидепрессивное действие не связаны с уровнем плазменной концентрации препарата и назначаемой дозой [24]. При этом у разных пациентов специфическое действие формируется на различных дозах. Сам по себе этот факт указывает на то, что при известной фармакодинамике препаратов высокая или низкая терапевтическая активность определяется способностью молекул препарата взаимодействовать с биологическими мишенями, на которые направлено их действие в регионах мозга с высокой или низкой плотностью распределения. При этом неспецифические эффекты (влияние на когнитивные функции, седация, стимуляция), оказываются связаны в основном с абсолютной величиной дозы применяемого препарата и системной нейромодуляцией. Та же зависимость определяет и развитие прогнозируемых побочных эффектов со стороны ЦНС и вегетативной нервной системы [21].

В отличие от антипсихотиков и антидепрессантов, в фармакологических группах бензодиазепиновых транквилизаторов, противосудорожных и снотворных основное действие препаратов напрямую связано с применяемой дозой. Это обусловлено особенностями фармакодинамики в рамках рекомендованных значений доз, не вызывающих диссоциативных эффектов при взаимодействии нейронов в нейрональных сетях. Однако известно, что для препаратов с седативным типом действия, малые дозы могут вызвать появление диссоциативных эффектов и растормаживание пациентов, особенно в комбинациях с препаратами активирующего типа действия.

В завершение следует отметить, что представленная модель, отражающая процент гипотетических респондеров к различным дозам препаратов, основана на допущении о нормальном распределении факторов фармакодинамики. Между тем в рамках рациональной фармакотерапии сопоставимо важное значение имеют фармакокинетические параметры. Поэтому в условиях клинической практики предложенная математическая модель должна быть скорректирована с учетом дополнительных фармакокинетических переменных. В частности, скорость метаболизма лекарственных средств в значительной степени может определяться генетическими predispositionами, имеющими, как известно, ненормальное распределение [16, 31].

Итак, суммируя сказанное, следует подчеркнуть, что ориентация практикующих врачей со стороны большинства руководств и клинических рекомендаций на применение исходно минимального диапазона доз, в виду ложных представлений об опасности назначения препаратов, не оправдана. Ультрабыстрое наращивание (дробное введение малых доз за сутки) или назначение препарата сразу в среднем диапазоне доз с по-

следующим снижением при появлении побочных эффектов следует признать приоритетным, особенно для средств нового поколения. При переходе к поддерживающей фазе терапии коррекция дозы препаратов в сторону понижения при хорошей переносимости лечения не представляется целесообразной, так же, как и любые вариации дозы, способные нарушить стабильность равновесной концентрации препарата в плазме крови.

Литература / References

1. Балашов А.М. К вопросу о резистентности к фармакотерапии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2009;109(1):90-91. Balashov AM. To the problem of pharmacological resistance. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2009;109(1):90-91. (In Russ.).
2. Бурчинский С.Г. Проблема фармакорезистентности при лечении антидепрессантами и возможности ее преодоления. Таврический журнал психиатрии. 2010;14(50):7-10. Burchinskii SG. The problem of pharmacoresistance in treatment with antidepressants and the possibility of overcoming it. Tavricheskii zhurnal psikiatrii. 2010;14(50):7-10. (In Russ.).
3. Козловский В.Л. Нейроэволюционный подход в психофармакологии (к пониманию фармакодинамики психотропных препаратов). Психическое здоровье. 2016;14(10):56-60. Kozlovskii VL. Neuroevolutionary approach to psychopharmacology (towards the understanding of the pharmacodynamics of psychotropic drugs). Psikhicheskoe zdorov'e. 2016;14(10):56-60. (In Russ.).
4. Козловский В.Л. Рациональная фармакотерапия в психиатрии. Врач. 2012;12:21-26. Kozlovskii VL. Rational pharmacotherapy in psychiatry. Vrach. 2012;12:21-26. (In Russ.).
5. Козловский В.Л., Незнанов Н.Г. Эволюционные аспекты психопатологии и перспективы развития психофармакологии в свете представлений о модульной организации работы мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016;116(2):116-123. Kozlovskii VL, Neznakov NG. Evolutionary aspects of psychopathology and perspectives of psychopharmacology. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201611621116-123>
6. Козловский В.Л., Попов М.Ю. Биологические предпосылки формирования лекарственной резистентности в психиатрии и фармакодинамические подходы к ее преодолению. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020;120(10):137-142. Kozlovskii VL, Popov MYu. Biological aspects of treatment resistance in psychiatry and pharmacodynamic approaches to its management. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2020;120(10):137-142. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120101137>
7. Марута Н.А., Явдак И.А., Колядко С.П., Череднякова Е.С. Резистентные тревожно-фобические расстройства (факторы формирования и методы коррекции). Таврический журнал психиатрии. 2014;18(66):5-12. Maruta NA, Yavdak IA, Kolyadko SP, Cherednyakova ES. Resistant anxiety-phobic disorders (factors of development and methods of correction). Tavricheskii zhurnal psikiatrii. 2014;18(66):5-12. (In Russ.).
8. Мюллер М., Регенбоген Б., Саше Ж., Эйк Ф., Харттер С., Хьёмке К. Гендерные аспекты в терапии стационарных пациентов с шизофренией амисульпридом: терапевтическое исследование с регистрацией побочных эффектов лекарственных средств. Социальная и клиническая психиатрия. 2007;17(3):66-71. Muller MJ, Regenbogen B, Sache J, Eich F, Hartter S, Hiemke C. Gender aspects in the clinical treatment of schizophrenic inpatients with amisulpride: A therapeutic drug monitoring study. Social'naya i Klinicheskaya Psihiatriya. 2007;17(3):66-71. (In Russ.).
9. Николлс Дж.Г., Мартин А.Р., Валлас Б.Дж., Фукс П. От нейрона к мозгу. Пер с англ. М.: Едиториал УПСС, 2003. Nikolls Dzh.G., Martin A.R., Vallas B.Dzh., Fuks P. Ot neirona k mozgu. Per s angl. M.: Editorial URSS, 2003. (In Russ.).
10. Попов М.Ю., Козловская П.В. Является ли «эквивалентная хлорпромазиновая» доза в психофармакотерапии отражением хорошей клинической практики? Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2016;(2):15-20. Popov MYu, Kozlovskaya PV. Is the «equivalent chlorpromazine» dose in psychopharmacotherapy consistent with Good Clinical Practice? Obozrenie Psihiatrii i Medicinskoj Psihologii im. V.M. Bekhtereva. 2016;(2):15-20. (In Russ.).
11. Смирнов А.В., Дунин-Барковский И.В. Курс теории вероятностей и математической статистики для технических приложений. М.: Наука, 1969. Smirnov A.V., Dunin-Barkovskii I.V. Kurs teorii veroyatnostei i matematicheskoi statistiki dlya tekhnicheskikh prilozhenii. M.: Nauka, 1969. (In Russ.).
12. Энтони П.К. Секреты фармакологии. Пер. с англ. под ред. Д.А. Харкевича. М.: Медицинское информационное агентство, 2004.

- Entoni P.K. Sekrety farmakologii. Per. s angl. pod red. D.A. Kharkevicha. M.: Meditsinskoe informatcionnoe agentstvo, 2004. (In Russ.).
13. Abudy A, Juven-Wetzler A, Zohar J. Pharmacological management of treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *CNS Drugs*. 2011;25(7):585-596.
<https://doi.org/10.2165/11587860-000000000-00000>
 14. Barnes TR, Drake R, Paton C, Cooper SJ, Deakin B, Ferrier IN, 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.
<https://doi.org/10.1177/0269881119889296>
 15. Boehm S, Kubista H. Fine tuning of sympathetic transmitter release via ionotropic and metabotropic presynaptic receptors. *Pharmacol Rev*. 2002;54(1):43-99.
<https://doi.org/10.1124/pr.54.1.43>
 16. Bonifaz-Peña V, Contreras AV, Struchiner CJ, Roela RA, Furuya-Mazzotti TK, Chammas R, et al. Exploring the distribution of genetic markers of pharmacogenomics relevance in Brazilian and Mexican populations. *PLoS One*. 2014;9(11):e112640.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112640>
 17. Davis JM. Dose equivalence of the antipsychotic drugs. *J Psychiatr Res*. 1974;11:65-69.
[https://doi.org/10.1016/0022-3956\(74\)90071-5](https://doi.org/10.1016/0022-3956(74)90071-5)
 18. Dold M, Kasper S. Evidence-based pharmacotherapy of treatment-resistant unipolar depression. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2017;21(1):13-23.
<https://doi.org/10.1080/13651501.2016.1248852>
 19. Hamani C., Holtzheimer P., Lozano A.M., Mayberg H. (editors). *Neuromodulation in Psychiatry*, First Edition. John Wiley & Sons, Ltd., 2016.
 20. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Thibaut F, Möller HJ; World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Task Force on Treatment Guidelines for Schizophrenia. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. *World J Biol Psychiatry*. 2012;13(5):318-378.
<https://doi.org/10.3109/15622975.2012.696143>
 21. Iwamoto Y, Kawanishi C, Kishida I, Furuno T, Fujibayashi M, Ishii C, Ishii N, Moritani T, Taguri M, Hirayasu Y. Dose-dependent effect of antipsychotic drugs on autonomic nervous system activity in schizophrenia. *BMC Psychiatry*. 2012;12:199.
<https://doi.org/10.1186/1471-244X-12-199>
 22. Kapur S, Wadenberg ML, Remington G. Are animal studies of antipsychotics appropriately dosed? Lessons from the bedside to the bench. *Can J Psychiatry*. 2000;45(3):241-6.
<https://doi.org/10.1177/070674370004500302>
 23. Krauss G. *Biochemistry of Signal Transduction and Regulation*, 3rd, Completely Revised Edition. Weinheim: Wiley-VCH, 2003.
 24. Leonard B.E. *Fundamentals of psychopharmacology*. John Wiley & Sons, Chichester, 1992.
 25. Leucht S, Crippa A, Sifakis S, Patel MX, Orsini N, Davis JM. Dose-response meta-analysis of antipsychotic drugs for acute schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2020;177(4):342-353.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19010034>
 26. Leucht S, Samara M, Heres S, Patel MX, Furukawa T, Cipriani A, Geddes J, Davis JM. Dose equivalents for second-generation antipsychotic drugs: The classical mean dose method. *Schizophr Bull*. 2015;41(6):1397-1402.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbv037>
 27. MacQueen G, Santaguida P, Keshavarz H, Jaworska N, Levine M, Beyene J, Raina P. Systematic review of clinical practice guidelines for failed antidepressant treatment response in major depressive disorder, dysthymia, and sub-threshold depression in adults. *Can J Psychiatry*. 2017;62(1):11-23.
<https://doi.org/10.1177/0706743716664885>
 28. Nosè M, Tansella M, Thornicroft G, Schene A, Becker T, Veronese A, Leese M, Koeter M, Angermeyer M, Barbui C. Is the defined daily dose system a reliable tool for standardizing antipsychotic dosages? *Int Clin Psychopharmacol*. 2008;23(5):287-290.
<https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e328303ac75>
 29. Pineyro G, Blier P. Autoregulation of serotonin neurons: Role in antidepressant drug action. *Pharmacol Rev*. 1999;51(3):533-591.
 30. Preskorn SH, Dorey RC, Jerkovich GS. Therapeutic drug monitoring of tricyclic antidepressants. *Clin Chem*. 1988;34(5):822-828.
 31. Ramos E, Doumatey A, Elkahoul AG, Shriner D, Huang H, Chen G, Zhou J, McLeod H, Adeyemo A, Rotimi CN. Pharmacogenomics, ancestry and clinical decision making for global populations. *Pharmacogenomics J*. 2014;14(3):217-222.
<https://doi.org/10.1038/tpj.2013.24>
 32. Sethi S, Sharma M, Malik A. Dose-dependent galactorrhea with quetiapine. *Indian J Psychiatry*. 2010;52(4):371-372.
<https://doi.org/10.4103/0019-5545.74315>
 33. Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical application*. Cambridge University Press, 2013.
 34. Suzuki T, Remington G, Mulsant BH, Rajji TK, Uchida H, Graff-Guerrero A, Mamo DC. Treatment resistant schizophrenia and response to antipsychotics: A review. *Schizophr Res*. 2011;133(1-3):54-62.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.09.016>
 35. Yoshida K, Takeuchi H. Dose-dependent effects of antipsychotics on efficacy and adverse effects in schizophrenia. *Behav Brain Res*. 2021;402:113098.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2020.113098>

Сведения об авторах

Козловский Владимир Леонидович — д.м.н., ведущий научный сотрудник научно-организационного отделения ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: kvl1958@mail.ru

Козловская Надежда Владимировна — к.ф.-м.н., доцент кафедры экономической кибернетики СПбГУ. E-mail: n.kozlovskaya@spbu.ru

Костерин Дмитрий Николаевич — к.м.н., научный сотрудник отделения терапии психических расстройств у лиц молодого возраста ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: dmitrykosterin@bk.ru

Лепик Ольга Витальевна — младший научный сотрудник отделения терапии психических расстройств у лиц молодого возраста ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: ovlepick@gmail.com

Попов Михаил Юрьевич — д.м.н., главный научный сотрудник, руководитель отделения терапии психических расстройств у лиц молодого возраста ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: popovmikhail@mail.ru

Поступила 28.06.2023

Received 28.06.2023

Принята в печать 28.09.2023

Accepted 28.09.2023

Дата публикации 29.03.2024

Date of publication 29.03.2024

Возможности нейрохирургии для коррекции симптомов психических и поведенческих расстройств

Крылов В.В.^{1,2}, Рак В.А.¹

¹НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ, Москва, Россия

²РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Оригинальная статья

Резюме. История нейрохирургического подхода к лечению пациентов с психическими расстройствами во многом противоречива. Эта часть нейрохирургии, впоследствии названная изобретателем префронтальной лейкотомии и лауреатом Нобелевской премии Egaz Moniz «психохирургией», в период своего становления развивалась не на основе научных изысканий, а благодаря энтузиазму отдельных специалистов и по причине острой социальной необходимости. Несмотря на то, что некоторые операции демонстрировали хорошие результаты, уровень методологии клинических исследований в то время не позволил непредвзято оценить эффекты вмешательств. Исходом психохирургии стало негативное отношение к ней как широкой общественности, так и врачебного сообщества, значительное сокращение исследований в данной области, а также запрет на проведение таких операций во многих странах мира — наступила «эра психофармакологии». Однако, несмотря на впечатляющие результаты лекарственной терапии, у части пациентов, особенно с тяжелым течением психического расстройства, не удается добиться ремиссии консервативными методами.

За последние несколько десятилетий появились новые методы нейровизуализации, значительное развитие получила нейробиология, что позволило расширить знания о физиологии мозга человека. Совокупность полученной информации существенно улучшила понимание патогенеза психических расстройств, благодаря чему удалось обрести научную обоснованность хирургического вмешательства в области конкретных структур головного мозга. В настоящей работе кратко описаны основные этапы развития психохирургии, изложены некоторые клинические и хирургические аспекты проводимых в настоящее время нейрохирургических операций для коррекции симптомов психических расстройств, в том числе, локализация мишеней для воздействия, исходы и осложнения нейрохирургического лечения. Освещено применение новых методов в нейрохирургии, таких как стимуляция глубинных структур и стереотаксическая радиохирургия на аппарате гамма-нож. Часть работы посвящена этическим, правовым и терминологическим вопросам.

Ключевые слова: психохирургия, префронтальная лейкотомия, капсулотомия, цингулотомия, стереотаксическая радиохирургия

Информация об авторах

Крылов Владимир Викторович — e-mail: krylov@neurosklif.ru <https://orcid.org/0000-0003-4136-628X>

Рак Вячеслав Августович* — e-mail: rak@neurosklif.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4534-8719>

Как цитировать: Крылов В.В., Рак В.А. Возможности нейрохирургии для коррекции симптомов психических и поведенческих расстройств. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2024; 58:1:16-29. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2024-1-727>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Neurosurgery as an opportunity to correct symptoms of mental and behavioural disorders

Vladimir V. Krylov^{1,2}, Viacheslav A. Rak¹

¹Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care, Moscow, Russia

²The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

Research article

Summary. Neurosurgical treatment for psychiatric disorders has a controversial history. This branch of neurosurgery called by developer of prefrontal leucotomy and Nobel prize laureate Egaz Moniz “psychosurgery”,

Автор, ответственный за переписку: Рак Вячеслав Августович, e-mail: rak@neurosklif.ru

Corresponding author: Viacheslav A. Rak, e-mail: rak@neurosklif.ru

was initially based not on scientific researches, but on enthusiasm of individuals and pressing social need. The outcome of psychosurgery regardless of its clinical benefits was the negative attitude of the broad masses and medical community, some countries have banned psychosurgery — the era of psychopharmacology has come. However, some patients suffering from severe course of the psychiatric disorder are resistant to conservative treatment.

Over the last decades, the novel neuroimaging methods and neurobiological researches have considerably improved understanding of the pathogenesis of psychiatric disorders and scientific validity of the surgical intervention into the neural circuits. In this article, the main stages of the history of the psychiatric neurosurgery are briefly reviewed. Furthermore, the clinical and surgical considerations including the anatomic target localization, outcome and possible complications of the major operations which are still in practice are presented. The new neurosurgical techniques such as deep brain stimulation and gamma knife stereotactic radiosurgery were also considered. The part of the article is devoted to ethical, legal and terminological issues of psychiatric neurosurgery.

Keywords: psychosurgery, prefrontal leucotomy, capsulotomy, cingulotomy, stereotactic radiosurgery

Information about the authors:

Vladimir V. Krylov — e-mail: krylov@neurosklif.ru <https://orcid.org/0000-0003-4136-628X>

Viacheslav A. Rak* — e-mail: rak@neurosklif.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4534-8719>

To cite this article: Krylov VV, Rak VA. Neurosurgery as an opportunity to correct symptoms of mental and behavioural disorders. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2024; 58:1:16-29. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2024-1-727>. (In Russ.)

Conflict of interest: the authors declare no conflicts of interest.

Психические заболевания представляют собой крайне важную социальную проблему. По данным В.Г. Ротштейна с соавт., общее число жителей России, страдающих депрессивными и тревожными расстройствами и нуждающихся в медицинской помощи, составляет около 9 млн человек, т.е. 6–7% населения России [6]. Существенное беспокойство вызывают показатели распространённости наркотической зависимости. Ю.О. Смагина с соавт. на основании официальных данных оценивают число людей, периодически употребляющих наркотики, в 700 тыс. — 3 млн [8]. Несмотря на успехи психофармакологии, от 30 до 50% пациентов психиатрического профиля остаются частично или полностью резистентными к консервативной терапии [1, 25, 68]. Кроме того, антидепрессанты и антипсихотические препараты часто вызывают серьезные побочные эффекты. Около 15% пациентов с депрессией вынуждены отказаться от приема антидепрессантов в связи с плохой переносимостью консервативной терапии, а при приеме нейролептиков в 24–30% случаев отмечена дискинезия, в 7% случаев — акатизия. Для некоторых антидепрессантов и нейролептиков отмечена кардиотоксичность и нейротоксичность [24, 39, 63]. Для пациентов, не получивших достаточного эффекта от консервативной терапии, в клинической практике используют электросудорожную терапию, транскраниальную магнитную стимуляцию, несмотря на отсутствие ясности в механизмах их воздействия [75].

В последние десятилетия достигнут значительный успех в понимании патогенеза психических заболеваний, расширились возможности средств нейровизуализации. Это позволяет осуществлять локальное воздействие на структуры головного мозга, участвующие в процессе патологической нервной импульсации с учетом индивидуальных

особенностей пациента и рассматривать нейрохирургический метод для преодоления фармако-резистентности у пациентов с тяжелыми психическими и поведенческими расстройствами [4]. В настоящей работе описана краткая история развития нейрохирургических операций, выполняемых для коррекции психических и поведенческих расстройств и представлен обзор современных практик в этой области нейрохирургии.

Историческая справка. Первые в истории нейрохирургические операции, целью которых было уменьшение симптомов психических заболеваний, выполнены G. Burckhardt в 1888 году [16, 37]. Операции представляли собой удаление части коры функционально значимых зон головного мозга у пациентов с шизофренией (т.н. топэктомия). G. Burckhardt предполагал, что удаление структур, ответственных за симптомы заболевания, например — слуховой коры при галлюцинациях, может привести к излечению. Работа подверглась критике со стороны врачебного сообщества, и G. Burckhardt прекратил дальнейшие изыскания в этой области [32].

В 1908 г. В.М. Бехтеревым и Л.М. Пуусеппом выполнена перерезка внутрикоровых связей в лобных долях пациентам с биполярным аффективным расстройством (БАР) [4]. Известны работы М. Ducosté, психиатра из Парижа, который в 1920 годы вводил в лобные доли больных различными психическими заболеваниями кровь, зараженную малярией, тетанотоксин, дифтерийный анатоксин и другие биологически активные вещества. Такие операции для одного пациента могли повторяться до 12 раз [14]. В 1935 году J.F. Fulton и C.F. Jacobson определили ответственность лобной доли за формирование кратковременной памяти, агрессии и тревоги на модели прима-

тов [28]. 12 ноября 1935 Е. Moniz и нейрохирург А. Lima выполнили первую операцию для разъединения проводящих путей в лобных долях пациентке с выраженной тревожностью, паранойальным бредом и меланхолией. Результатом операции, по мнению Е. Moniz и А. Lima, был умеренный успех в избавлении пациентки от симптомов психоза, однако наблюдались апатия и слабость выражения эмоций [50]. Показаниями для дальнейших 20 операций были шизофрения, депрессия и тревожные расстройства [58]. Всего Е. Moniz и А. Lima провели более 100 подобных операций. В конце 30-х годов между Е. Moniz и М. Ducosté развернулась борьба за приоритет, однако, вторжение войск Германии во Францию привело к прекращению активной деятельности последнего [14]. В 1949 году Е. Moniz был удостоен Нобелевской премии за работу «Префронтальная лейкотомия» [33].

Однако, наиболее известна деятельность американских невролога W. Freeman и его коллеги нейрохирурга D. Watts, которые выполняли билатеральное пересечение белого вещества лобных долей [13]. На основании результатов первых операций авторами описано уменьшение или исчезновение «беспокойства, тревоги, волнения, бессонницы и нервного напряжения» у пациентов, а основным негативным последствием вмешательства стал «некоторый недостаток спонтанности». При этом они придерживались осторожного подхода в описании результатов — например, намеренно избегали термина «исцеление» и подчеркивали, что беспорядочное использование описанной операции может нанести существенный вред [27].

W. Freeman и D. Watts не избежали осложнений, в том числе, развития эпилептических приступов и инфекции после операции, а также летальных исходов [66]. На основании ранних успехов, W. Freeman и итальянский психиатр А. Fiamberti упростили методику лейкотомии с помощью внедрения трансорбитальной техники, что позволило им исключить участие нейрохирурга и анестезиолога [75]. Впоследствии D. Watts прекратил сотрудничество с W. Freeman. Известно, что многие последователи В. Фримена не имели необходимой квалификации и выполняли вмешательства в нестерильных условиях [54]. В 50-х годах XX века в США выполнили более 20 тысяч префронтальных лейкотомий, в Великобритании — более 10 тысяч таких операций. Такая популярность не в последнюю очередь была обусловлена высокими расходами государств на содержание пациентов с психическими заболеваниями [54]. Свою последнюю операцию W. Freeman осуществил в 1967 г. — спустя 3 дня пациентка скончалась.

В СССР активно применяли нейрохирургические методы в психиатрии А.С. Шмарьян, Р.Я. Голант, М.А. Гольденберг, Б.Г. Егоров, Л.А. Корейша, И.С. Бабчин. Наибольшее развитие такая практика получила в Психоневрологическом институте им. В. М. Бехтерева в Ленинграде. Первые результа-

ты работы советских нейрохирургов и психиатров при шизофрении опубликованы в 1948 году за авторством И.С. Бабчина, который модифицировал хирургический доступ для префронтальной лейкотомии и назвал такую операцию «фронтальная лейкотомия». В результате такого подхода ремиссия достигнута у 21% пациентов, улучшение — у 61% пациентов [2, 4]. Конец эпохи массовой лейкотомии пришелся на начало 60-х годов. Основные причины для упадка были неизбирательность применения метода в отдельных клиниках, существенный риск инвалидизации и летального исхода, появление эффективных антипсихотических препаратов. В 1974 г. в США состоялись слушания комитета Конгресса для рассмотрения дальнейшей практики применения нейрохирургии при психических заболеваниях. По результатам заседаний, нейрохирургический подход для лечения психических заболеваний так и не был запрещен, однако, его популярность заметно снизилась [65].

Значительное увеличение точности воздействия на структуры головного мозга обеспечил метод стереотаксиса. Благодаря трудам J. W. Papez и P. MacLean в значительной степени проявилась функция лимбической системы в регуляции эмоционального ответа [54]. В 1948 году американский нейрохирург W.B. Scoville представил «концепцию минимализма» — селективной деструкции при рассечении проводящих путей головного мозга; годом позже J. Talairach разработал концепцию передней капсулотомии — деструкция в области переднего бедра внутренней капсулы (ПБВК или ALIC). В 50-х годах шведский нейрохирург L. Leksell предложил метод радиохирургии, в первую очередь для лечения функциональных заболеваний головного мозга, а в 1958 году была проведена первая радиохирургическая операция пациенту с психическим заболеванием с использованием протонного пучка. [65]. В 60-х годах XX века Н.Т. Ballantine использовал стереотаксическую термокоагуляцию с наведением по пневмоэнцефалографии для выполнения передней цингулотомии при аффективных расстройствах, обсессивно-компульсивных расстройствах (ОКР), тревожности, шизофрении. Пересечение поясной извилины позволяет разорвать реципрокную активность между орбитофронтальной корой, миндалевидным телом и гиппокампом. Подобные операции и в настоящее время сохраняют клиническую значимость при тяжелых ОКР и депрессии с эффективностью до 50% [11]. В 70-х годах в Англии D. Kelly и A. Richardson разработали лимбическую лейкотомию — разобщение лобно-таламической петли и круга Папеца. Из 66 пациентов с такими заболеваниями как ОКР, хроническая тревожность, депрессия, шизофрения, нервная анорексия и некоторыми другими диагнозами, значительное улучшение состояния после операции авторы отметили у 89% [57]. Таким образом, клинический эффект при воздействии на различные структуры оказался схожим, и к 80-90 годам в мире осталось несколько клиник, в каждой из которых придерживались своей методики. Как

отметили Корзенев А.В. с соавт., «в медицинской школе Гарвардского университета с успехом проводится билатеральная цингулотомия, в то время как в Каролинском институте — капсулотомия, а в клинике Найта (Лондон) — инноминатотомия» [4]. Специфические побочные эффекты при перечисленных операциях также оказались схожими и в основном представляют собой апатию, дезориентацию, преходящее недержание мочи и изменения личности [29].

Наряду с операциями на структурах лобной доли и подкорковых ядрах описан клинический опыт гипоталамотомии. В 1988 году К. Sano и Y. Maunagi опубликовали результаты длительного наблюдения (10-25 лет) за 37 пациентами с резистентным к терапии агрессивным поведением. Удовлетворительного исхода, по оценке авторов, удалось добиться у 29 (78%) пациентов, из которых 18 больше не демонстрировали признаков агрессии [71]. В литературе 60-80х годов встречаются работы, в которых изложены результаты аблативных операций в области постеромедиального гипоталамуса также для лечения агрессивного поведения, вентромедиального ядра гипоталамуса при алкогольной и других наркотических зависимостях, а также при парафилиях [12].

Получали развитие и методы нейростимуляции. В конце 1940-х американский психиатр R.G. Heath разрабатывал более безопасные альтернативы для префронтальной лейкотомии. В 1954 году вышла его монография на тему шизофрении, в которой описаны результаты электрической стимуляции глубинных структур головного мозга в области прозрачной перегородки у 25 пациентов. Так, у 5 и 8 пациентов отмечено «выраженное» и «значимое» улучшение соответственно, 2 пациента умерли в результате гнойно-воспалительного процесса в головном мозге, а у 5 пациентов возникли судорожные приступы. В 1972 году R.G. Heath опубликовал результаты стимуляции различных структур головного мозга у пациента с депрессией и гомосексуальным поведением [50, 60].

Восстановлению интереса к проблеме способствовала успешная практика стереотаксической глубинной стимуляции головного мозга (англ. Deep Brain Stimulation, DBS) при различных двигательных нарушениях, в первую очередь, при болезни Паркинсона и болезни Хантингтона, в клинической картине которых нередко встречаются аффективное поведение, депрессия, деменция и психоз [54]. При высокочастотной стимуляции (130-185 Гц) в области воздействия происходит ингибирование нейротрансмиссии за счет инaktivации ионных каналов, таким образом получаемый эффект похож на результат локальной деструкции [70]. Применение DBS для лечения болезни Паркинсона позволило открыть новые структуры для воздействия на психическое состояние человека, например, субталамическое ядро [51]. В настоящее время DBS одобрена FDA (англ. Food and drug administration — медицинский регулятор в США) только для лечения ОКР [75].

Этические и правовые особенности нейрохирургической коррекции симптомов психических расстройств

«Психохирургия». По нашему мнению, введенный еще Е. Moniz и распространенный в настоящее время термин «психохирургия» является откровенно неудачным: упоминание психохирургии — «хирургии души» — создавало и по сей день создает как у широких масс, так и у медицинского сообщества, впечатление о контроле над сознанием, грубом вмешательстве в трансцендентные процессы человеческого бытия. В 1982 г. А.П. Ромоданов, А.Н. Коновалов и др. указывали на не состоятельность термина «психохирургия» [5]. Запоздавшее понимание патогенеза психических заболеваний и злоупотребления, вызванные желанием не помочь пациентам, а снизить финансовое бремя малоэффективной в то время психиатрии, только усугубили негативное отношение к этой области нейрохирургии. Таким образом, мы наблюдали свершившуюся дискредитацию термина «психохирургия». В большей степени отражает суть проводимых операций словосочетание «нейрохирургическая коррекция симптомов психических расстройств».

Изменения личности после нейрохирургической операции. Вопрос об изменениях в личности, характере, поведении и привычках человека после нейрохирургической операции является экзистенциальным: продолжает ли существовать именно та личность, которая осознавала себя до операции? Однако, при обсуждении этических проблем хирургического вмешательства часто остаются без ответа не менее важные вопросы. Изменили ли личность такие факторы как наличие психического заболевания, проводимое лечение, а также среда, в которой пациент оказался по причине болезни? Что считать точкой отсчета, тем «идеальным» состоянием, с которым нужно сравнивать все последующие изменения? Какой должен быть баланс между повышением уровня социализации пациента и сохранением status quo? Необходимо ли учитывать желание пациента измениться?

На основании результатов исследований очевидно, что изменения личности пациента со стороны внешнего наблюдателя определенно есть, однако подробное их описание в связи с индивидуальными различиями каждого пациента заняло бы слишком много места. Тем не менее, считаем необходимым коротко указать на часто встречающиеся особенности. Р. Macdonald Tow и С.W.M. Whitty отмечают у большинства пациентов после цингулотомии повышение экспрессивности, готовности делиться своими переживаниями, меньшую стеснительность и напряженность, несколько более выраженную эмоциональную лабильность и утомляемость. Авторы отмечают, что в противоположность префронтальной лейкотомии, цингулотомия не приводит к необычному поведению и вообще мало меняет основные привычки пациента, не влияет на память и сексуальную активность [78]. Похожие эффекты наблюдали и после

капсулотомии, в том числе выполненной радиохирургическим методом — повышение экстраверсивности поведения и снижение уровня невротизации [62, 69].

Оправданная настороженность. Если бы эффективность консервативных методов для коррекции симптомов психических расстройств была стопроцентной, то нейрохирургическим методам в психиатрии не было бы места, и они рассматривались бы как исторический курьез. К сожалению, такие факторы как терапевтическая резистентность, ослабление эффекта при длительном медикаментозном лечении, наличие риска осложнений и побочных эффектов лекарств, ведут к необходимости изучения опыта прямого воздействия на вовлеченные в патогенез заболевания участки головного мозга, повышения селективности и безопасности нейрохирургических операций.

Учитывая историю злоупотреблений в этой области медицины (впрочем, как и во множестве других), единственным выходом является разработка строгих ограничений. Множество авторов разрабатывали подход к определению показаний для выполнения нейрохирургических операций при психических расстройствах, направленный на ограничение возможных злоупотреблений должностными полномочиями врачом и снижение риска ошибки. Перечислим наиболее важные, по нашему мнению, аспекты такого подхода:

- длительность адекватного проводимого лечения под наблюдением врача-психиатра не менее 4-5 лет
- ведущая роль врача-психиатра при лечении и оценке прогноза для пациента
- обсуждение нейрохирургической операции только при неэффективности или невозможности как медикаментозной, так и немедикаментозной консервативной терапии
- проведение консилиума с участием врачей-психиатров, не имеющих отношения к медицинской организации, в которой наблюдается и проходит лечение пациент
- информированное согласие пациента и его родственников

Тем не менее, сохраняются аргументы против участия нейрохирургов в лечении больных психиатрического профиля, а именно вопрос «дозволенности» вмешательства в головной мозг при таких диагнозах, а также риск «управления сознанием». Вопрос о «дозволенности», особенно со стороны врачебного сообщества, возник в то время, когда этиология и патогенез психических расстройств были еще не известны. Таким образом, при психиатрических операциях в начале XX века врачи наносили повреждения неизменённой, по внешним признакам здоровой мозговой ткани, а избыточный объем вмешательства приводил не только к уменьшению симптомов психического заболевания, но и появлению значительных побочных эффектов. В настоящее время о психических расстройствах известно гораздо больше: стали известны конкретные механизмы патогенеза как на уровне нарушенной экспрессии отдельных

генов, так и на уровне конкретных моделей нарушенного кортикально-субкортикального взаимодействия [30]. Таким образом, определены точки эффективного воздействия на участки головного мозга, вовлеченные в патологический процесс, что позволяет избежать масштабных изменений личности и в гораздо большей степени способствует социализации оперированных пациентов по сравнению с операциями в эпоху становления психиатрии.

За последние 30 лет операции для коррекции симптомов психических расстройств получили патофизиологическую обоснованность, в том числе, благодаря современным методам нейровизуализации и моделям на генно-инженерных животных [49, 38, 46, 73, 17, 10]. Вопрос об «управлении сознанием» возник еще в 70-х годах XX века, что интересно, совершенно без технических предпосылок к этому. По-видимому, основой для этого послужила научная фантастика того времени, переоценившая скорость развития научно-технического прогресса. И в настоящее время, и в обозримом будущем медицинские технологии далеки от реализации подобной цели. Существуют данные, что при успешных нейрохирургических операциях для лечения ОКР и зависимостей, степень свободы воли пациента, наоборот, возрастает [64].

Правовые ограничения в Российской Федерации. С 1 января 2022 года основными регламентирующими документами, содержащими протоколы лечения пациентов, являются клинические рекомендации [9]. На 1 июля 2022 года только для пациентов с ОКР опубликованы показания к применению метода DBS. Клинические рекомендации по лечению прочих психических расстройств, таких как БАР, тревожное расстройство, шизофрения, а также расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ, не содержат никакой информации об эффективности или неэффективности нейрохирургических операций [7]. Тем не менее, нейрохирургическое лечение при этих заболеваниях может проводиться в рамках клинических исследований новых нейрохирургических техник, таких как стереотаксическая радиохирurgia, DBS, фокусированный ультразвук и т.д. при одобрении соответствующим советом по этике.

Мишени для стереотаксического воздействия и результаты лечения

Передний отдел поясной извилины. Кора поясной извилины является важной составной частью круга Папеца. Доказано, что повышенный уровень метаболизма в коре поясной извилины играет важную роль в патогенезе ОКР. Поражение указанной области может приводить к апатии и акинетическому мутизму [54]. Несмотря на то, что цингулотомия предлагали для лечения болевых синдромов и тревожных расстройств, наибольший эффект от операции достигнут у пациентов с аффективными расстройствами (депрессия или БАР) и ОКР [21, 70]. Стереотаксическую деструкцию проводят билатерально на расстоянии 20-25

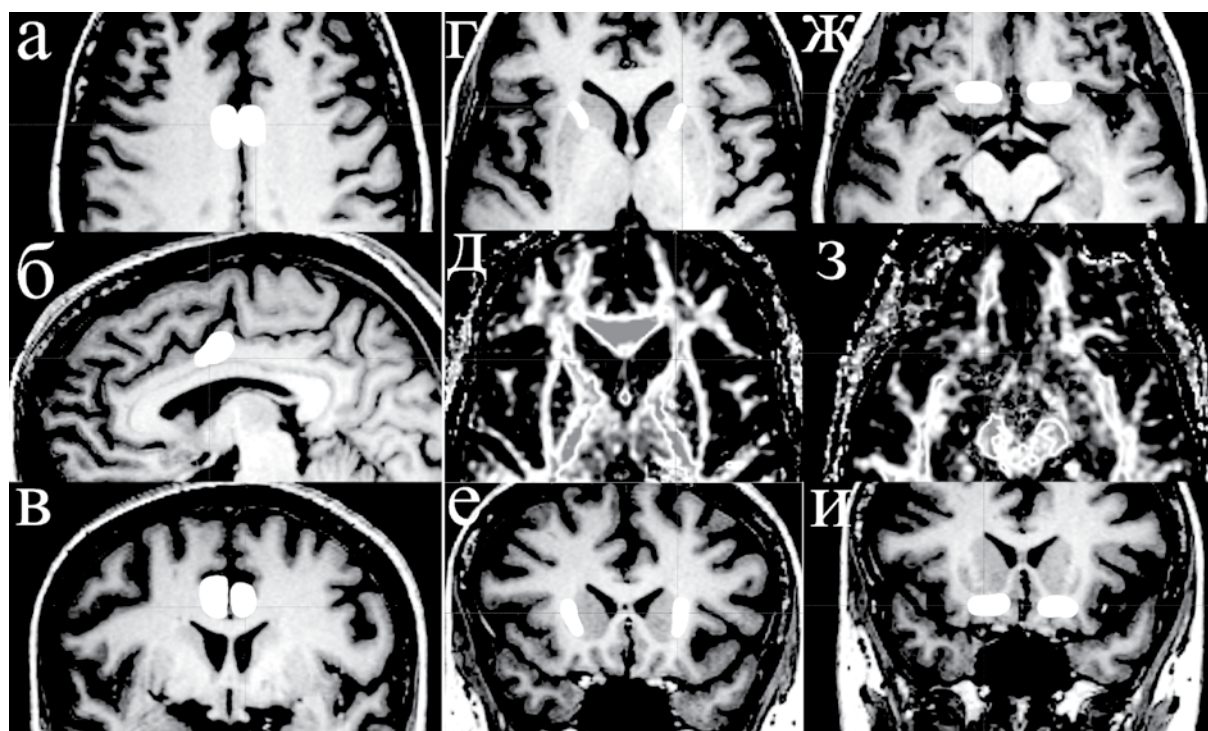


Рис. 1. Мишени для аблятивных операций (зона деструкции на анатомических изображениях выделена белым): цингулотомия — T1-взвешенная МРТ головного мозга в аксиальной (а), сагиттальной (б) и коронарной (в) проекциях; передняя капсулотомия — T1-взвешенная МРТ головного мозга в аксиальной проекции (г), карта фракционной анизотропии на том же уровне (д) и T1-взвешенная МРТ головного мозга в коронарной проекции (е); инноминалотомия — T1-взвешенная МРТ головного мозга в аксиальной проекции (ж), карта фракционной анизотропии на том же уровне (з) и T1-взвешенная МРТ головного мозга в коронарной проекции (и)

Fig. 1. Targets for ablative operations (zone of destruction marked as red): cingulotomy—T1-weighted MRI of brain in axial (a), sagittal (б) and coronal projections; anterior capsulotomy—T1-weighted MRI of brain in axial projection (г), fractional anisotropy map at the same level (д) and T1-weighted MRI of brain in coronal projection (е); innominatotomy—T1-weighted MRI of brain in axial projection (ж), fractional anisotropy map at the same level (з) and T1-weighted MRI of brain in coronal projection (и)

мм от переднего рога бокового желудочка, 2-5 мм выше бокового желудочка и 7 мм латеральнее средней линии (Рис.1) [74].

Цингулотомия является основной нейрохирургической операцией у пациентов с психическими заболеваниями в США [70]. По данным G.R. Cosgrove, на основании опыта более чем 800 операций с 1962 года не было отмечено летальных исходов; только у 4 пациентов зарегистрированы серьезные осложнения. Не было обнаружено специфических поведенческих расстройств, характерных для префронтальной лейкотомии, или интеллектуального дефицита после операции. На основании как ретроспективных, так и проспективных исследований улучшение определяется у 30-45% пациентов при использовании объективных шкал [21]. М.С. Kim и Т.К. Lee сообщают об использовании гамма-цингулотомии на аппарате Кибер-нож (CyberKnife, Accuray inc.) наряду со стереотаксической термокоагуляцией: существенное улучшение наступило у всех 15 пациентов: 11 пациентов с ОКР и 4 пациентов с депрессией [41]. Интересен опыт Института мозга человека Российской академии наук (в настоящее время Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева Рос-

сийской академии наук) в нейрохирургическом лечении зависимостей методом цингулотомии, однако данные о более чем 300 проведенных в 1999-2003 годах операций не были систематизированы и опубликованы в виде научной работы [3].

Существуют работы по нейростимуляции поясной извилины, например, при депрессии и алкогольной зависимости. А.М. Losano et al. опубликовали результат стимуляции поясной извилины в области 25 поля Бродмана (SCG, subcallosal cingulate gyrus) у 20 пациентов с депрессией: положительные изменения отмечены у 75% пациентов, ремиссия достигнута у 50% пациентов через 3 года после операции [47]. S.L. Leong et al. сообщают об уменьшении симптомов алкогольной зависимости на 60,7% при оценке результата стимуляции ростродорсальной передней коры поясной извилины (rdACC) у 8 пациентов [42].

Переднее бедро внутренней капсулы. ПБВК содержит проводящие пути между префронтальной корой и подкорковыми ядрами, в том числе дорсомедиальным таламусом. Основными показаниями для передней капсулотомии являются тревожные расстройства, ОКД и депрессия, устойчивые к лекарственной терапии; описан опыт применения

гамма-капсулотомии для лечения нервной анорексии [53, 70]. Переднюю капсулотомию проводят билатерально на 5 мм кзади от верхушек передних рогов боковых желудочков и на 20 мм латерально от средней линии (см. рис. 2) [61]. Некоторые исследования показали большую эффективность передней капсулотомии в сравнении с цингулотомией [54, 76, 70]. По данным P. Mindus et al., значительное улучшение после капсулотомии наблюдали у 64% пациентов [55].

В.Е. Lippitz с соавт. предположили, что эффект капсулотомии определяется только размером зоны деструкции и не зависит от применения различных аблативных методик [44]. В подтверждении этому С. Rück с соавт. представили результаты передней капсулотомии, выполненной как с помощью термокоагуляции, так и радиохирургическим методом, при этом различий в эффективности выявлено не было (однако, как сообщают авторы, не было и рандомизации [67]). Работы, описывающие эффект именно гамма-капсулотомии, представляют собой либо отдельные случаи из практики, либо ретроспективные исследования с небольшой выборкой [43]. По данным H.B. Liu et al. при оценке результатов гамма-капсулотомии, проведенной 37 пациентам, у 27 (73%) тяжесть ОКР по шкале Y-BOCS снизилась на 50% и более, еще у 6 (16,2%) улучшение наблюдали в диапазоне 20-50% [45]. A. Gupta et al. провели ретроспективный анализ результатов гамма-капсулотомии у 40 пациентов, оперированных в различных клиниках: клинический эффект от операции получен у 18 (45%) пациентов [34]. Следует отметить, что для повышения селективности воздействия мишенью для гамма-капсулотомии часто служит только вентральная часть ПБВК [43, 34].

Описан опыт передней капсулотомии и с помощью фокусированного ультразвука: S.J. Kim et al. на основании анализа результатов 11 оперированных пациентов описывают снижение тяжести заболевания по шкале Y-BOCS, а также уменьшение симптомов депрессии и тревожности у 9 из 11 пациентов, серьезных побочных эффектов не было [40]. Эти результаты также подтверждают независимость клинического эффекта от методики деструкции.

Осложнениями капсулотомии являются когнитивные нарушения, снижение памяти и аффективные расстройства, также встречаются сообщения о ночном недержании мочи, эпилептических приступах, агрессивности и наборе веса [20, 70]. P. Mindus et al. не выявили изменений личности у оперированных пациентов даже при длительном сроке наблюдения [55, 56]. Специфические для высокодозного (около 180 Гр) ионизирующего облучения осложнения развиваются у 2,5-5,5% пациентов и представляют собой распространенные лучевой некроз и перифокальный отек, формирование псевдокист [34]. R. Martínez-Álvarez отмечает отсутствие серьезных осложнений после гамма-капсулотомии у 10 пациентов с медианой срока наблюдения 36 месяцев при использовании сравнительно низкой предписанной дозы 120 Гр [53].

Безымянная субстанция. Мишень для воздействия находится книзу от головки хвостатого ядра; целью деструкции в области безымянной субстанции (инноминатотомия, синоним — субкаудатная трактотомия) является пересечение проводящих путей между орбитофронтальной корой и подкорковыми ядрами [31]. Синтопическая локализация мишени: 5 мм кпереди от турецкого седла, 15 мм латерально от средней линии и 10-11 мм выше площадки клиновидной кости (см. рис. 1) [61]. Интересно, что одной из первой методик для таких операций стало введение в вещество головного мозга изотопа иттрия-90 (в настоящее время такое лечение применяют в основном для пациентов с онкологическими заболеваниями и называют брахитерапией). В работе P.K. Bridges et al. проводится оценка результатов 1300 операций, выполненных с целью лечения тревожности, ОКР, депрессии или БАП. Авторы приходят к заключению, что улучшение наблюдалось у 40-60% пациентов, а риск суицида снизился с 15% до 1% при сравнении с соответствующей контрольной группой. Главным осложнением субкаудатной трактотомии явились эпилептические приступы (1,6%), летальный исход зафиксирован только в одном случае. [15, 31].

Комбинация инноминатотомии и передней цингулотомии известна как лимбическая лейкотомия. A. Montoya et al. оценили эффект лимбической лейкотомии у 15 пациентов с ОКР и 6 пациентов с депрессией: улучшение отмечено у 42% и 50% пациентов соответственно. Стоит отметить, значительная часть пациентов в упомянутом исследовании уже перенесла одну или две цингулотомии, и итоговой операцией была именно субкаудатная трактотомия. Таким образом, лимбическая лейкотомия для этих пациентов была выполнена в несколько этапов [59]. S. Cumming et al. оценивали нейропсихологический исход после лимбической лейкотомии на основании наблюдения 12 пациентов с ОКР: при сравнении с контрольной группой, состоящей из не оперированных пациентов, не было выявлено статистически значимых отличий в тестах на память и интеллект [22]. В работе D.Y. Cho et al. сообщается о статистически значимом снижении тяжести БАП по шкалам HDRS, BDI, HARS и NSS после лимбической лейкотомии у 16 пациентов со сроком наблюдения 7 лет. При этом выраженный эффект был определен у 68,8% пациентов [19].

Далее будут рассмотрены мишени, для которых в настоящее время проводится только нейростимуляция.

Хвостатое ядро и стриатум. В области вентральной части хвостатого ядра и стриатума (анг. ventral caudate/ventral striatum, VC/VS) проходит множество корково-подкорковых проводящих путей, в том числе волокна, идущие от орбитофронтальной коры, вентромедиальной префронтальной коры, вентральный амигдалофугальный путь, проекционные кортикостриарные волокна, корково-гипоталамические волокна, восходящие дофаминэргические и серотонинэргические пути.

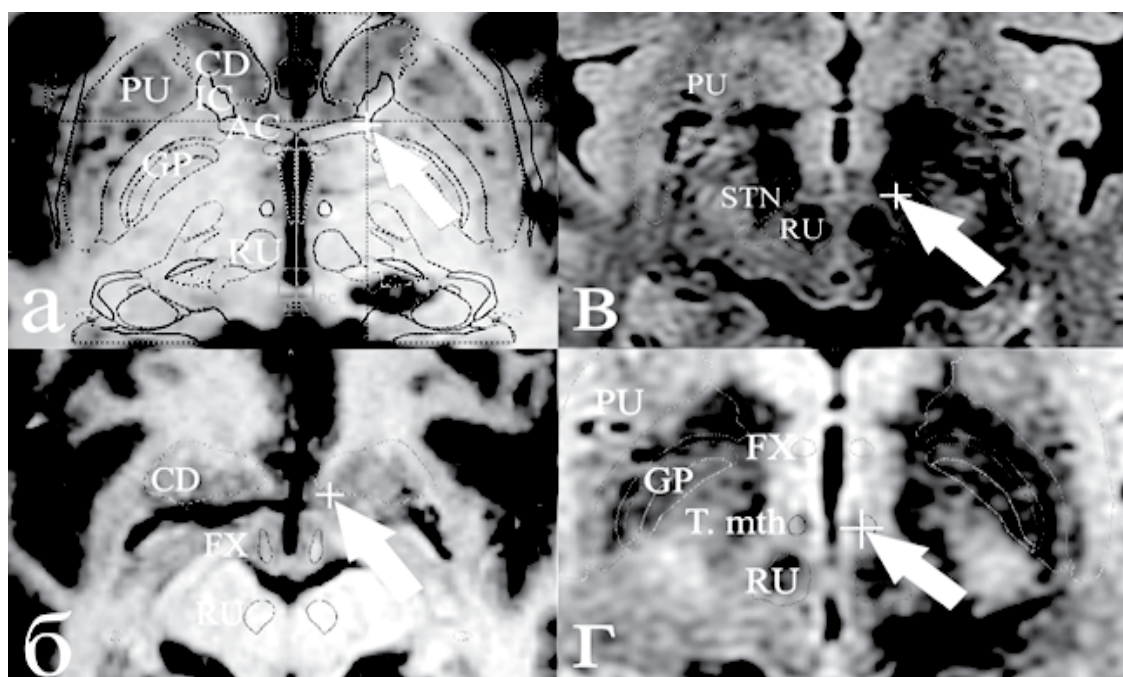


Рис. 2. Мишени для нейростимуляции (отмечены белыми перекрестьем и стрелкой) на T1-взвешенных изображениях МРТ. Контурами выделены некоторые структуры по атласу Schaltenbrand и Wahren. а—вентральная часть хвостатого ядра и стриатума, б—прилежащее ядро, в—субталамическое ядро, г—гипоталамус

Примечание—CD- хвостатое ядро, IC—внутренняя капсула, AC—передняя спайка, GP—бледные шары, RU—красное ядро, FX—свод, STN—субталамическое ядро, PU—скорлупа, T. mth—мамиллоталамический тракт

Fig. 2. Targets for deep brain stimulation (marked with green crosshair and red arrow) . Anatomical structures are shown according to Schaltenbrand&Wahren atlas. а—ventral part of caudate and striatum, б—n. accumbens, в—n. subthalamicus, г—hypothalamus

Note—CD- caudate nucleus, IC—internal capsule, AC—anterior commissure, GP—globus pallidus, RU—red nucleus, FX—fornix, STN—subthalamic nucleus, PU—putamen, T. mth—tractus mamillothalamicus

Выбор мишени для DBS в первую очередь объясняется компактностью локализации указанных путей именно в этой зоне—обычно это область соединения ПБВК, передней спайки и заднего вентрального стриатума (Рис.2) [31].

Максимальный уровень регрессии симптомов ОКР по шкале Y-BOCS был достигнут через 3 месяца стимуляции; существенный ответ на лечение (снижение $\geq 35\%$ по шкале Y-BOCS) отмечен у 61.5%, доля пациентов без значимого положительного результата (снижение $< 25\%$ по шкале Y-BOCS) составила 27%. Авторы также отметили улучшение общего состояния пациентов по шкале GAF, снижение уровня депрессии по шкалам HAM-D или HAM-A. У 2 (7,7%) пациентов произошло внутримозговое кровоизлияние, у 1 (3,8%) пациента развилась раневая инфекция. Всего зарегистрировано 9 неблагоприятных эффектов непосредственно нейростимуляции, включая нарастание обсессивно-компульсивной симптоматики, депрессии и суицидальной установки. Авторы указывают на множественные транзиторные неблагоприятные эффекты, устраненные в процессе настройки параметров стимуляции, а также на риск резкого нарастания симптомов заболевания

при резком прекращении стимуляции по причине разряда батареи или неисправности прибора [31].

Прилежащее ядро. Прилежащее ядро (Nucleus accumbens, NAc) является важной составной частью в нейронной цепи, поддерживающей аддиктивное поведение. При высокочастотной стимуляции прилежащего ядра достигается модуляция патологического возбуждения в орбитофронтальной коре, синхронизация таламо-кортикальных сетей, снижается допаминэргическая активность стриатума [48]. Спектр работ, описывающих результат стимуляции прилежащего ядра, ограничен отдельными клиническими наблюдениями лечения пациентов с зависимостью от психоактивных веществ [80]. Локализация мишени при DBS: 2 мм в ростральном направлении от переднего края передней комиссуры, 3-4 мм вентрально и 6-8 мм латерально от средней линии (см. рис. 26) [35]. Важным анатомическим ориентиром является вертикальная часть диагональной полоски Брока—Нас находится на 2-2,5 мм латеральнее от неё. В работе J. Voges et al. у всех 5 пациентов после операции отмечено уменьшение тяги к алкоголю, для 2 пациентов отмечена ремиссия в течение 4 лет, основным побочным эффектом была

транзиторная гипомания [79]. L. Chen et al. при анализе результатов одновременной стимуляции как прилежащего ядра, так и ПБВК у пациентов с героиновой зависимостью, сообщают о достижении трехлетней ремиссии у 5 из 8 пациентов, еще у 2 отмечен рецидив через 6 месяцев [18]. Описана стимуляция NAc у пациентов с ОКР: в исследовании D. Denys et al. участвовали 16 оперированных пациентов и 14 пациентов в контрольной группе. Через 8 месяцев после операции авторы зарегистрировали уменьшение симптомов ОКР и депрессии по шкалам Y-BOCS, HAM-A и HAM-D [23]. Побочные эффекты включали в себя снижение памяти и ухудшение результатов нейропсихологических тестов [52].

Субталамическое ядро. Субталамическое (анг. Subthalamic Nucleus, STN) ядро активирует внутренний сегмент бледного шара и черное вещество. Прямая связь между орбитофронтальной корой и STN формируют т.н. гиперпрямой путь, модулирующий активность прямого и непрямого путей фронто-стриарно-таламо-кортикальной цепи. Дорсолатеральная часть STN оказывает больше влияние на двигательную сферу и используется как мишень для лечения болезни Паркинсона, а переднемедиальная часть STN играет роль в гиперактивации орбитофронтально-субкортикальных путей и патогенезе ОКР [72]. Стереотаксические координаты STN при лечении болезни Паркинсона: 10 мм латерально от средней линии, 2,5 мм кзади и 4 мм вентральнее от межкомиссуральной точки [36]; для лечения ОКР L. Mallet et al. рекомендуют сместить мишень на 2 мм вперед и 1 мм медиально [51] (см. рис. 2в).

L. Mallet et al. опубликовали результаты двойного слепого мультицентрового исследования по оценке результатов DBS у 16 пациентов с ОКР: стимуляция STN статистически значимо снижала тяжесть заболевания по шкалам Y-BOCS и GAF и не влияла на результаты нейропсихологических тестов, оценку депрессии и тревоги. Серьезные осложнения зарегистрированы у 3 (19%) пациентов: внутрисерепное кровоизлияние и 2 случая инфекции, приведшей к удалению генератора импульсов. Авторы сообщают о 38 побочных эффектах. При стимуляции STN встречаются такие побочные эффекты как снижение когнитивных функций, обеднение речи, апатия и набор веса [51, 72].

Известны отдельные работы по нейростимуляции субталамического ядра при наркотической зависимости, однако сообщается и о том, что стимуляция STN способна наоборот, провоцировать аддиктивное поведение [48].

Ядра гипоталамуса. Гипоталамус представляет собой сосредоточение множества функций: от центра управления автономной нервной системой и эндокринными органами до регуляции социального поведения. С точки зрения выбора мишени для хирургического воздействия интерес представляют аркуатные ядра гипоталамуса, латеральные ядра и вентромедиальное ядро, ответственные за пищевое поведение и задние ядра

гипоталамуса, влияющие на проявления агрессии и мотивированного поведения [12].

С целью устранения патологической агрессии проводят нейростимуляцию в зоне, описанной в работе K. Sano и Y. Mayanagi по гипоталамотории — 2 мм ниже межкомиссуральной точки и на 2 мм латеральнее стенки третьего желудочка (см. рис 2г) [12, 71]. В исследовании Franzini et al у 5 из 6 оперированных пациентов отмечено снижение агрессивности, а также улучшение социального взаимодействия. Подробные исследования не выявили существенного влияния нейростимуляции на кардиореспираторную систему, эндокринную функцию и терморегуляцию при стимуляции задних отделов гипоталамуса [26]. Похожие результаты получили C.V. Torres et al. — у 5 из 6 пациентов наблюдали улучшение без существенных побочных эффектов [77].

Заключение

Стремительный взлет и сокрушительное падение психохирургии не должны быть забыты, напротив, её история еще раз напоминает о том, что любое лечение должно быть проведено в первую очередь в интересах пациента. Результаты исследований, проведенных за последние 50 лет, позволяют утверждать об эффективности нейрохирургических операций при ОКР, БАР, патологической агрессивности, показаны возможности нейрохирургии в лечении зависимости от психоактивных веществ. С практической точки зрения интересны методы, позволяющие надеяться на снижение риска осложнений и побочных эффектов по сравнению с «классической» стереотаксической деструкцией. Так, DBS имеет существенное преимущество в виде потенциальной обратимости эффекта и возможность подстройки в области воздействия. D.E. Mahoney объясняет популярность DBS «её безопасностью, обратимой природой и тем, что в большей степени производится модуляция, а не разрушение анатомической мишени (такая концепция гораздо более приемлема для многих пациентов)» [50].

Тем не менее, DBS даже в современном виде обладает и серьезными недостатками. В первую очередь, сохраняются все риски, присущие инвазивному стереотаксису: риск кровотечения и анестезиологического пособия, риск инфекции в области имплантата. Существует опасность нарастания симптоматики при преднамеренном или непреднамеренном отключении стимуляции, в связи с чем особенно важна комплаентность пациента. Кроме того, оборудование для DBS является дорогостоящим, а параметры стимуляции приходится подбирать длительное время, поскольку эффект от смены режима не может быть оценен сразу, как при лечении пациентов с экстрапирамидными нарушениями. Повысить эффективность DBS может применение систем обратной связи, когда параметры стимуляции автоматически подстраиваются в зависимости от какого-либо показателя нервной системы, измеренного встроенным датчиком [31].

Особое место среди аблативных операций занимает стереотаксическая радиохирургия, поскольку она позволяет произвести неинвазивную локальную деструкцию вещества головного мозга, что исключает развитие общехирургических и анестезиологических осложнений. Еще одно преимущество СРХ, как подчеркивает D.K. Binder, состоит в том, что только радиохирургический метод позволяет проводить адекватное плацебо-контролируемое научное исследование эффективности лечения пациентов с психическими заболеваниями [13]. При высокодозном облучении существует риск развития специфических реакций со стороны мозговой ткани: формирование

перифокального отека, распространение лучевого некроза и возникновение псевдокист. Такие эффекты, как правило, носят отсроченный характер и вызывают необходимость длительного наблюдения за пациентом с регулярным использованием средств нейровизуализации.

Однако, определяющее значение имеют вопросы организации медицинской помощи такого рода, расширение взаимодействия со службой психиатрии с соблюдением соответствующих этических ограничений, совместная научная и методическая деятельность, направленная на помощь пациентам с фармакорезистентными формами психических расстройств.

Литература / References

1. Давыдов А.Т. Основные принципы лечения психических расстройств (роль и место психофармакотерапии). *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2004;23(2):52–61.
Davydov AT. Basic principles of treatment of mental disorders (role and place of psychopharmacotherapy). *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii*. 2004;23(2):52–61. (In Russ.).
2. Иванов М.В., Становая В.В., Катыхшев С.А., Янушко М.Г., Второв А.В., Клочков М.Н., Ляскина И.Ю., Нарышкин А.Г., Галанин И.В., Шаманина М.В., Тумова М.А., Михайлов В.А., Скоромец Т.А. Возможности психохирургии и инвазивной нейромодуляции в лечении терапевтически резистентных психических расстройств. Феномен ренессанса? *Психиатрия, психотерапия и клиническая психология*. 2021;(2):350–369.
Ivanov MV, Stanovaya VV, Katyshev SA, Yanushko MG, Vtorov AV, Klochkov MN, Lyaskina IYu, Naryshkin AG, Galanin IV, Shamanina MV, Tumova MA, Mikhailov VA, Skoromets TA. Possibilities of Psychosurgery and Invasive Neuromodulation in the Treatment of Therapeutically Resistant Mental Disorders. Renaissance Phenomenon? *Psichiatriya, psihoterapiya i klinicheskaya psihologiya*. 2021;(2):350–369. (In Russ.).
<https://doi.org/10.34883/Pl.2021.12.2.015>
3. Иванов М.В., Становая В.В., Скоромец Т.А., Михайлов В.А., Акименко М.А. История и перспективы применения психохирургических вмешательств при терапии психических расстройств. Аргументы «pro et contra». Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева. 2021; 55(2):8–20.
Ivanov M.V., Stanovaya V.V., Skoromets T.A., Mikhailov V.A., Akimenko M.A. History and prospects of psychosurgical interventions in the treatment of mental disorders. The arguments «pro et contra». *V.M. BEKHTEREV REVIEW OF PSYCHIATRY AND MEDICAL PSYCHOLOGY*. 2021;55(2):8–20. (In Russ.).
<https://doi.org/10.31363/2313-7053-2021-55-2-8-20>.
4. Корзенев А.В., Гайдар Б.В., Незнанов Н.Г. О возможности преодоления терапевтической резистентности малокурабельных тревожно-обсессивных расстройств с использованием методов функциональной стереотаксической нейрохирургии. *Психиатрия*. 2004;5(11):14–25.
Korzenev AV, Gaidar BV, Neznanov NG. On the possibility of overcoming therapeutic resistance of intractable anxiety-obsessive disorders using functional stereotactic neurosurgery methods. *Psichiatriya*. 2004;5(11):14–25. (In Russ.).
5. Ромоданов А.П., Коновалов А.Н., Кандель Э.И., Васин Н.Я. Некоторые проблемы современной психохирургии. *Вопросы нейрохирургии*. 1982;(1):3–7.
Romodanov AP, Kononov AN, Kandel' EI, Vasin NYa. N Some problems of modern psychosurgery. *Zhurnal Voprosy neurokhirurgii*. 1982;(1):3–7. (In Russ.).
6. Ротштейн В.Г., Богдан М.Н., Суетин М.Е. Теоретический аспект эпидемиологии тревожных и аффективных расстройств. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2005;7(2):94–95.
Rotshtein VG, Bogdan MN, Suetin ME. Theoretical aspect of the epidemiology of anxiety and affective disorders. *Psichiatriya i psihofarmakoterapiya*. 2005;7(2):94–95. (In Russ.).
7. Рубрикатор клинических рекомендаций. [ср. minzdrav.gov.ru]. Доступно: <https://cr.minzdrav.gov.ru/>.
8. Смагина Ю.О., Куташиов О.В., Ульянова О.В. К вопросу о эпидемиологии болезней зависимости. *Центральный научный вестник*. 2016;1(13):42–44.
Smagina YuO, Kutashov OV, Ulyanova OV. On the issue of the epidemiology of addiction diseases. *Tsentrallyi nauchnyi vestnik*. 2016;1(13):42–44. (In Russ.).
9. Федеральный закон от 25.12.2018 № 489-ФЗ «О внесении изменений в статью 40 Федерального закона «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» и Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» по вопросам

- клинических рекомендаций». [publication.pravo.gov.ru]. publication.pravo.gov; Доступно: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201812250098>
10. Bagot RC, Parise EM, Peña CJ, Zhang H-X, Maze I, Chaudhury D et al. Ventral hippocampal afferents to the nucleus accumbens regulate susceptibility to depression. *Nature communications*. 2015;6:7062. <https://doi.org/10.1038/ncomms8062>
 11. Ballantine HT, Bouckoms AJ, Thomas EK, Giriunas IE. Treatment of psychiatric illness by stereotactic cingulotomy. *Biological Psychiatry*. 1987;22(7):807–819. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(87\)90080-1](https://doi.org/10.1016/0006-3223(87)90080-1)
 12. Barbosa DAN, Oliveira-Souza R de, Monte Santo F, Oliveira Faria AC de, Gorgulho AA, Salles AAF de. The hypothalamus at the crossroads of psychopathology and neurosurgery. *Neurosurgical focus*. 2017;43(3):15. <https://doi.org/10.3171/2017.6.FOCUS17256>
 13. Binder DK, Iskandar BJ. Modern neurosurgery for psychiatric disorders. *Neurosurgery*. 2000;47(1):9–21; discussion 21–3. <https://doi.org/10.1097/00006123-200007000-00003>
 14. Blomstedt P. Cerebral Impaludation — An Ignoble Procedure between Two Nobel Prizes: Frontal Lobe Lesions before the Introduction of Leucotomy. *Stereotactic and functional neurosurgery*. 2020;98(3):150–159. <https://doi.org/10.1159/000507033>
 15. Bridges PK, Bartlett JR, Hale AS, Poynton AM, Malizia AL, Hodgkiss AD. Psychosurgery: stereotactic subcaudate tractomy. An indispensable treatment. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*. 1994;165(5):599–611; discussion 612–3. <https://doi.org/10.1192/bjp.165.5.599>
 16. Burckhardt G. Allg Z. Uber Rindenexcisionen als Beitrag zur operativen. Therapie der Psychosen. *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und psychisch-gerichtliche Medizin*.
 17. Chang R, Peng J, Chen Y, Liao H, Zhao S, Zou J et al. Deep Brain Stimulation in Drug Addiction Treatment: Research Progress and Perspective. *Frontiers in Psychiatry*. 2022;13. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.858638>
 18. Chen L, Li N, Ge S, Lozano AM, Lee DJ, Yang C et al. Long-term results after deep brain stimulation of nucleus accumbens and the anterior limb of the internal capsule for preventing heroin relapse: An open-label pilot study. *Brain stimulation*. 2019;12(1):175–183. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.09.006>
 19. Cho D-Y, Lee W-Y, Chen C-C. Limbic leukotomy for intractable major affective disorders: a 7-year follow-up study using nine comprehensive psychiatric test evaluations. *Journal of clinical neuroscience: official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. 2008;15(2):138–142. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2006.10.017>
 20. Cosgrove GR, Rauch SL. Psychosurgery. *Neurosurgery Clinics of North America*. 1995;6(1):167–176.
 21. Cosgrove GR, Rauch SL. Stereotactic cingulotomy. *Neurosurgery Clinics of North America*. 2003;14(2):225–235. [https://doi.org/10.1016/s1042-3680\(02\)00115-8](https://doi.org/10.1016/s1042-3680(02)00115-8)
 22. Cumming S, Hay P, Lee T, Sachdev P. Neuropsychological outcome from psychosurgery for obsessive-compulsive disorder. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*. 1995;29(2):293–298. <https://doi.org/10.1080/00048679509075924>
 23. Denys D, Mantione M, Figeo M, van den Munckhof P, Koerselman F, Westenberg H et al. Deep brain stimulation of the nucleus accumbens for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. *Archives of general psychiatry*. 2010;67(10):1061–1068. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.122>
 24. Divac N, Prostran M, Jakovcevski I, Cerovac N. Second-generation antipsychotics and extrapyramidal adverse effects. *BioMed research international*. 2014;2014:656370. <https://doi.org/10.1155/2014/656370>
 25. Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biological Psychiatry*. 2003;53(8):649–659. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(03\)00231-2](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(03)00231-2)
 26. Franzini A, Messina G, Cordella R, Marras C, Broggi G. Deep brain stimulation of the posteromedial hypothalamus: indications, long-term results, and neurophysiological considerations. *Neurosurgical focus*. 2010;29(2):E13. <https://doi.org/10.3171/2010.5.FOCUS1094>
 27. Freeman W, Watts JW. Frontal lobotomy in the treatment of mental disorders. *Southern medical journal*. 1937;30(1):23–31.
 28. Fulton JF, Jacobson CF. The functions of the frontal lobes: a comparative study in monkeys, chimpanzees and man. *Adv. Mod. Biol*. 1935;4:113–123.
 29. Gabriëls L., Cosyns P., van Kuyck K., Nuttin B. DBS for OCD. In *Textbook of stereotactic and functional neurosurgery*. Berlin: Springer, 2009.
 30. Goodman WK, Storch EA, Sheth SA. Harmonizing the Neurobiology and Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder. *The American journal of psychiatry*. 2021;178(1):17–29. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.20111601>
 31. Greenberg BD, Rauch SL, Haber SN. Invasive circuitry-based neurotherapeutics: stereotactic ablation and deep brain stimulation for OCD. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2010;35(1):317–336. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.128>
 32. Gross D. Der Beitrag Gottlieb Burckhardts (1837–1907) zur Psychochirurgie in medizinhistorischer und ethischer Sicht. *Gesnerus*. 1998;55(3–4):221–248

33. Gross D, Schäfer G. Egas Moniz (1874-1955) and the «invention» of modern psychosurgery: a historical and ethical reanalysis under special consideration of Portuguese original sources. *Neurosurgical focus*. 2011;30(2):E8.
<https://doi.org/10.3171/2010.10.FOCUS10214>
34. Gupta A, Shepard MJ, Xu Z, Maiti T, Martinez-Moreno N, Silverman J et al. An International Radiosurgery Research Foundation Multicenter Retrospective Study of Gamma Ventral Capsulotomy for Obsessive Compulsive Disorder. *Neurosurgery*. 2019;85(6):808–816.
<https://doi.org/10.1093/neuros/nyy536>
35. Heinze H-J, Heldmann M, Voges J, Hinrichs H, Marco-Pallares J, Hopf J-M et al. Counteracting incentive sensitization in severe alcohol dependence using deep brain stimulation of the nucleus accumbens: clinical and basic science aspects. *Frontiers in human neuroscience*. 2009;3:22.
<https://doi.org/10.3389/neuro.09.022.2009>
36. Itakura T. Deep brain stimulation for neurological disorders. Cham: Springer, 2014.
37. Joannette Y, Stemmer B, Assal G, Whitaker H. From theory to practice: the unconventional contribution of Gottlieb Burckhardt to psychosurgery. *Brain and language*. 1993;45(4):572–587.
<https://doi.org/10.1006/brln.1993.1061>
38. Jong JW de, Afjei SA, Pollak Dorocic I, Peck JR, Liu C, Kim CK et al. A Neural Circuit Mechanism for Encoding Aversive Stimuli in the Mesolimbic Dopamine System. *Neuron*. 2019;101(1):133–151.e7.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.11.005>
39. Khawam EA, Laurencic G, Malone DA. Side effects of antidepressants: an overview. *Cleveland Clinic journal of medicine*. 2006;73(4):351–361.
<https://doi.org/10.3949/ccjm.73.4.351>
40. Kim M-C, Lee T-K. Stereotactic lesioning for mental illness. *Acta neurochirurgica. Supplement*. 2008;101:39–43. https://doi.org/10.1007/978-3-211-78205-7_7
41. Kim SJ, Roh D, Jung HH, Chang WS, Kim C-H, Chang JW. A study of novel bilateral thermal capsulotomy with focused ultrasound for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: 2-year follow-up. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. 2018;43(5):327–337.
<https://doi.org/10.1503/jpn.170188>
42. Leong SL, Glue P, Manning P, Vanneste S, Lim LJ, Mohan A et al. Anterior Cingulate Cortex Implants for Alcohol Addiction: A Feasibility Study. *Neurotherapeutics: the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*. 2020;17(3):1287–1299.
<https://doi.org/10.1007/s13311-020-00851-4>
43. Lévêque M, Carron R, Régis J. Radiosurgery for the treatment of psychiatric disorders: a review. *World neurosurgery*. 2013;80(3-4):32.
<https://doi.org/10.1016/j.wneu.2013.07.004>
44. Lippitz BE, Mindus P, Meyerson BA, Kihlström L, Lindquist C. Lesion topography and outcome after thermocapsulotomy or gamma knife capsulotomy for obsessive-compulsive disorder: relevance of the right hemisphere. *Neurosurgery*. 1999;44(3):452–8; discussion 458–60.
<https://doi.org/10.1097/00006123-199903000-00005>
45. Liu HB, Zhong Q, Wang W. Bilateral anterior capsulotomy for patients with refractory obsessive-compulsive disorder: A multicenter, long-term, follow-up study. *Neurology India*. 2017;65(4):770–776.
https://doi.org/10.4103/neuroindia.NI_510_16
46. Lowes DC, Chamberlin LA, Kretsge LN, Holt ES, Abbas AI, Park AJ et al. Ventral tegmental area GABA neurons mediate stress-induced blunted reward-seeking in mice. *Nature communications*. 2021;12(1):3539.
<https://doi.org/10.1038/s41467-021-23906-2>
47. Lozano AM, Mayberg HS, Giacobbe P, Hamani C, Craddock RC, Kennedy SH. Subcallosal cingulate gyrus deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Biological Psychiatry*. 2008;64(6):461–467.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.05.034>
48. Luigjes J, Kwaastienet BP de, Koning PP de, Oudijn MS, van den Munckhof P, Schuurman PR et al. Surgery for psychiatric disorders. *World neurosurgery*. 2013;80(3-4):31.
<https://doi.org/10.1016/j.wneu.2012.03.009>
49. Luo Y-J, Li Y-D, Wang L, Yang S-R, Yuan X-S, Wang J et al. Nucleus accumbens controls wakefulness by a subpopulation of neurons expressing dopamine D1 receptors. *Nature communications*. 2018;9(1):1576.
<https://doi.org/10.1038/s41467-018-03889-3>
50. Mahoney DE, Green AL. Psychosurgery: History of the Neurosurgical Management of Psychiatric Disorders. *World neurosurgery*. 2020;137:327–334.
<https://doi.org/10.1016/j.wneu.2020.01.212>
51. Mallet L, Polosan M, Jaafari N, Baup N, Welter M-L, Fontaine D et al. Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive-compulsive disorder. *The New England journal of medicine*. 2008;359(20):2121–2134.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa0708514>
52. Mantione M, Nieman D, Figeo M, van den Munckhof P, Schuurman R, Denys D. Cognitive effects of deep brain stimulation in patients with obsessive-compulsive disorder. *Journal of psychiatry & neuroscience: JPN*. 2015;40(6):378–386.
<https://doi.org/10.1503/jpn.140210>
53. Martínez-Álvarez R. Radiosurgery for Behavioral Disorders. *Progress in neurological surgery*. 2019;34:289–297.
<https://doi.org/10.1159/000493076>
54. Mashour GA, Walker EE, Martuza RL. Psychosurgery: past, present, and future. *Brain research. Brain research reviews*. 2005;48(3):409–419.
<https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2004.09.002>

55. Mindus P, Edman G, Andréewitch S. A prospective, long-term study of personality traits in patients with intractable obsessional illness treated by capsulotomy. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 1999;99(1):40–50.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1999.tb05383.x>
56. Mindus P, Nyman H. Normalization of personality characteristics in patients with incapacitating anxiety disorders after capsulotomy. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 1991;83(4):283–291.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1991.tb05541.x>
57. Mitchell-Heggs N, Kelly D, Richardson A. Stereotactic limbic leucotomy--a follow-up at 16 months. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*. 1976;128:226–240.
<https://doi.org/10.1192/bjp.128.3.226>
58. Moniz AE. Essay on a surgical treatment of certain psychoses. *Bull Acad Med (Paris)*. 1936;115:385–392.
59. Montoya A, Weiss AP, Price BH, Cassem EH, Dougherty DD, Nierenberg AA et al. Magnetic resonance imaging-guided stereotactic limbic leukotomy for treatment of intractable psychiatric disease. *Neurosurgery*. 2002;50(5):1043-9; discussion 1049-52.
<https://doi.org/10.1097/00006123-200205000-00018>
60. O'Neal CM, Baker CM, Glenn CA, Conner AK, Sughrue ME. Dr. Robert G. Heath: a controversial figure in the history of deep brain stimulation. *Neurosurgical focus*. 2017;43(3):E12.
<https://doi.org/10.3171/2017.6.FOCUS17252>
61. Ovsiew F, Frim DM. Neurosurgery for psychiatric disorders. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1997;63(6):701–705.
<https://doi.org/10.1136/jnnp.63.6.701>
62. Paiva RR, Batistuzzo MC, McLaughlin NC, Canteras MM, Mathis ME de, Requena G et al.. Personality measures after gamma ventral capsulotomy in intractable OCD. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 2018;81:161–168.
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.10.023>
63. Pittenger C, Bloch MH. Pharmacological treatment of obsessive-compulsive disorder. *The Psychiatric clinics of North America*. 2014;37(3):375–391.
<https://doi.org/10.1016/j.psc.2014.05.006>
64. Ridder D de, Vanneste S, Gillett G, Manning P, Glue P, Langguth B. Psychosurgery Reduces Uncertainty and Increases Free Will? A Review. *Neuromodulation: journal of the International Neuromodulation Society*. 2016;19(3):239–248.
<https://doi.org/10.1111/ner.12405>
65. Robison RA, Taghva A, Liu CY, Apuzzo MLJ. Surgery of the mind, mood, and conscious state: an idea in evolution. *World neurosurgery*. 2013;80(3-4):2-26.
<https://doi.org/10.1016/j.wneu.2013.08.002>
66. Rodgers J.E. *Psychosurgery*. New York: HarperCollins Publishers, 1992.
67. Rück C, Karlsson A, Steele JD, Edman G, Meyerson BA, Ericson K et al. Capsulotomy for obsessive-compulsive disorder: long-term follow-up of 25 patients. *Archives of general psychiatry*. 2008;65(8):914–921.
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.65.8.914>
68. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *The American journal of psychiatry*. 2006;163(11):1905–1917.
<https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.11.1905>
69. Sachdev P, Hay P. Does neurosurgery for obsessive-compulsive disorder produce personality change? *The Journal of nervous and mental disease*. 1995;183(6):408–413.
<https://doi.org/10.1097/00005053-199506000-00010>
70. Sakas DE, Panourias IG, Singounas E, Simpson BA. Neurosurgery for psychiatric disorders: from the excision of brain tissue to the chronic electrical stimulation of neural networks. *Acta neurochirurgica. Supplement*. 2007;97(Pt 2):365–374.
https://doi.org/10.1007/978-3-211-33081-4_42
71. Sano K, Mayanagi Y. Posteromedial hypothalamotomy in the treatment of violent, aggressive behaviour. *Acta neurochirurgica. Supplementum*. 1988;44:145–151.
https://doi.org/10.1007/978-3-7091-9005-0_28
72. Senova S, Clair A-H, Palfi S, Yelnik J, Domenech P, Mallet L. Deep Brain Stimulation for Refractory Obsessive-Compulsive Disorder: Towards an Individualized Approach. *Frontiers in Psychiatry*. 2019;10:905.
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00905>
73. Soriano-Mas C. Functional Brain Imaging and OCD. Current topics in behavioral neurosciences. 2021;49:269–300.
https://doi.org/10.1007/7854_2020_203
74. Spangler WJ, Cosgrove GR, Ballantine HT, Cassem EH, Rauch SL, Nierenberg A et al.. Magnetic resonance image-guided stereotactic cingulotomy for intractable psychiatric disease. *Neurosurgery*. 1996;38(6):1071-6; discussion 1076-8
75. Staudt MD, Herring EZ, Gao K, Miller JP, Sweet JA. Evolution in the Treatment of Psychiatric Disorders: From Psychosurgery to Psychopharmacology to Neuromodulation. *Frontiers in neuroscience*. 2019;13:108.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00108>
76. Sweet W.H., Obrador S., Martín-Rodríguez J.G. *Neurosurgical treatment in psychiatry, pain and epilepsy*. Baltimore, London: University Park Press, 1977.
77. Torres CV, Sola RG, Pastor J, Pedrosa M, Navas M, García-Navarrete E et al. Long-term results of

- posteromedial hypothalamic deep brain stimulation for patients with resistant aggressiveness. *Journal of neurosurgery*. 2013;119(2):277–287. <https://doi.org/10.3171/2013.4.JNS121639>
78. Tow PM, Whitty CW. Personality changes after operations on the cingulate gyrus in man. *The Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1953;16(3):186–193. <https://doi.org/10.1136/jnnp.16.3.186>
79. Voges J, Müller U, Bogerts B, Münte T, Heinze H-J. Deep brain stimulation surgery for alcohol addiction. *World neurosurgery*. 2013;80(3-4):S28.e21–31. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2012.07.011>
80. Yuen J, Kouzani AZ, Berk M, Tye SJ, Rusheen AE, Blaha CD et al. Deep Brain Stimulation for Addictive Disorders-Where Are We Now? *Neurotherapeutics: the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*. 2022;. <https://doi.org/10.1007/s13311-022-01229-4>.

Сведения об авторах

Крылов Владимир Викторович — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, главный внештатный специалист нейрохирург Минздрава РФ, главный научный сотрудник отделения неотложной нейрохирургии ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» (129090 г. Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3), зав. кафедрой Фундаментальной нейрохирургии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (117997, г. Москва, ул. Островитянова д. 1). E-mail: KrylovVV@sklif.mos.ru

Рак Вячеслав Августович — кандидат медицинских наук, врач-нейрохирург ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», ассистент кафедры Фундаментальной нейрохирургии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. E-mail: Rak@neurosklif.ru

Поступила 19.10.2022

Received 19.10.2022

Принята в печать 17.02.2023

Accepted 17.02.2023

Дата публикации 29.03.2024

Date of publication 29.03.2024

Современные исследования личностно-психологических особенностей больных соматоформными расстройствами

Васильев В.В., Мухаметова А.И.
Ижевская государственная медицинская академия, Россия

Обзорная статья

Резюме. Научный обзор посвящен актуальной проблеме личностно-психологических особенностей больных соматоформными расстройствами (СФР). Он построен на анализе 91 публикации на данную тему, вышедших за последние 10 лет (из них 42 на русском языке и 49 на английском). Поиск публикаций производился в библиографических базах РИНЦ и Medline. Целью обзора явилось рассмотрение основных направлений, в которых развивается в последнее десятилетие изучение личностно-психологических факторов формирования СФР, и выделение тех из указанных факторов, которые в настоящее время являются наиболее общепризнанными. В обзоре рассматриваются следующие направления исследований в данной области: исследования алекситимии, исследования соматосенсорной амплификации, исследования характерологических особенностей больных, исследования когнитивных процессов при СФР, исследования психологических защит и копинг-стратегий, исследования в рамках теории привязанности, исследования социально-психологических факторов развития СФР, интегративные концепции личностной предрасположенности к СФР.

В результате в качестве наиболее общепризнанных личностно-психологических факторов формирования СФР выделены высокий уровень алекситимии и личностной тревоги, ригидность когнитивных процессов, общая неполноценность психологических защит и копинг-стратегий, высокая социально-стрессовая нагрузка. Достаточно признаваемыми, но еще нуждающимися в дальнейшей проверке факторами являются также соматосенсорная амплификация, частое использование реактивного образования в качестве психологической защиты и избегающего поведения в качестве копинг-стратегии, паттерн ненадежной привязанности. В заключении отмечается необходимость продолжения исследований в рассматриваемой области и предлагаются возможные дальнейшие их направления, в частности, выявление причинно-следственных связей между уже установленными личностно-психологическими предикторами СФР, а также изучение их взаимодействий с факторами иной природы (генетическими, морфологическими, психопатологическими).

Ключевые слова: соматоформные расстройства, личностно-психологические особенности, патогенез соматоформных расстройств, психосоматические расстройства, алекситимия, соматосенсорная амплификация.

Информация об авторах:

Васильев Валерий Витальевич* — e-mail: valeriy.vasilyev70@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6290-7404>

Мухаметова Алсу Илдаровна — e-mail: flower-alsy@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5353-0038>

Как цитировать: Васильев В.В., Мухаметова А.И. Современные исследования личностно-психологических особенностей больных соматоформными расстройствами. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2024; 58:1:30-46. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2024-746>.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Modern researches of personality-psychological Features in patients with somatoform disorders

Valeriy V. Vasilyev, Alsu I. Mukhametova
Izhevsk State Medical Academy, Russia

Review article

Summary. The scientific review is devoted to the actual problem of personality-psychological features of patients with somatoform disorders (SFD). It is based on the analysis of 91 publications on this topic (42 in Russian and 49 in English) that have been published over the past 10 years. The search for publications was carried out in the RSCI and Medline bibliographic databases. The purpose of the review was to consider the main directions of the studies of personality-psychological factors for the SFD formation which has been developing over the past decade, and to highlight those of these factors that are currently the most generally recognized. The review considers the following directions of research in this area: studies of alexithymia, studies of somatosensory amplification, studies of the patients' character features, studies of cognitive processes in SFD, studies of psychological defenses and coping strategies, studies in the framework of attachment theory, studies of socio-psychological factors of SFD development, integrative concepts of personality predisposition to SFD. As a result, a high level of alexithymia and personality anxiety, rigidity of cognitive processes, general inferiority of psychological defenses and coping strategies, and a high socio-stress load was highlighted as the most generally recognized personality-psychological factors of the SFD formation. Factors that are sufficiently recognized, but still need further study, are also the somatosensory amplification, the frequent use of reactive formation as a psychological defense and avoidant behavior as a coping strategy, the pattern of insecure attachment. The conclusion notes the need to continue research in this area and proposes possible further directions, in particular, the identification of causal relationships between already established personality-psychological predictors of SFD, as well as the study of their interactions with factors of a different nature (genetic, morphological, psychopathological).

Keywords: somatoform disorders, personality-psychological features, pathogenesis of somatoform disorders, psychosomatic disorders, alexithymia, somatosensory amplification.

Information about the authors:

Valeriy V. Vasilyev* — e-mail: valeriy.vasilyev70@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6290-7404>
Alsu I. Mukhametova — e-mail: flower-alsy@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5353-0038>

To cite this article: Vasilyev VV, Mukhametova AI. Modern researches of personality-psychological features in patients with somatoform disorders. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2024; 58:1:30-46. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2024-1-746>. (In Russ.)

The authors declare no conflicts of interest.

Соматоформные расстройства (СФР) относятся к числу распространенных видов психической патологии. Согласно данным метаанализа, проведенного Н. Haller с соавторами [57] на материале 24 исследований распространенности СФР в разных странах мира, их частота в населении колеблется от 0,8% до 5,9%, а доля страдающих ими лиц среди пациентов первичной соматической сети составляет 26,2% — 34,8%. Близкие данные приводятся и отечественными исследователями для населения нашей страны [1, 24], при этом подчеркивается серьезное финансовое бремя, которое создают СФР для системы здравоохранения [36]. Особенно высокая заболеваемость СФР отмечается среди лиц в возрасте моложе 35 лет [33]. Все сказанное определяет актуальность и практическую значимость проблемы СФР для современной медицины.

Между тем, многие вопросы этиологии и патогенеза СФР до сих пор остаются спорными и не имеющими однозначного ответа, что, без сомнения, препятствует разработке эффективных подходов к профилактике и терапии данных

расстройств. В ряде публикаций последних лет высказывается мнение о полиэтиологической природе рассматриваемой патологии и о неоднородности ее патогенетических механизмов [6, 30, 39]. Сообщается, что в основе СФР могут лежать различные аффективные нарушения, в первую очередь тревожного и депрессивного спектров, имеющие как психогенное, так и эндогенное происхождение [33], указывается на возможную роль в происхождении СФР структурных изменений головного мозга [82]. В то же время, несмотря на все разнообразие этиопатогенетических факторов, СФР отличаются общностью клинических проявлений и закономерностей течения (на основании чего, собственно, они и выделяются в качестве единой диагностической категории). Данный факт заставляет предполагать участие в их формировании некоего общего фактора, лежащего в основе явления соматизации психопатологической симптоматики как такового. В качестве наиболее вероятного претендента на роль данного фактора большинством исследователей в настоящее время рассматриваются личностно-психологические

особенности, присущие больным СФР [42]. По этой причине изучению данных особенностей при указанной патологии традиционно уделяется большое внимание. Кроме того, необходимость ясного и всестороннего представления о роли личностно-психологических факторов в формировании СФР определяется их значимостью с точки зрения разработки подходов к психотерапии данных расстройств.

Следует отметить, что изучение личностно-психологических факторов развития СФР ведется уже несколько десятилетий, и за это время исследователям удалось выявить и описать целый ряд специфических психологических особенностей, присущих лицам с данным видом психической патологии. Некоторые из этих особенностей, такие как высокий уровень алекситимии, склонность к соматосенсорной амплификации и конверсионным реакциям зачастую рассматриваются как достоверно установленные и, несомненно, играющие важную роль в генезе СФР. Однако, представления о природе этих явлений, об их происхождении до сих пор остаются неполными. Более того, анализ литературы показывает, что обоснование значимости даже наиболее признанных личностно-психологических факторов формирования СФР с позиций доказательной медицины до сих пор не закончено, и в научной печати все еще встречаются противоречивые оценки их роли при данной патологии. К тому же в последние годы обозначились новые перспективные направления исследований в рассматриваемой области, если не конкурирующие с традиционными, укоренившимися представлениями, то, во всяком случае, существенно дополняющие и расширяющие их. Все это определяет тот факт, что активные научные поиски в рассматриваемой области и сегодня продолжают по всему миру, а проблема личностно-психологических особенностей пациентов с СФР по-прежнему сохраняет свою актуальность.

Целью представленного обзора является рассмотрение основных направлений, в которых развивается в последнее десятилетие изучение личностно-психологических факторов формирования СФР, и выделение тех из указанных факторов, которые в настоящее время являются наиболее общепризнанными. Поиск публикаций на рассматриваемую тему производился в поисковых системах РИНЦ и Medline.

Исследования алекситимии

Со времени открытия П. Сифнеосом явления алекситимии, представляющей собой личностную особенность в виде пониженной способности к осознанию и вербализации собственных эмоций, она остается едва ли не наиболее общепризнанным психологическим предиктором развития психосоматических расстройств, в том числе такой их разновидности, как СФР. Принято считать, что у лиц с высоким уровнем алекситимии переживание эмоций смещается в направлении их сомато-вегетативных проявлений, что и приводит к

явлению соматизации [63]. Концепцию алекситимии, ставшую «общим местом» для большинства исследователей СФР в мире, сегодня разделяют и многие отечественные авторы [5, 12, 18, 19, 20]. Вместе с тем, данная концепция, являясь во многом чисто психологической, по-прежнему нуждается в своем обосновании с позиций доказательной медицины. Кроме того, дискуссионным остается вопрос о самой природе алекситимии и механизмах ее возникновения. Все это определяет направленность продолжающихся исследований в рассматриваемой области.

Одним из направлений таких исследований является продолжение поиска доказательств роли алекситимии в происхождении СФР. Так, М. Kano, Y. Endo и S. Fukudo [62] в своем исследовании пациентов с функциональными гастроинтестинальными расстройствами показывают, что алекситимия действительно способствует усилению тяжести данных расстройств. Авторами высказывается предположение, что связь между алекситимией и СФР обусловлена предвзятой интерпретацией пациентами своих соматических симптомов. А. Тамбу с соавторами [87] при сравнительном исследовании с помощью шкалы эмоциональной осведомленности пациентов с СФР и психически здоровых лиц выявили у первых существенно более низкую способность к осознанию эмоций. В других исследованиях высокий уровень алекситимии у больных СФР констатируется на основании косвенных признаков, например, на основании их пониженной способности к распознаванию чужих эмоций. В частности, Т. Beck с соавторами [45] в своем оригинальном исследовании, построенном на компьютерном предъявлении обследуемым фотографий человеческих лиц, выявили значительно худшие способности больных с СФР к распознаванию человеческих эмоций в сравнении с представителями контрольной группы здоровых. Авторы считают пониженные способности к распознаванию эмоций важным патогенетическим звеном СФР и приходят к выводу, что психотерапевтическое лечение больных с СФР должно быть направлено, в том числе, на развитие указанных способностей. К аналогичному результату приходят в своем исследовании и А. Öztürk с соавторами [73], также выявившие худшую способность больных СФР в сравнении со здоровыми к распознаванию эмоций по выражению лица и связывающие это явление с высоким уровнем алекситимии. Наконец, W. Peng с соавторами [74] в процессе сравнительного изучения эмпатической реакции на чужую физическую боль у пациентов с соматоформным болевым расстройством и у здоровых лиц обнаружили меньшую выраженность этой реакции у первых. По мнению авторов, данное различие также связано с повышенным уровнем алекситимии при СФР.

Ряд исследователей обнаруживают тесную связь между явлениями алекситимии и депрессии, позволяющую предполагать некую общность механизмов их формирования либо вторичность одного явления по отношению к другому. Напри-

мер, М. Di Tella и L. Castelli [53] в своем обзоре литературы анализируют роль алекситимии при соматоформном болевом расстройстве. Авторы приходят к выводу о том, что алекситимия действительно имеет высокую распространенность среди пациентов, страдающих данным расстройством, но связь между ней и интенсивностью боли не всегда ясна и, по-видимому, опосредуется эмоциональными нарушениями, в частности, депрессией. F. Lankes с соавторами [69] на основании сравнительного исследования групп пациентов с соматоформным болевым расстройством и с депрессией приходят к выводу о повышенном уровне алекситимии при обоих этих видах психической патологии, а также о высокой их коморбидности. Вместе с тем, J. Bailer с соавторами [43], напротив, акцентируют внимание на различиях в нарушении распознавания эмоций при депрессии и при СФР. На основании сравнительного экспериментально-психологического исследования нарушений регуляции эмоций у пациентов с ипохондрическим расстройством (являющимся одной из форм СФР) и с депрессией они приходят к выводу о том, что при ипохондрическом расстройстве данные нарушения носят менее генерализованный характер, чем при депрессии, и связаны, главным образом, с трудностями в идентификации чувств, что и соответствует понятию алекситимии. Авторы также выявляют связь между выраженностью алекситимии и ключевыми характеристиками ипохондрии и предлагают проведение дальнейших исследований в области эффективности лечения ипохондрии за счет коррекции нарушений регуляции эмоций.

Вместе с тем, несмотря на достаточно широкое признание концепции алекситимии, дискуссии вокруг нее до сих пор до конца не завершились, и отдельные исследователи и сегодня ставят значимость алекситимии с точки зрения происхождения СФР под сомнение. Так, J.M. Darves-Bornoz [50] указывает, что последние публикации не подтверждают положения о предрасполагающей роли алекситимии по отношению к соматизации. По мнению автора, алекситимия является не причиной, а, скорее, следствием СФР и иных психосоматических расстройств, формируясь и закрепляясь в процессе длительного их существования. Истинную же причину данных расстройств он видит в нанесенной индивиду «экзистенциальной ране».

Еще в ряде работ рассматривается проблема происхождения алекситимии. В частности, В.С. Собенников [33], исследуя ее личностные корреляты, обнаруживает, что выраженность алекситимии находится в прямой зависимости от таких личностных характеристик, как эмоциональная ригидность и аутизация. Данный результат позволяет предполагать вторичность алекситимии по отношению к указанным личностным свойствам. И.В. Быченко [8] отмечая, что разные исследователи рассматривают алекситимию с позиций биологического, социального подходов и теории травматической ситуации, придерживается представлений о чисто психологической природе дан-

ного феномена и указывает на роль неправильного родительского воспитания, в частности, безразличия к ребенку со стороны отца, в его происхождении. Е.О. Синеуцкая и Б.Ю. Володин [31], выявляя в своем исследовании значимо более высокий уровень алекситимии у пациентов с СФР, занятых на производстве с опасными условиями труда, в сравнении с пациентами, на таком производстве не занятыми, связывают данный феномен с концепцией так называемой вторичной («реактивной») алекситимии, представляющей собой одну из форм психологической защиты на ситуацию хронического психоэмоционального стресса.

Исследования соматосенсорной амплификации

Другим личностно-психологическим фактором, которому многими исследователями придается большое значение в генезе СФР, является соматосенсорная амплификация (или сверхчувствительность), представляющая собой тенденцию к чрезмерной фокусировке внимания на своих соматических ощущениях. При этом субъективное восприятие данных ощущений усиливается, и пациент может переоценивать их значимость, придавая физиологическим явлениям патологическое значение [39]. Указанная концепция находит подтверждение в работе И.В. Белокрылова с соавторами [4], на основании психологического обследования большой когорты пациентов с СФР делающих вывод о том, что важнейшим фактором, повышающим риск развития данных расстройств, является склонность пациентов к катастрофизации телесных сенсаций и мысленному сканированию тела на предмет наличия в нем каких-либо нарушений. Авторы также выявили связь между выраженностью описанного явления и тяжестью СФР у исследуемых пациентов. Данные, свидетельствующие в пользу значимости соматосенсорной амплификации при СФР, получены еще в ряде исследований. В частности, достоверно более высокие, чем в контрольной группе, показатели шкалы соматосенсорной амплификации у пациентов с соматоформным болевым расстройством были зафиксированы в оригинальном исследовании S. Çakmak с соавторами [47]. А. Ciaramella с соавторами [49] выявили повышенный уровень соматосенсорной амплификации при фибромиалгии, традиционно относимой многими исследователями к разновидностям СФР, а E. Zdankiewicz-Ścigała с соавторами [91] обнаружили корреляцию соматосенсорной амплификации с алекситимией и риском развития СФР у пациентов с расстройствами аутистического спектра.

Отдельную группу составляют исследования, нацеленные на установление физиологической природы соматосенсорной амплификации. Ряд авторов, опираясь на данные, полученные при применении нейровизуализационных методов, высказывают предположение о том, что соматосенсорная амплификация может являться следствием дисфункции некоторых нейроповеденческих узлов головного мозга (передняя поясная

кора, островок, миндалевидное тело, гиппокамп, полосатое тело), обусловленной, в свою очередь, нейропластическими изменениями в указанных структурах, вызванными перенесенным ранее стрессом и нейромодулирующими эффектами воспаления [72, 76]. Другой подход к изучению рассматриваемого вопроса использовали О. Ререпелкина с соавторами [75]. Основываясь на результатах экспериментов с использованием зрительно-тактильной иллюзии резиновой руки и зрительно-кинестетической иллюзии виртуальной руки, они выявили у пациентов с СФР нарушение зрительно-тактильной интеграции стимулов. Исходя из этого, авторы высказывают предположение, что возможной причиной психической фиксации на соматических симптомах при СФР является ригидность мультисенсорного восприятия стимулов.

В то же время, некоторыми учеными в последние годы получены данные, противоречащие концепции соматосенсорной амплификации. Так, согласно результатам исследования М. Schaefer, В. Egloff и М. Witthöft [83], средний уровень interoцептивной точности (т.е. способности к распознаванию своих висцеральных ощущений) у пациентов с СФР и у здоровых добровольцев не различается. Более того, авторы установили, что чем ниже значения interoцептивной точности у пациентов с СФР, тем большее число соматоформных симптомов у них наблюдается. В другом исследовании те же авторы [84] показали, что тренинг кардиоцепции (т.е. способности к ощущению собственного сердцебиения) при СФР приводит не к увеличению, а к снижению числа соматоформных симптомов. Результаты этих исследований позволяют предположить, что к СФР предрасполагает не избыточная, а недостаточная interoцепция. На данные представления опираются в своей работе О.Р. Добрушина с соавторами [13]. В исследовании, проведенном методом функциональной МРТ головного мозга, они выявляют положительную связь между способностью к interoцепции и уровнем эмоционального интеллекта, указывая на опосредующую роль в этом процессе правой передней островковой коры. Исходя из полученных результатов, авторы высказывают гипотезу о том, что развитие эмоционального интеллекта может способствовать улучшению способности к interoцепции и, как следствие, ослаблению процессов соматизации. На этом основании они предлагают использовать тренинг эмоционального интеллекта в качестве возможного подхода к профилактике и терапии СФР. Следует отметить, что представления о связи соматизации с эмоциональным интеллектом могут служить возможным объяснением роли алекситимии при СФР, поскольку не исключается, что алекситимия связана именно с недостатком эмоционального интеллекта.

Подытоживая представленные данные об исследованиях соматосенсорной амплификации при СФР, необходимо отметить, что результаты этих исследований остаются противоречивыми и не

дают возможности прийти к однозначному пониманию ее места в общем процессе формирования указанных расстройств. Данный факт определяет необходимость продолжения исследований в рассматриваемой области.

Исследования характерологических особенностей

Изучение особенностей характера, предрасполагающих к развитию СФР, ведется в нескольких направлениях. Прежде всего, это поиск соответствующего типа характера. Однако в этом отношении получить данные, свидетельствующие в пользу определенного преморбида, пока не удается. А.А. Прибытков и А.Н. Еричев [30] в своем научном обзоре сообщают, что в настоящее время большинство исследователей отошло от доминировавшей в период формирования концепции СФР точки зрения о важнейшей роли в этом процессе истерических черт характера, поскольку были получены данные о значении и других типов преморбидного склада личности (с преобладанием тревожных, сенситивных, шизоидных, пограничных, параноидных, обсессивно-компульсивных черт). По данным указанных авторов, единственным положением, на котором сходятся сегодня большинство исследователей, является то, что пациенты с СФР нередко обнаруживают признаки расстройств личности. Исходя из этого, можно предполагать, что предиктором СФР является общая выраженность дезадаптирующих характерологических черт, а не их конкретная качественная структура.

В ряде работ проводится попытка выделить не целостный характерологический тип, а отдельные черты характера, наиболее значимые с точки зрения предрасположенности к СФР. К сожалению, их результаты зачастую оказываются малосопоставимыми, поскольку данные исследования базируются на разных концепциях личности и проводятся с использованием разных психологических методик. Так, Е.В. Навасардян, М.С. Артемьева и Р.А. Сулейманов [27] на основании экспериментально-психологического обследования пациентов с СФР при их поступлении в клинику неврозов констатируют такие их наиболее значимые личностные особенности, как высокая тревожность, депрессивность и низкий уровень субъективного контроля (под последним понимается способность индивида брать на себя ответственность за свою жизнь). М.А. Лаврова, М.Г. Перцель и Л.В. Вохмина [25] при психологическом обследовании женщин, страдающих СФР, выявляют у них такие личностные черты как подавленность, тревожность, ипохондричность, мнительность, склонность «застывать» на своем состоянии, демонстративность, эмоциональная лабильность. Т.Д. Шевеленкова и Н.В. Деришева [41], обследовав пациентов с СФР с помощью проективных методик, в качестве наиболее значимых их психологических характеристик выделяют склонность уходить от межличностных проблем

и отсутствие вовлеченности в процессы социального взаимодействия (последняя характеристика отчасти перекликается с аутизацией). Наконец, И.В. Быченко [9] в своем обзоре русскоязычных публикаций на рассматриваемую тему указывает, что важнейшими индивидуально-характерологическими особенностями пациентов с СФР являются искажение когнитивных установок на невротическом уровне, тенденция к доминированию и импульсивности, замкнутость, отстраненность от окружающих и низкий уровень социальных способностей.

В то же время, несмотря на всю разноплановость исследований в данной области, имеется одна характерологическая черта, значимость которой с точки зрения формирования СФР признает значительное число авторов. Речь идет о тревожности. Повышенный уровень тревоги у пациентов, страдающих СФР, регулярно выявляется во многих исследованиях [2, 10, 26, 38, 55]. При этом изучение клинической структуры тревоги у пациентов с СФР, проведенное Б.Д. Цыганковым и А.Д. Куличенко [37], показало, что у 75 % обследуемых повышен уровень именно личностной тревоги (т.е. тревожности как черты характера). Из разных вариантов СФР максимальные показатели личностной тревоги были зафиксированы авторами при соматизированном расстройстве, а наименее выраженные — при соматоформной дисфункции вегетативной нервной системы. Не исключается, что последний результат может быть обусловлено не столько различиями в преморбидном складе характера пациентов, сколько разной степенью «связывания» свободноплавающей тревоги при разных вариантах СФР. Косвенно подтверждают высокий уровень тревожности больных СФР также результаты исследования А.П. Филимонова [35], сообщающего о преобладании у них тревожного, неврастенического и обсессивно-фобического типов личностной реакции на болезнь (в основе всех указанных типов реакций лежит тревога).

В ряде публикаций сообщается о повышенной корреляции с риском развития СФР такой личностной характеристики, как высокий уровень нейротизма [54, 70]. Данный результат позволяет авторам этих публикаций предполагать этиологическое значение указанного фактора в происхождении рассматриваемого вида психической патологии. Вместе с тем, теоретическая и практическая значимость этих исследований вызывает определенные сомнения, поскольку нейротизм традиционно принято рассматривать как неспецифический предиктор развития самых разных психических расстройств, а отнюдь не только СФР. С. Dewasaran-van der Ven с соавторами [52] в своем исследовании установили, что для пациентов с СФР характерны низкая самооценка и недостаточное сострадание к себе. Однако значение этого результата также пока до конца не ясно, поскольку открытым остается вопрос о том, являются ли эти качества изначально личностными характеристиками пациентов, или

же они возникают как вследствие сопровождающей СФР депрессии. Отдельное место занимают исследования роли в происхождении СФР такой личностной черты, как патологический нарциссизм. D. Kealy с соавторами [64] в своей работе осуществили эмпирическую проверку теоретического представления о связи нарциссизма с соматизацией за счет присущего нарциссичным индивидам сверхбдительного отношения к своим телесным ощущениям. Авторам действительно удалось выявить значимую корреляцию нарциссизма с соматосенсорной амплификацией, однако прямой связи между ним и выраженностью самих соматоформных симптомов установлено не было. Тем не менее, авторы предполагают, что нарциссизм косвенно все-таки может влиять на склонность к соматизации.

Т.А. Желонкина, С.Н. Ениколопов и Б.А. Волель [15] рассматривают роль при СФР такой психологической характеристики, как особенности «внутренней телесности». Согласно их данным, у больных с ипохондрическим расстройством (являющимся разновидностью СФР) достаточно дифференцированная когнитивная репрезентация телесного опыта сочетается с амбивалентным эмоциональным отношением к телу, содержащим в себе желание освободиться от телесных ощущений. По мнению авторов, такой стиль «внутренней телесности» в сочетании с высокой бдительностью к телесным ощущениям и неадекватными представлениями о здоровье и болезни становится механизмом, запускающим тревогу о состоянии своего здоровья.

Исследования когнитивных процессов

Относительно новым направлением изучения личностно-психологических факторов СФР являются исследования состояния когнитивных функций у страдающих ими лиц. Некоторые авторы, работающие в данном направлении, сообщают о наличии специфических когнитивных нарушений, присущих больным рассматриваемой патологией. Так, Н.Н. Иванец и М.А. Боброва [17] на основании экспериментально-психологического обследования пациентов с СФР выявляют у них ряд нарушений когнитивных функций, находящихся в связи с их личностными особенностями. Выделяя шесть личностных типов больных СФР, авторы находят нарушения пространственного гнозиса и концептуализации при невротическом типе, нарушения динамического праксиса при ананкастном типе, нарушения пространственного гнозиса и памяти при органическом типе, нарушения динамического и пространственного гнозиса при эмоционально неустойчивом типе, нарушения динамического праксиса при ригидном типе и относительную сохранность когнитивных функций при «примитивном» типе. В ряде публикаций [40, 65] сообщается о наличии у больных СФР дефицита внимания, приводящего к неправильному восприятию внешних раздражителей и неспособности регулировать функции организма,

направленные на взаимодействие с этими раздражителями.

Другими исследователями основное значение в предрасположении к СФР придается не столько дефициту когнитивных функций, сколько динамическим особенностям протекания когнитивных процессов. В частности, согласно данным исследования Е.В. Навасардян, М.С. Артемьевой и Р.А. Сулейманова [26], когнитивная сфера пациентов, страдающих СФР, отличается ригидностью установок. Близкой точки зрения придерживаются А.А. Прибытков и А.Н. Еричев [30], рассматривающие ригидное приписывание патологических ощущений только соматическим нарушениям в качестве одной из важных характеристик мышления пациентов, страдающих СФР. Еще ряд авторов как на значимую психологическую характеристику пациентов с СФР указывают на их склонность к катастрофизации своих телесных ощущений и ригидную убежденность в своей телесной слабости [4, 28]. К.Н. Prior и М.Ј. Bond [79] указывают на потенциальную значимость с точки зрения происхождения соматоформных расстройств фактора когнитивной концептуализации беспокойства индивида о своем здоровье. Исходя из этого, авторы полагают, что обучение некоторым когнитивным навыкам, таким как самоуправление и соответствующее совладание, способно снижать риск развития соматоформных расстройств.

В ряде работ анализируется роль когнитивных искажений и дисфункциональных когнитивных установок в генезе СФР. В частности, R. Mewes [71] подчеркивает значение в этом процессе таких специфических негативных установок, как катастрофизация, руминация, избегание и негативная Я-концепция. J. Henker с соавторами [58], рассматривая происхождение СФР с позиций теории схем Янга, указывают на склонность пациентов, страдающих данными расстройствами, значимо чаще здоровых лиц использовать дезадаптивные когнитивные схемы, в особенности такие, как «самопожертвование» и «завышенные требования к себе». M. Husain и T. Chalder [60] обращают внимание на ряд факторов когнитивного характера, поддерживающих симптомы уже сформировавшегося СФР, первостепенное значение среди которых авторы отводят катастрофической оценке симптомов, сосредоточению внимания на них и нетерпимости к неопределенности. Понимание роли всех вышеперечисленных когнитивных искажений и дисфункциональных установок при СФР представляется важным, прежде всего, с точки зрения психотерапии данных расстройств.

Из приведенных сведений о наличии когнитивных нарушений при СФР вытекает вопрос о природе этих нарушений. Основной точкой зрения, высказываемой сегодня исследователями по данному вопросу, является рассмотрение указанных нарушений как следствия воздействия эмоций на когнитивные процессы. Так, Ю.В. Коцюбинская, Н.Ю. Сафонова и В.А. Михайлов [21] на примере пациентов с хроническими болевыми дисфункциями изучили особенности эмоциональ-

но-когнитивной сферы лиц с СФР. Авторами было обнаружено значимое снижение у обследуемых показателей рабочей памяти, концентрации внимания и общего психического тонуса, характерное для аффективных расстройств депрессивного круга. Также выяснилось, что у пациентов с СФР негативное влияние аффективной интерференции на процессы запоминания выражено значительно сильнее, чем у здоровых испытуемых, тогда как статистически значимых различий по продуктивности механического запоминания между ними не обнаружилось. Все это, по мнению авторов, указывает на особую роль эмоциональных, в первую очередь депрессивных, нарушений в возникновении когнитивных нарушений при СФР. К близким результатам, но другим путем, пришли S.M. Kim с соавторами [65]. Они исследовали связи между различными функциональными системами мозга у больных СФР методом функциональной магнитно-резонансной томографии. Основываясь на полученных результатах, авторы высказывают предположение о том, что в основе СФР могут лежать нарушения, вызванные влиянием аффективных процессов, в частности, искажения сенсорно-дискриминационной обработки боли и других соматических ощущений. В противоположность вышесказанному, L. Ventura с соавторами [89] в своем исследовании пациентов первичной медицинской сети, построенном на использовании шкал самооценки, не нашли у лиц, страдающих СФР, значимой связи между когнитивными переменными и депрессивными симптомами. Авторы приходят к выводу о том, что все пациенты с СФР имеют единые особенности протекания когнитивных процессов, не зависящие от сопутствующих аффективных нарушений.

В рассматриваемом контексте (влияние аффективных процессов на когнитивную сферу) представляют интерес исследования состояния регуляции эмоций при СФР. Однако данные по этому вопросу остаются пока противоречивыми. Так, M. Berking и P. Wupperman [46] в своем научном обзоре приходят к выводу о том, что дефицит регуляции эмоций имеет отношение к развитию, поддержанию и течению различных форм психопатологии, включая, в том числе, и СФР. В этой связи авторы рассматривают СФР как один из способов патологической адаптации к переживанию сложных эмоций, которые человек не может рационально регулировать. Близкие результаты получили в своем исследовании Л.С. Чутко с соавторами [40], выявившие у пациентов с СФР с помощью психофизиологического теста TOVA недостаточный уровень когнитивного контроля над эмоциями. В то же время, L. Del Rio-Casanova с соавторами [51] в научном обзоре, посвященном проблеме нарушения регуляции эмоций, обусловленного перенесенной психической травмой, напротив, приводят данные, согласно которым для СФР характерна не недостаточная, а избыточная регуляция эмоций, рассматриваемая авторами как следствие нарушения корково-лимбических функций.

Исследования особенностей психологических защит и копинг-стратегий

Еще одним важным направлением исследований личностно-психологических predispositions к СФР является изучение в этом качестве механизмов психологической защиты и копинг-стратегий. По данному вопросу сообщается, главным образом, об общей неполноценности указанных механизмов у больных СФР. В частности, А.А. Прибытков, И.О. Юркова и Ю.Б. Баженова [29] большое значение в развитии СФР придают неадаптивным механизмам психологической защиты и слабому использованию функциональных способов совладания со стрессовыми ситуациями. По мнению авторов, указанные особенности способствуют развитию патологических нарушений даже при невысоком уровне стрессовой нагрузки. На склонность лиц с СФР прибегать к неадаптивным психологическим защитам указывают также Е.Н. Загоруйко, А.А. Золотова и Т.П. Пушкина [16]. Еще ряд авторов сообщает, что пациенты, страдающие СФР, используют менее адаптивные формы копинг-стратегий, что отражается на снижении адаптации в период фрустрирующих событий [25, 34].

В отдельных работах рассматриваются конкретные виды психологических защит и копинг-стратегий, присущие лицам с СФР, однако данные, полученные по этому вопросу, пока достаточно разноречивы. В частности, А.А. Прибытков и А.Н. Еричев [30] указывают, что лица с СФР более активно в сравнении со здоровыми людьми используют в качестве механизма психологической защиты реактивное образование, но менее активно — вытеснение, компенсацию и отрицание, кроме того, они достоверно реже прибегают к ряду копинг-стратегий, таких как дистанцирование, самоконтроль, принятие ответственности и положительная переоценка. И.В. Быченко [9] на основании обзора отечественных публикаций на данную тему приходит к выводу, что для лиц с СФР характерно частое использование конфронтационного копинга, дистанцирования и положительной переоценки в качестве копинг-стратегий, а также реактивного образования в качестве механизма психологической защиты. А. Romeo с соавторами [81] в своем исследовании женщин, страдающих фибромиалгией (рассматриваемой многими авторами в качестве одной из форм СФР), выявили у них повышенную склонность к такому механизму психологической защиты, как диссоциация. По мнению авторов, конструкция соматоформной диссоциации, выступающей в качестве реакции на психотравму, может служить полезной основой для улучшения понимания симптомов СФР и подчеркивает важность оценки последствий кумуляции множественных психотравм при данной патологии.

По мнению В.И. Крылова и В.А. Коркиной [23], одной из основных форм защитного поведения больных с СФР является поведение избегания. Эту точку зрения разделяют также М. Husain и

T. Chalder [60], относящие избегающее поведение к числу факторов, поддерживающих симптомы СФР. В определенной степени подтверждают данные представления и результаты исследования М.А. Лавровой, М.Г. Перцеля и Л.В. Вохминой [25], посвященного изучению особенностей копинг-поведения женщин с СФР. Авторы указывают, что такие женщины предпочитают активно не противостоять стрессогенному воздействию, для них характерна пассивность, недостаток способности предпринимать конкретные действия с целью изменения неблагоприятной ситуации, склонность приписывать стрессу статус неразрешимого, преувеличение значимости трудностей и, в то же время, не характерно переосмысление проблемы в позитивном ключе и рассмотрение ее в качестве стимула для личностного роста.

В целом, обобщая результаты перечисленных исследований, следует отметить, что наиболее установившимися представлениями здесь можно считать частое использование больными СФР реактивного образования в качестве механизма психологической защиты и избегающего поведения в качестве копинг-стратегии. Указанные представления могут иметь важное значение с точки зрения психотерапии СФР.

Исследования в рамках теории привязанности

Теория привязанности Дж. Боулби выступает в качестве основы для еще одного направления исследований личностно-психологических факторов СФР. Исследования этого направления не получили пока большого распространения в нашей стране, так как теория привязанности на сегодняшний день не пользуется широкой популярностью у отечественных психиатров. По этой причине сообщения о подобных исследованиях в основном принадлежат западным авторам. Преимущественно в таких публикациях речь идет о ненадежной привязанности как психологическом явлении, предрасполагающем к СФР. Так, А.С. Pfeifer с соавторами [77] считают, что индивидуальный стиль привязанности является фактором риска развития соматоформного болевого расстройства, а также предиктором успеха медицинских и психосоциальных вмешательств при нем. Авторы сообщают, что у пациентов с хронической болью чрезмерно распространены паттерны ненадежной привязанности, кроме того, пациенты с такой привязанностью дают худший терапевтический ответ на обезболивающие препараты. Вместе с тем, не все исследователи признают самостоятельную роль ненадежной привязанности в формировании СФР. Например, С. Vesterling и U. Koglin [90], рассматривая в своем систематическом обзоре с метаанализом взаимосвязь между привязанностью и появлением соматоформных симптомов у детей и подростков, приходят к выводу, что, несмотря на имеющуюся статистически значимую связь между рассматриваемыми явлениями, одни только особенности привязанности

не могут надежно предсказать развитие СФР у представителей исследуемого контингента.

Пытаясь прояснить психологическую связь привязанности с процессами соматизации, отдельные авторы исследуют ее взаимоотношения с таким общепризнанным соматизирующим фактором, как алекситимия. J.A. Koelen с соавторами [66] в оригинальном исследовании проанализировали связь между ненадежными стратегиями привязанности и разными видами алекситимии при СФР. Было установлено, что с ненадежной привязанностью связана только когнитивная алекситимия (т.е. неспособность анализировать, идентифицировать и выражать эмоции), тогда как аффективная алекситимия (т.е. неспособность фантазировать и переживать эмоции) с фактором привязанности связана не была. В другом исследовании те же авторы [67] изучили опосредующую роль разных видов алекситимии (когнитивной и аффективной) в формировании связи между стратегиями привязанности и межличностными проблемами у пациентов с СФР. В результате было установлено, что когнитивная алекситимия действительно опосредовала у исследуемых пациентов связь между избегающими паттернами привязанности и межличностными проблемами. Исходя из этого, авторы подчеркивают важность коррекции алекситимии при терапии СФР, в особенности у пациентов с избегающим типом привязанности.

Исследования социально-психологических факторов

Издавна большое значение в генезе СФР придавалось факторам социально-стрессовой природы. Сообщения, подтверждающие их роль при данной патологии, продолжают периодически появляться в научной печати и сегодня. Так, К.В. Безчасный [3], изучая СФР у сотрудников полиции, решающее значение в их генезе придает психосоциальным стрессам, связанным со служебно-профессиональной, семейно-супружеской и жилищно-бытовой сферами. Б. Жаргал и З. Хишигсүрэн [14] на основе проведенного ими оригинального исследования в качестве ведущих факторов риска возникновения СФР выделяют воспоминания о неприятных событиях, имевших место в жизни, финансовые трудности и смерть близких. J.M. Darves-Bornoz [50] обращает внимание на частое возникновение СФР у лиц, перенесших насилие, а также у ветеранов войн, рассматривая соматизацию в качестве примитивной реакции на экзистенциальные раны, при которых субъект не может дать какой-либо адекватной психической или поведенческой реакции на свой дистресс. С этой точки зрения представляет интерес исследование А. Ciaramella [48], согласно результатам которого перенесенные психические травмы с большей вероятностью способствуют последующему развитию СФР в том случае, если они сопровождаются нарушениями у пациента автобиографической памяти, препятствующими

отчетливому припоминанию всех аспектов перенесенной травмы.

В некоторых работах, посвященных роли социально-психологических факторов при СФР, основная значимость придается не текущим социальным проблемам, а неблагоприятным социальным условиям, действовавшим на пациента в прошлом, особенно в детстве. Так, L. Hetterich, S. Zipfel и A. Stengel [59], рассматривая факторы риска формирования соматоформной вегетативной дисфункции пищеварительной системы (являющейся одной из форм СФР), указывают на значимость таких факторов, как предыдущий жизненный опыт человека, стиль его воспитания в детстве, перенесенные им в прошлом негативные жизненные события и уровень социальной поддержки, которую человек получил в своей жизни. При этом особое значение в качестве фактора риска указанного расстройства авторы придают перенесенному жестокому обращению в детстве. Значимость последнего фактора подтверждается и результатами широкомасштабного популяционного исследования К. Piontek с соавторами [78] с участием 2305 человек, согласно которым история жестокого обращения в детстве, в частности, сексуального, эмоционального и физического насилия, является фактором риска соматизации у взрослых. В ряде работ рассматривается роль конкретных форм неправильного обращения в детстве в качестве факторов риска СФР. Так, проспективное лонгитюдное когортное исследование пациентов общемедицинской практики, проведенное К. Lamahewa с соавторами [68], выявило повышенный риск СФР и более высокую тяжесть соматоформных симптомов у лиц, переживших в детстве опыт физического насилия. Применительно же к женщинам особенно большое значение в качестве фактора риска развития СФР исследователями придается перенесенному в детстве насилию сексуальному [56, 61].

В отдельных публикациях анализируется роль родительского воспитания в происхождении СФР. Так, И.В. Быченко и Т.В. Докукина [7], указывают, что для соматоформных пациентов характерно воспитание в дисфункциональных родительских семьях, характеризующихся высокой критичностью по отношению к детям, отсутствием доверия к другим людям, фиксацией на негативных переживаниях и стремлением выглядеть благополучными, а также низким уровнем социальной поддержки. М. Husain и Т. Chalder [60] в качестве факторов риска СФР выделяют такие моменты, как история длительно протекающего соматического заболевания у кого-либо из членов семьи пациента, плохое состояние здоровья родителей в период его детства, частые соматические болезни самого пациента в детстве, а также плохое обращение с ним со стороны родителей. Е. Trebin [88] обращает внимание на такие значимые в рассматриваемом контексте факторы семейного воспитания, как развод родителей, их зависимое или неуравновешенное поведение, нереалистические родительские ожидания в отношении ребенка,

перегрузка ребенка неадекватной ответственностью, уделение ему недостаточного внимания вследствие переключения родителей на другого, больного или проблемного, ребенка. Данные всех перечисленных исследований, безусловно, представляют интерес и позволяют предполагать значимую роль факторов семейного воспитания в качестве предикторов развития СФР. Однако на сегодняшний день проблемы воспитания как фактор соматизации изучены еще недостаточно, а имеющиеся сведения нуждаются в дальнейшей проверке.

К социально-психологическим факторам происхождения СФР следует отнести также антропологический и этнокультуральный аспекты этой проблемы. Указанные аспекты, в частности, рассматривают в своем систематическом обзоре R. Shidhaye с соавторами [85]. Отмечая тесную связь СФР с тревожными и депрессивными расстройствами, они обращают внимание, что во многих национальных культурах разных стран мира традиционно принято выражать негативные душевные переживания, такие как тревога или печаль, через соматические симптомы, что считается вполне приемлемым и нормальным. Авторы даже приводят конкретные примеры разных вариантов такого поведения. Однако в западной культуре, по их мнению, подобное выражение эмоций не принято, а потому непривычно. Исходя из этого, авторы выдвигают гипотезу, согласно которой явление соматизации характерно в большей степени именно для западной культуры, поскольку отражает дуализм психического и соматического, присущий западной биомедицинской практике, но отсутствующий в других медицинских традициях (например, китайской или аюрведической). Перекликаются с этими представлениями результаты научного обзора A. Varbati с соавторами [44], посвященного СФР у мигрантов, переехавшим в страны с другой культурой. По мнению авторов, важнейшим социально-стрессовым фактором, влияющим на формирование СФР у представителей рассматриваемого контингента, является так называемая аккультурация, т.е. процесс приспособления к непривычной культурной среде и принятия новых культурных стереотипов.

Интегративные концепции

Несмотря на неполную изученность отдельных личностно-психологических особенностей больных СФР, некоторыми авторами уже на современном этапе делаются попытки обобщения имеющихся данных и формирования интегративных концепций, объясняющих личностную предрасположенность к рассматриваемой патологии. Наиболее известной из таких концепций является концепция психосоматической личностной уязвимости, которую в нашей стране развивают А.Б. Смулевич [32] и ученые его школы. Данная концепция распространяется не только на СФР, но и на психосоматические расстройства в целом, основное значение в происхождении кото-

рых придается соматоперцептивной конституции, являющейся врожденным свойством индивида и характеризующейся нарушенным восприятием им своего тела. Выделяется четыре типа данной конституции, из числа которых с точки зрения формирования СФР наибольшее значение имеет так называемый проприоцептивный диатез, представляющий собой конституционально обусловленную парадоксальность телесной перцепции в виде сочетания склонности к необычным соматическим ощущениям с притупленностью общего чувства тела. При этом соматоперцептивная конституция в целом относится исследователями к области расстройств личности, но не в качестве самостоятельного их типа, а в качестве особого варианта любого из уже известных типов. О соматоперцептивной конституции упоминает в своих работах и Б.А. Волель [11]. Изучая механизмы формирования такой разновидности СФР, как небредовая ипохондрия, автор приходит к выводу о том, что данное расстройство представляет собой первичное психопатологическое образование, структура которого модифицируется при участии феноменов коэнестезиопатического ряда (нарушения чувственного осознания собственного тела) и личностных аномалий (соматоперцептивное расстройство личности).

А.П. Коцюбинский, Н.С. Шейнина и Н.А. Пенчул [22] придерживаются концепции так называемого психосоматического диатеза, предрасполагающего, по их мнению, к развитию различных психосоматических расстройств, включая и СФР. Авторы ставят психосоматический диатез в один ряд с психопатологическим диатезом и указывают, что он, как и последний, может проявляться в разных формах — эпизодической, фазной и константной. При этом эпизодическая форма представлена различными соматизированными кратковременными реакциями, проявляющимися в виде отдельных соматических дисфункций, фазная характеризуется наличием реактивной лабильности, проявляющейся более длительными, чем при эпизодическом диатезе, и более спонтанными соматизированными феноменами с возникновением на их высоте проявлений витальной тревоги и танатофобии, а константная отличается совокупностью акцентуированных соматоперцептивных черт индивидуума, которые представляют собой личностно транстипологический (то есть проявляющийся при различных личностных типах) психосоматический феномен.

Оригинальную интегративную концепцию СФР развивает В.С. Собенников [33]. Рассматривая СФР как состояния, промежуточные между расстройствами аффективного и невротического регистров (аффективно-невротические), он полагает, что для формирования их завершенной клинической картины требуется преломление тревожно-депрессивного аффекта сквозь призму целостного личностного реагирования, предполагающего участие индивидуального опыта и когнитивного стиля. Основную опосредующую роль в этом процессе автор отводит таким личностным

детерминантам, как сенситивность, эмоциональная ригидность и алекситимия.

Концепция личностного профиля уязвимости к СФР развивается F. Rezaei с соавторами [80] с позиций биопсихосоциальной модели личности С.Р. Клонингера. Используя принятые в рамках данной модели представления об измерениях темперамента и характера, авторы указывают, что специфическим личностным паттерном, определяющим индивидуальную предрасположенность к СФР, является сочетание низкой самостоятельности индивида с аномально высоким его стремлением к самосовершенствованию и избеганию опасности. Механизмы, посредством которых осуществляется связь между описанным личностным профилем и процессами соматизации, предположительно связаны с нейромедиаторными процессами в головном мозге, которым в модели Клонингера придается большое значение. Еще одним теоретическим основанием для формирования обобщенных представлений о личностно-психологических predispositions к СФР является концепция салютогенеза А. Антоновского. На данной концепции, в частности, построено исследование А. Sójka с соавторами [86], в процессе которого авторам удалось доказать, что низкое чувство связности (являющееся центральным понятием в концепции салютогенеза) действительно коррелирует с высоким уровнем соматизации. Данный результат в определенной степени подтверждает обоснованность принятых в рамках концепции салютогенеза представлений о влиянии чувства связности на психосоматические отношения в человеческом организме.

Заключение

Обобщение представленных в настоящем обзоре данных позволяет выделить наиболее общепризнанные личностно-психологические особенности, присущие больным СФР. Основанием для такого выделения является упоминание этих

особенностей в значительном числе публикаций на данную тему, а также отсутствие явных расхождений в оценке их значимости разными авторами. Исходя из данных критериев, к указанным особенностям следует отнести высокий уровень алекситимии и личностной тревоги, ригидность когнитивных процессов, общую неполноценность психологических защит и копинг-стратегий, высокий уровень социально-стрессовой нагрузки. Таким образом, можно предполагать, что именно перечисленные характеристики играют наиболее весомую роль в патогенезе СФР. Наряду с этим, следует указать еще на несколько личностно-психологических особенностей больных СФР, которые достаточно часто упоминаются в литературе, но пока еще не являются общепризнанными в качестве факторов риска данной патологии. Речь идет о соматосенсорной амплификации, частом использовании в качестве психологической защиты реактивного образования, а в качестве копинг-стратегии — избегающего поведения, и о паттерне ненадежной привязанности. Выяснение значения данных факторов для патогенеза СФР требует дальнейших исследований.

Вместе с тем, даже абсолютно точное знание всех личностно-психологических факторов СФР не даст нам полного представления об их роли в патогенезе данного вида психической патологии, если оно не будет дополнено пониманием тех механизмов, через которые эти факторы реализуют свое действие, а также представлением об иерархии и взаимодействии данных факторов. В этой связи перспективными направлениями дальнейших исследований в рассматриваемой области представляются изучение взаимных корреляционных, а затем и причинно-следственных связей между уже выявленными личностно-психологическими предикторами СФР, а также изучение их связей с этиопатогенетическими факторами иной природы (генетическими, морфологическими, психопатологическими).

Литература/References

1. Андрющенко А.В. Эпидемиология психосоматических расстройств. В кн.: *Лекции по психосоматике*. Под ред. акад. РАН А.Б. Смулевича. М.: ООО «Издательство “Медицинское информационное агентство”»; 2014. Andryushchenko A.V. Epidemiologiya psichosomaticheskikh rasstrojstv. V kn.: *Lekcii po psichosomatike*. Pod red. akademika RAN A.B. Smulevicha. Moscow: ООО «Izdatel'stvo “Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo”»; 2014. (In Russ.).
2. Артемьева М.С., Навасардян Е.В. Сравнительное исследование тревоги, депрессии и комплаентности пациентов с соматоформными расстройствами до и после лечения. *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии*. 2021;11:833-840. Artemyeva MS, Navasardyan EV. Comparative study of the anxiety, depression and complaience of patients with somatoform disorders before and after treatment. *Vestnik nevrologii, psikiatrii i neirokhirurgii*. 2021;11:833-840. (In Russ.). <https://doi.org/10.33920/med-01-2111-02>
3. Безчасный К.В. Роль психосоциальных факторов в генезе соматоформных расстройств у сотрудников полиции. *Медицина катастроф*. 2016;96(4):32-34. Bezchasnyi KB. Role of psychosocial factors in genesis of somatoform disorders in police members. *Meditsina katastrof*. 2016;96(4):32-34. (In Russ.).
4. Белокрылов И.В., Семиков С.В., Тхостов А.Ш., Рассказова Е.И. Ипохондрические убеждения и поведение пациентов с соматоформными расстройствами: связь с соматическими жалобами и объективной оценкой благополучия. *Психиатрия*. 2021;19(3):58-67.

- Belokrylov IV, Semikov SV, Tkhostov AS, Rasskazova EI. Hypochondriac beliefs and behavior in patients with somatoform disorders: relationship to somatic complaints and subjective well-being. *Psikhiatriya*. 2021;19(3):58-67. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-3-58-67>
5. Близнюк А.И. Психосоматическая патология, классические теории и современные концепции. *Медицинские новости*. 2014;10(241):10-15. Blizniuk AI. Psychosomatic pathology, classical theories and modern conceptions. *Meditsinskie novosti*. 2014;10(241):10-15. (In Russ.).
 6. Бобров А.Е. Проблема психосоматических соотношений и некоторые методологические вопросы психопатологии. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2017;27(1):98-103. Bobrov AE. Problem of psychosomatic interrelations and methodological aspects of psychopathology. *Sotsial'naja i klinicheskaja psihiatrija*. 2017;27(1):98-103. (In Russ.).
 7. Быченко И.В., Докукина Т.В. Особенности детско-родительских отношений как социально-психологический фактор, обуславливающий развитие соматоформных расстройств. *Ананьевские чтения-2021: Материалы международной научной конференции*. СПб.: ООО «Скифия-принт»; 2021. Bychenko I.V., Dokukina T.V. Osobennosti detsko-roditel'skikh otnoshenij kak social'no-psihologicheskij faktor, obuslovlivayushchij razvitie somatoformnykh rasstrojstv. *Anan'evskie chteniya-2021: Materialy mezhdunarodnoi nauchnoi konferentsii*. St. Petersburg: ООО «Skifiya-print»; 2021. (In Russ.).
 8. Быченко И.В. Алекситимия как психологический фактор, обуславливающий развитие соматоформных расстройств. *Ананьевские чтения-2021: Материалы международной научной конференции*. СПб.: ООО «Скифия-принт»; 2021. Bychenko I.V. Aleksitimiya kak psihologicheskij faktor, obuslovlivayushchij razvitie somatoformnykh rasstrojstv. *Anan'evskie chteniya-2021: Materialy mezhdunarodnoi nauchnoi konferentsii*. St. Petersburg: ООО «Skifiya-print»; 2021. (In Russ.).
 9. Быченко И.В. Индивидуально-характерологические особенности пациентов с соматоформными расстройствами. *Актуальные проблемы психиатрии и наркологии в современных условиях: Материалы всероссийской научно-практической конференции*. Чита; 2021. Bychenko I.V. Individual'no-harakterologicheskie osobennosti pacientov s somatoformnymi rasstrojstvami. *Aktual'nye problemy psikhiatrii i narkologii v sovremennykh usloviyakh: Materialy vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii*. Chita; 2021. (In Russ.).
 10. Быченко И.В. Роль тревоги в развитии соматоформных расстройств. *Проблемы охраны психического здоровья в период пандемии: Материалы Международной научно-практической конференции*. Под ред. Д.М. Иващенко. Тула: Тульский государственный университет; 2021.
 - Bychenko I.V. Rol' trevogi v razvitii somatoformnykh rasstrojstv. *Problemy okhrany psikhicheskogo zdorov'ya v period pandemii: Materialy Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii*. Pod red. D.M. Ivashinenko. Tula: Tul'skii gosudarstvennyi universitet; 2021. (In Russ.).
 11. Волець Б.А. Небредовая ипохондрия (психопатологическая модель, ипохондрические развития при соматических заболеваниях). В кн.: *Лекции по психосоматике*. Под ред. академика РАН А.Б. Смулевича. М.: ООО «Издательство "Медицинское информационное агентство"»; 2014. Volel B.A. Nebredovaya ipohondriya (psihopatologicheskaya model', ipohondricheskie razvitiya pri somaticheskikh zabolevaniyah). V kn.: *Leksii po psikhosomatike*. Pod red. akademika RAN A.B. Smulevicha. M.: ООО «Izdatel'stvo "Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo"»; 2014. (In Russ.).
 12. Ганзин И.В. Исследование генезиса психосоматического симптома при цефалгиях. *Проблемы современного педагогического образования*. 2016;50(4):321-329. Ganzin IV. Investigation of genesis psychosomatic symptom as a result of cephalgia. *Problemy sovremennogo pedagogicheskogo obrazovaniya*. 2016;50(4):321-329. (In Russ.).
 13. Добрушина О.Р., Добрынина Л.А., Арина Г.А., Кремнева Е.И., Суслина А.Д., Губанова М.В., Белопасова А.В., Солodчик П.О., Уразгильдеева Г.Р., Кротенкова М.В. Взаимосвязь интерцептивного восприятия и эмоционального интеллекта: функциональное нейровизуализационное исследование. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 2020;70(2):206-216. Dobrushina OR, Dobrynina LA, Arina GA, Kremneva EI, Suslina AD, Gubanova MV, Belopasova AV, Solodchik PO, Urazgildeeva GR, Kotenkova MV. The interrelation between interoception and emotional intelligence: a functional neuroimaging study. *Zhurnal vysshei nervnoi deyatel'nosti im. I.P. Pavlova*. 2020;70(2):206-216. (In Russ.). <https://doi.org/10.31857/S0044467720020069>
 14. Жаргал Б., Хишигсүрэн З. Результаты исследования факторов риска и клинических признаков соматоформных расстройств. *Сибирский медицинский журнал*. 2014;131(8):100-104. Jargal B, Khishigsuren Z. The results of risk factors and clinical symptoms of somatoform disorders. *Sibirskii meditsinskii zhurnal*. 2014;131(8):100-104. (In Russ.).
 15. Желонкина Т.А., Ениколопов С.Н., Волець Б.А. Особенности внутренней телесности при небредовой ипохондрии. *Сибирский психологический журнал*. 2014;53:106-121. Zhelonkina TA, Enikolopov SN, Volel BA. Body perception in non-delusional hypochondriasis. *Sibirskii psikhologicheskii zhurnal*. 2014;53:106-121. (In Russ.).

16. Загоруйко Е.Н., Золотова А.А., Пушкина Т.П. Оценка эффективности психологических защит у пациентов с психосоматическими и соматоформными расстройствами. Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. 2015;13(2):49-55.
Zagoruyko EN, Zolotova AA, Pushkina TP. The estimation of the effectiveness of psychological protection in patient with the psychosomatic and somatoform disorders. Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Biologiya, klinicheskaya meditsina. 2015;13(2):49-55. (In Russ.).
17. Иванец Н.Н., Боброва М.А. Соматоформные расстройства: клинические проявления, когнитивные нарушения и особенности личности больных. Четвертый национальный конгресс по социальной психиатрии, посвященный 90-летию ФГБУ «Государственный научный центр социальной и судебной психиатрии им. В.П. Сербского». Модернизация психиатрической службы — необходимое условие улучшения общественного психического здоровья (организационные, терапевтические и профилактические аспекты). Всероссийская конференция Повышение эффективности лечебно-реабилитационной помощи психически больным. Под ред. З.И. Кекелидзе и В.Н. Краснова. СПб: Айсинг; 2011.
Ivanets N.N., Bobrova M.A. Somatoformnye rasstrojstva: klinicheskie proyavleniya, kognitivnye narusheniya i osobennosti lichnosti bol'nyh. Chetvertyy natsional'nyi kon-gress po sotsial'noi psikhiiatrii, posvyashchennyy 90-letiyu FGBU «Gosudarstvennyi nauchnyi tsentr sotsial'noi i sudebnoi psikhiiatrii im. V.P. Serbskogo». Modernizatsiya psikhii-atricheskoi sluzhby — neobkhodimoe uslovie uluchsheniya obshchestvennogo psikhicheskogo zdorov'ya (organizatsionnye, terapevticheskie i profilakticheskie aspekty). Vserossiiskaya konferentsiya Povyshenie effektivnosti lechebno-reabilitatsionnoi pomoshchi psikhicheskimi bol'nym. Pod red. Z.I. Kekelidze i V.N. Krasnova. St. Petersburg: Aising; 2011. (In Russ.).
18. Калинин В.В., Наркевич Е.М. Диагностические особенности соматоформных расстройств. Современные проблемы биологической психиатрии и наркологии: Третья Всероссийская конференция с международным участием. Томск: Типография «Иван Федоров»; 2013.
Kalinin V.V., Narkevich E.M. Diagnosticheskie osobennosti somatoformnyh rasstrojstv. Sovremennye problemy biologicheskoi psikhiiatrii i narkologii: Tret'ya Vserossiiskaya konferentsiya s mezhdunarodnym uchastiem. Tomsk: Tipografiya «Ivan Fedorov»; 2013. (In Russ.).
19. Калинин В.В., Наркевич Е.М. Особенности соматоформных расстройств в общей медицинской сети. Человек и лекарство: Сборник материалов конгресса. М.: РИЦ «Человек и лекарство»; 2013.
Kalinin V.V., Narkevich E.M. Osobennosti somatoformnyh rasstrojstv v obshchej medicinskoj seti. Chelovek i lekarstvo: Sbornik materialov kongressa. Moscow: RITs «Chelovek i lekarstvo»; 2013. (In Russ.).
20. Костин А.К., Рудницкий В.А., Сазонова О.В., Никитина В.Б., Епанчинцева Е.М., Иванова А.А., Гарганеева Н.П., Цыбульская Е.В., Перчаткина О.Э., Белокрылова М.Ф. Клинические и социально-психологические факторы, определяющие приверженность к терапии пациентов с соматоформными расстройствами. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2020;2(107):13-25.
Kostin AK, Rudnitsky VA, Sazonova OV, Nikitina VB, Epanchintseva EM, Ivanova AA, Garganeeva NP, Tsybul'skaya EV, Perchatkina OE, Belokrylova MF. Clinical and socio-psychological factors determining adherence to treatment of patients with somatoform disorders. Sibirskii vestnik psikhiiatrii i narkologii. 2020;2(107):13-25. (In Russ.). [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2020-2\(107\)-14-25](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2020-2(107)-14-25)
21. Коцюбинская Ю.В., Сафонова Н.Ю., Михайлов В.А. Особенности эмоционально — когнитивной сферы больных с соматоформными расстройствами на примере хронической болевой дисфункции. Психиатрия, психотерапия и клиническая психология. 2021;12(2):238-248.
Kotsiubinskaya YuV, Safonova NYu, Mikhailov VA. Features of the emotional-cognitive sphere of patients with somatoform disorders on the example of chronic pain dysfunction. Psikhiiatriya, psikhoterapiya i klinicheskaya psikhologiya. 2021;12(2):238-248. (In Russ.). <https://doi.org/10.34883/PI.2021.12.2.005>
22. Коцюбинский А.П., Шейнина Н.С., Пенчул Н.А. Предвестники психического заболевания. Сообщение 2. Психосоматический диатез. Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2013;3:11-16.
Kotsiubinskiy AP, Sheinina NS, Penchul NA. The precursors of mental disease Post 2. Psychosomatic diathesis. Obozrenie psikhiiatrii i meditsinskoi psikhologii im. V.M. Bekhtereva. 2013;3:11-16. (In Russ.).
23. Крылов В.И., Коркина В.А. Поведение избегания (психологические механизмы и психопатологические особенности). Часть 2. Стрессовые и соматоформные расстройства. Психиатрия и психофармакотерапия. 2016;18(4):4-7.
Krylov VI, Korkina VA. Avoidance behavior (psychological mechanisms and psychopathological features). Part 2. Stress and somatoform disorders. Psikhiiatriya i psikhofarmakoterapiya. 2016;18(4):4-7. (In Russ.).
24. Кухтевич И.И. Соматоформные расстройства в клинической практике. Пенза: Приволжский дом знаний; 2017.
Kukhtevich II. Somatoformnye rasstrojstva v klinicheskoy praktike. Penza: Privolzhskii dom znaniy; 2017. (In Russ.).
25. Лаврова М.А., Перцель М.Г., Вохмина Л.В. Особенности совладающего поведения и личност-

- ные характеристики женщин с соматоформными расстройствами. Будущее клинической психологии-2020: Материалы XIV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Пермь: Пермский государственный национальный исследовательский университет; 2020. Lavrova M.A., Pertsel M.G., Vokhmina L.V. Oso-bennosti sovladayushchego povedeniya i lichnostnye harakteristiki zhenshchin s somatoformnymi rasstrojstvami. Budushchee klinicheskoi psikhologii-2020: Materialy XIV Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem. Perm': Permskii gosudarstvennyi natsional'nyi issledovatel'skii universitet; 2020. (In Russ.).
26. Навасардян Е.В., Артемьева М.С., Сулейманов Р.А. Стресс и соматоформные расстройства. Агаджанянские чтения: материалы Всероссийской научно-практической конференции. М.: РУДН; 2016. Navasardyan E.V., Artemieva M.S., Suleimanov R.A. Stress i somatoformnye rasstrojstva. Agadzhanjanskije chteniya: materialy Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii. M.: RUDN; 2016. (In Russ.).
 27. Навасардян Е.В., Артемьева М.С., Лазукова А.Г. Динамическая оценка психологического состояния пациентов, страдающих соматоформными расстройствами. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2017;21(1):70-75. Navasardyan EV, Artemieva MS, Lazukova AG. Dynamics of psychological state of patients with somatoform disorders. Vestnik Rossiiskogo universiteta druzhby narodov. Seriya: Meditsina. 2017;21(1):70-75. (In Russ.). <https://doi.org/10.22363/2313-0245-2017-21-1-70-75>
 28. Прибытков А.А. Когнитивно-поведенческая терапия соматоформных расстройств (описание серии случаев). Архив внутренней медицины (специальный выпуск). 2016;6(1):126-127. Pribytkov AA. Cognitive-behavioral therapy of somatoform disorders (a case series). Arkhiv vnutrennei meditsiny (spetsial'nyi vypusk). 2016;6(1):126-127. (In Russ.).
 29. Прибытков А.А., Юркова И.О., Баженова Ю.Б. Структура личности и механизмы психологической защиты при соматоформных расстройствах. Социальная и клиническая психиатрия. 2016;26(2):31-35. Pribytkov AA, Yurkova IO, Bazhenova YuB. Personality structure and mechanisms of psychological defence in somatoform disorders. Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiatriya. 2016;26(2): 31-35. (In Russ.).
 30. Прибытков А.А., Еричев А.Н. Соматоформные расстройства. Часть первая: интегративная модель патологии. Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2017;1:3-10. Pribytkov AA, Erichev AN. Somatoform disorders. The first part: integrative model of pathology. Obozrenie psikhiatrii i meditsinskoi psikhologii im. V.M.Bekhtereva. 2017;1:3-10. (In Russ.).
 31. Синеуцкая Е.О., Володин Б.Ю. Алекситимия у пациентов с соматоформными расстройствами, работников атомной промышленности. Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2019;8:37-41. Sineutskaya EO, Volodin BYu. Alexithymia for patients with somatoform mental disorders working in nuclear industry. Vestnik nevrologii, psikhiatrii i neirokhirurgii. 2019;8:37-41. (In Russ.).
 32. Смуглевич А.Б. Введение в психосоматику. Классификация психосоматических расстройств. В кн.: Лекции по психосоматике. Под ред. академика РАН А.Б. Смугевича. М.: ООО «Издательство “Медицинское информационное агентство”»; 2014. Smulevich A.B. Vvedenie v psihosomatiku. Klassifikaciya psihosomaticheskikh rasstrojstv. V kn.: Lektsii po psikhosomatike. Pod red. akademika RAN A.B. Smulevicha. M.: ООО «Izdatel'stvo “Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo”»; 2014. (In Russ.).
 33. Собенников В.С. Соматизация и соматоформные расстройства. Иркутск; 2014. Sobennikov V.S. Somatizaciya i somatoformnye rasstrojstva. Irkutsk; 2014. (In Russ.).
 34. Тимуца Д.Р., Менделевич В.Д. Сравнительные особенности coping-механизмов у пациентов с невротическими и соматоформными расстройствами. Неврологический вестник. 2020;52(4):26-32. Timutsa DR, Mendeleovich VD. Comparative features of coping mechanisms in patients with neurotic and somatoform disorders. Nevrologicheskii vestnik. 2020;52(4):26-32. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/nb48960>
 35. Филимонов А.П. Отношение к болезни пациентов с соматоформными расстройствами, наблюдающихся в психиатрических и общесоматических медицинских учреждениях. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2011;5:28-31. Filimonov AP. The attitude toward disease of patients with somatoform disorders who are treated in mental and somatic institutions. Sibirskii vestnik psikhiatrii i narkologii. 2011;5:28-31. (In Russ.).
 36. Цыганков Б.Д., Куличенко А.Д. Эффективность когнитивно-поведенческой психотерапии в лечении соматоформных расстройств: обзор зарубежных метаанализов и клинических исследований. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2015;1:81-88. Tzigankov BD, Kulichenko AD. Effectiveness of cognitive-behavioral therapy for treating somatoform disorders: a review of foreign metaanalyses and clinical studies. Kremlevskaya meditsina. Klinicheskii vestnik. 2015;1:81-88. (In Russ.).
 37. Цыганков Б.Д., Куличенко А.Д. Психопатологическая структура тревоги у пациентов с различными вариантами соматоформных расстройств. Актуальные проблемы психиатрии и психотерапии: материалы научно-практи-

- ческой конференции с международным участием. Тула: Тульский государственный университет; 2016.
- Tzigankov B.D., Kulichenko A.D. Psihopatologicheskaya struktura trevogi u pacientov s razlichnymi variantami somatoformnykh rasstrojstv. Aktual'nye problemy psikiatrii i psikhoterapii: materialy nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem. Tula: Tul'skii gosudarstvennyi universitet; 2016. (In Russ.).
38. Чиждова А.И. Особенности личности больных с соматоформными расстройствами. Вестник психиатрии и психологии Чувашии. 2012;8:123-129.
Chizhova AI. Personality features in patients with somatoform disorders. Vestnik psikiatrii i psikhologii Chuvashii. 2012;8:123-129. (In Russ.).
39. Чутко Л.С. Соматоформные расстройства. Медицинский совет. 2011;1-2:84-90.
Chutko LS. Somatoform disorders. Meditsinskii sovet. 2011;1-2:84-90. (In Russ.).
40. Чутко Л.С., Сурушкина С.Ю., Яковенко Е.А., Анисимова Т.И., Карповская Е.Б., Василенко В.В., Дидур М.Д., Волов М.Б. Нарушения когнитивного контроля у пациентов с соматоформными расстройствами и их лечение. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019;119(4):32-37.
Chutko LS, Surushkina SY, Yakovenko EA, Anisimova TI, Karpovskaya EB, Vasilenko VV, Didur MD, Volov MB. Impairments of cognitive control in patients with somatoform disorders and their treatment. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2019;119(4):32-37. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro.201911904132>
41. Шевеленкова Т.Д., Деришева Н.В. Соматоформные расстройства: смысл симптомов. Обучение и развитие: современная теория и практика: Материалы XVI Международных чтений памяти Л.С. Выгодского. Под ред. В.Т. Кудрявцева: В 2 ч. Ч. 1. М.: Левъ; 2015.
Shevelenkova T.D., Derisheva N.V. Somatoformnye rasstrojstva: smysl simptomov. Obuchenie i razvitie: sovremennaya teoriya i praktika: Materialy XVI Mezhdunarodnykh chtenii pamyati L.S. Vygodskogo. Pod red. V.T. Kudryavtseva: V 2 ch. Ch. 1. M.: Levъ; 2015. (In Russ.).
42. Щербаносова Т.А., Литвинов А.В., Трофимчук Л.Г. Психосоматические и соматоформные расстройства. Здравоохранение Дальнего Востока. 2018;3(77):69-71.
Shcherbanosova TA, Litvinov AV, Trofimchuk LG. Psychosomatic and somatoform disorders. Zdravookhranenie Dal'nego Vostoka. 2018;3(77):69-71. (In Russ.).
43. Bailer J, Witthöft M, Erkić M, Mier D. Emotion dysregulation in hypochondriasis and depression. Clin Psychol Psychother. 2017; 24(6): 1254-1262. Doi: 10.1002/cpp.2089
44. Barbaty A, Geraci A, Niro F, Pezzi L, Sarchiapone M. Do Migration and Acculturation Impact Socialization? A Scoping Review. Int J Environ Res Public Health. 2022;19(23):16011. <https://doi.org/10.3390/ijerph192316011>
45. Beck T, Breuss M, Kummig M, Schüßler G. The first step is the hardest—emotion recognition in patients with somatoform disorders. Z Psychosom Med Psychother. 2013;59(4):385-390. <https://doi.org/10.13109/zptm.2013.59.4.385>
46. Berking M, Wupperman P. Emotion regulation and mental health: recent findings, current challenges, and future directions. Curr Opin Psychiatry. 2012;25(2):128-134. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e3283503669>
47. Çakmak S, Özbek HT, Işık AG, Taşdemir A, Pektaş S, Ünlügenç H, Tamam L, Demirkol ME. The relationship between somatic sense perception levels and comorbid psychiatric diseases in chronic pain patients. Agri.2019;31(4):183-194. <https://doi.org/10.14744/agri.2019.68725>
48. Ciaramella A. The Influence of Trauma on Autobiographical Memory in the Assessment of Somatoform Disorders According to DSM IV Criteria. Psychiatr Q. 2018;89(4):991-1005. <https://doi.org/10.1007/s11126-018-9597-0>
49. Ciaramella A, Silvestri S, Pozzolini V, Federici M, Carli G. A retrospective observational study comparing somatosensory amplification in fibromyalgia, chronic pain, psychiatric disorders and healthy subjects. Scand J Pain. 2020;21(2):317-329. <https://doi.org/10.1515/sjpain-2020-0103>
50. Darves-Bornoz JM. Personality and somatic disorders. Encephale. 2018;44(5):471-475. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2018.02.002>
51. Del Río-Casanova L, González A, Páramo M, Van Dijke A, Brenlla J. Emotion regulation strategies in trauma-related disorders: pathways linking neurobiology and clinical manifestations. Rev Neurosci. 2016;27(4): 385-395. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2015-0045>
52. Dewsaran-van der Ven C, van Broeckhuysen-Kloth S, Thorsell S, Scholten R, De Gucht V, Geenen R. Self-compassion in somatoform disorder. Psychiatry Res. 2018;262:34-39. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.12.013>
53. Di Tella M, Castelli L. Alexithymia in chronic pain disorders. Curr Rheumatol Rep. 2016;18(7):41. <https://doi.org/10.1007/s11926-016-0592-x>
54. Feussner O, Rehnisch C, Rabkow N, Watzke S. Somatization symptoms-prevalence and risk, stress and resilience factors among medical and dental students at a mid-sized German university. Peer J. 2022;10:e13803. <https://doi.org/10.7717/peerj.13803>
55. Goodoory VC, Houghton LA, Black CJ, Ford AC. Characteristics of, and natural history among, individuals with Rome IV functional bowel disorders. Neurogastroenterol Motil. 2022;34(5):e14268. <https://doi.org/10.1111/nmo.14268>
56. Granot M, Yovell Y, Somer E, Beny A, Sadger R, Uliel-Mirkin R, Zisman-Ilani Y. Trauma, attach-

- ment style, and somatization: a study of women with dyspareunia and women survivors of sexual abuse. *BMC Womens Health*. 2018;18(1):29. <https://doi.org/10.1186/s12905-018-0523-2>
57. Haller H, Cramer H, Lauche R, Dobos G. Somatoform disorders and medically unexplained symptoms in primary care. *Dtsch Arztebl Int*. 2015;112(16):279-287. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2015.0279>
58. Henker J, Keller A, Reiss N, Siepmann M, Croy I, Weidner K. Early maladaptive schemas in patients with somatoform disorders and somatization. *Clin Psychol Psychother*. 2019;26(4):418-429. <https://doi.org/10.1002/cpp.2363>
59. Hetterich L, Zipfel S, Stengel A. Gastrointestinal somatoform disorders. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2019;87(9):512-525. <https://doi.org/10.1055/a-0996-0384>
60. Husain M, Chalder T. Medically unexplained symptoms: assessment and management. *Clin Med (Lond)*. 2021;21(1):13-18. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2020-0947>
61. Iloson C, Möller A, Sundfeldt K, Bernhardsson S. Symptoms within somatization after sexual abuse among women: A scoping review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2021;100(4):758-767. <https://doi.org/10.1111/aogs.14084>
62. Kano M, Endo Y, Fukudo S. Association Between Alexithymia and Functional Gastrointestinal Disorders. *Front Psychol*. 2018;9:599. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.00599>
63. Kaplan MJ. A psychodynamic perspective on treatment of patients with conversion and other somatoform disorders. *Psychodyn Psychiatry*. 2014;42(4):593-615. <https://doi.org/10.1521/pdps.2014.42.4.593>
64. Kealy D, Rice SM, Ogrodniczuk JS, Cox DW. Investigating the Link Between Pathological Narcissism and Somatization. *J Nerv Ment Dis*. 2018;206(12):964-967. <https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000000903>
65. Kim SM, Hong JS, Min KJ, Han DH. Brain functional connectivity in patients with somatic symptom disorder. *Psychosom Med*. 2019;81(3):313-318. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000681>
66. Koelen JA, Eurelings-Bontekoe EH, Stuke F, Luyten P. Insecure attachment strategies are associated with cognitive alexithymia in patients with severe somatoform disorder. *Int J Psychiatry Med*. 2015;49(4):264-278. <https://doi.org/10.1177/0091217415589303>
67. Koelen JA, Eurelings-Bontekoe LH, Kempke S. Cognitive alexithymia mediates the association between avoidant attachment and interpersonal problems in patients with somatoform disorder. *J Psychol*. 2016;150(6):725-742. <https://doi.org/10.1080/00223980.2016.1175997>
68. Lamahewa K, Buszewicz M, Walters K, Marston L, Nazareth I. Persistent unexplained physical symptoms: a prospective longitudinal cohort study in UK primary care. *Br J Gen Pract*. 2019;69(681):e246-e253. <https://doi.org/10.3399/bjgp19X701249>
69. Lankes F, Schiekofer S, Eichhammer P, Busch V. The effect of alexithymia and depressive feelings on pain perception in somatoform pain disorder. *J Psychosom Res*. 2020;133:110101. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2020.110101>
70. Macina C, Bendel R, Walter M, Wrege JS. Somatization and Somatic Symptom Disorder and its overlap with dimensionally measured personality pathology: A systematic review. *J Psychosom Res*. 2021;151:110646. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2021.110646>
71. Mewes R. Recent developments on psychological factors in medically unexplained symptoms and somatoform disorders. *Front Public Health*. 2022;10:1033203. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.1033203>
72. Misery L, Dutray S, Chastaing M, Schollhammer M, Consoli SG, Consoli SM. Psychogenic itch. *Transl Psychiatry*. 2018;8(1):52. <https://doi.org/10.1038/s41398-018-0097-7>
73. Öztürk A, Kiliç A, Deveci E, Kirpınar İ. Investigation of facial emotion recognition, alexithymia, and levels of anxiety and depression in patients with somatic symptoms and related disorders. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016;12:1047-1053. <https://doi.org/10.2147/NDT.S106989>
74. Peng W, Meng J, Lou Y, Li X, Lei Y, Yan D. Reduced empathic pain processing in patients with somatoform pain disorder: Evidence from behavioral and neurophysiological measures. *Int J Psychophysiol*. 2019;139:40-47. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2019.03.004>
75. Perepelkina O, Romanov D, Arina G, Volel B, Nikolaeva V. Multisensory mechanisms of body perception in somatoform disorders. *J Psychosom Res*. 2019;127:109837. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2019.109837>
76. Perez DL, Barsky AJ, Vago DR, Baslet G, Silbersweig DA. A neural circuit framework for somatosensory amplification in somatoform disorders. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2015;27(1):40-50. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.13070170>
77. Pfeifer AC, Ehrenthal JC, Neubauer E, Gerigk C, Schiltenswolf M. Impact of attachment behavior on chronic and somatoform pain. *Schmerz*. 2016;30(5):444-456. <https://doi.org/10.1007/s00482-016-0156-z>
78. Piontek K, Wiesmann U, Apfelbacher C, Völzke H, Grabe HJ. The association of childhood maltreatment, somatization and health-related quality of life in adult age: Results from a population-based cohort study. *Child Abuse Negl*. 2021;120:105226. <https://doi.org/10.1016/j.chiabu.2021.105226>
79. Prior KN, Bond MJ. Somatic symptom disorders and illness behaviour: current perspectives. *Int Rev Psychiatry*. 2013;25(1):5-18. <https://doi.org/10.3109/09540261.2012.732043>

80. Rezaei F, Hemmati A, Rahmani K, Komasi S. A systematic review of personality temperament models related to somatoform disorder with main focus on meta-analysis of Cloninger's theory components. *Indian J Psychiatry*. 2020;62(5):462-469. https://doi.org/10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry_345_20
81. Romeo A, Tesio V, Ghiggia A, Di Tella M, Geminiani GC, Farina B, Castelli L. Traumatic experiences and somatoform dissociation in women with fibromyalgia. *Psychol Trauma*. 2022;14(1):116-123. <https://doi.org/10.1037/tra0000907>
82. Rossetti MG, Delvecchio G, Calati R, Perlini C, Bellani M, Brambilla P. Structural neuroimaging of somatoform disorders: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2021;122:66-78. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.12.017>
83. Schaefer M, Egloff B, Witthöft M. Is interoceptive awareness really altered in somatoform disorders? Testing competing theories with two paradigms of heartbeat perception. *J Abnorm Psychol*. 2012;121(3):719-724. <https://doi.org/10.1037/a0028509>
84. Schaefer M, Egloff B, Gerlach AL, Witthöft M. Improving heartbeat perception in patients with medically unexplained symptoms reduces symptom distress. *Biol Psychol*. 2014;101:69-76. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2014.05.012>
85. Shidhaye R, Mendenhall E, Sumathipala K, Sumathipala A, Patel V. Association of somatoform disorders with anxiety and depression in women in low and middle income countries: a systematic review. *Int Rev Psychiatry*. 2013;25(1):65-76. <https://doi.org/10.3109/09540261.2012.748651>
86. Sójka A, Stelcer B, Roy M, Mojs E, Pryliński M. Is there a relationship between psychological factors and TMD? *Brain Behav*. 2019;9(9):e01360. <https://doi.org/10.1002/brb3.1360>
87. Thamby A, Desai G, Mehta UM, Chaturvedi SK. Deficits in Theory of Mind and Emotional Awareness in Somatoform Disorders. *Indian J Psychol Med*. 2019;41(4):368-374. https://doi.org/10.4103/IJPSYM.IJPSYM_382_18
88. Trebin E. Psychosocial and Somatoform Disorders. *Dtsch Arztebl Int*. 2020;116(8):134. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2020.0134a>
89. Ventura L, Cano-Vindel A, Muñoz-Navarro R, Barrio-Martínez S, Medrano LA, Moriana JA, Ruíz-Rodríguez P, Carpallo-González M, González-Blanch C. The role of cognitive factors in differentiating individuals with somatoform disorders with and without depression. *J Psychosom Res*. 2021;148:110573. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2021.110573>
90. Vesterling C, Koglin U. The relationship between attachment and somatoform symptoms in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *J Psychosom Res*. 2020;130:109932. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2020.109932>
91. Zdankiewicz-Ścigala E, Ścigala D, Sikora J, Kwaterniak W, Longobardi C. Relationship between interoceptive sensibility and somatoform disorders in adults with autism spectrum traits. The mediating role of alexithymia and emotional dysregulation. *PLoS One*. 2021;16(8):e0255460. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255460>

Сведения об авторах

Васильев Валерий Витальевич — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры психиатрии, наркологии и медицинской психологии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, 426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281. E-mail: valeriy.vasilyev70@yandex.ru

Мухаметова Алсу Илдаровна — аспирант кафедры психиатрии, наркологии и медицинской психологии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: flower-alsy@mail.ru

Поступила 17.12.2022

Received 17.12.2022

Принята в печать 04.04.2023

Accepted 04.04.2023

Дата публикации 29.03.2024

Date of publication 29.03.2024

Обозрение психиатрии и медицинской психологии
им. В.М. Бехтерева, 2024, Т. 58, № 1, с. 47-55,
<http://doi.org/10.31363/2313-7053-2024-794>

V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology,
2024, T. 58, no 1, pp. 47-55,
<http://doi.org/10.31363/2313-7053-2024-794>

Роль гематологических коэффициентов системного воспаления в диагностике и оценке риска аффективных расстройств

Горбунова А.П., Рукавишников Г.В., Касьянов Е.Д., Мазо Г.Э.

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

Обзорная статья

Резюме. В обзорной статье освещена проблема использования в клинической практике гематологических коэффициентов системного воспаления, а также приводятся результаты исследований, посвященных их применению в диагностике и оценке терапевтического ответа при лечении аффективных расстройств. Известен вклад каждого отдельного звена иммунной системы в патогенез воспалительной реакции, однако в настоящее время наибольший интерес представляют нейтрофильно-лимфоцитарное (NLR), моноцитарно-лимфоцитарное (MLR) и тромбоцитарно-лимфоцитарное (PLR) соотношения, а также индексы системного иммунного воспаления (SII, количество тромбоцитов х количество нейтрофилов / лимфоцитов) и системной воспалительной реакции (SIRI, количество нейтрофилов х количество моноцитов / лимфоцитов), доступные расчету на основании рутинного клинического анализа крови. Проведенный анализ литературы демонстрирует значимость данных соотношений, однако подчеркивает необходимость их дальнейшего исследования. Более детальное изучение указанных показателей позволит достичь их прогностической ценности и более объективной оценки их валидности и специфичности для диагностики, прогнозирования риска и вариантов течения аффективных расстройств.

Ключевые слова: нейровоспаление, гематологический коэффициент, клеточное соотношение, биполярное аффективное расстройство, депрессия

Информация об авторах

Горбунова Александра Петровна — e-mail: gorbunovasashaa@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0005-0351-7157>

Рукавишников Григорий Викторович* — e-mail: grigory_v_r@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5282-2036>

Касьянов Евгений Дмитриевич — e-mail: ohkasyan@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4658-2195>

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

Как цитировать: Горбунова А.П., Рукавишников Г.В., Касьянов Е.Д., Мазо Г.Э. Роль гематологических коэффициентов системного воспаления в диагностике и оценке риска аффективных расстройств. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2024; 58:1:47-55. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2024-1-794>.

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

Исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России 2024-2026 гг. (XSOZ 2024 0012)

The role of hematological coefficients of systemic inflammation in the diagnosis and risk assessment of affective disorders

Aleksandra P. Gorbunova, Grigory V. Rukavishnikov, Evgeny D. Kasyanov, Galina E. Mazo
V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia

Review article

Summary. The review article highlights the problem of using hematological coefficients of systemic inflammation in clinical practice, as well as the results of studies aimed at its use in the diagnosis and

Автор, ответственный за переписку: Рукавишников Григорий Викторович — e-mail: grigory_v_r@mail.ru

Corresponding author: Grigory Rukavishnikov — e-mail: grigory_v_r@mail.ru

© Горбунова А.П., Рукавишников Г.В., Касьянов Е.Д., Мазо Г.Э.



evaluation of therapeutic response in the treatment of mood disorders. The contribution of each individual link of the immune system to the pathogenesis of an inflammatory reaction is known, but currently of most interest are neutrophil-lymphocytic (NLR), monocyte-lymphocytic (MLR) and platelet-lymphocytic (PLR) ratios, as well as indices of systemic immune-inflammation (SII, platelet count x number of neutrophils / lymphocytes) and system inflammation response (SIRI, number of neutrophils x number of monocytes / lymphocytes). All coefficients are available for calculation based on a routine complete blood count. The analysis of the literature demonstrates the significance of these ratios, but emphasizes the need for further research. A more detailed study of these ratios will allow achieving their prognostic value and a more objective assessment of their validity and specificity for the diagnosis, prediction of risks and variants of the affective disorders course.

Key words: neuroinflammation, hematological coefficient, cell ratio, bipolar affective disorder, depression

Information about the authors

Aleksandra P. Gorbunova — e-mail: gorbunovasashaa@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0005-0351-7157>

Grigory V. Rukavishnikov* — e-mail: grigory_v_r@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5282-2036>

Evgeny D. Kasyanov — e-mail: ohkasyan@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4658-2195>

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

To cite this article: Gorbunova AP, Rukavishnikov GV, Kasyanov ED, Mazo GE. The role of hematological coefficients of systemic inflammation in the diagnosis and risk assessment of affective disorders. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2024; 58:1:47-55. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2024-1-794>. (In Russ.)

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

The research is supported by State assignment of Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology of Russian Ministry of Health 2024-2026 (XSOZ 2024 0012)

Воспаление как типовой патологический процесс лежит в основе большинства соматических заболеваний. Однако ввиду ряда физиологических особенностей центральной нервной системы (наличие гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), изолированная секреция нейронами провоспалительных цитокинов и проч.) длительное время считалось, что иммунные процессы в структурах головного мозга протекают автономно, существуя в отрыве от привычных механизмов развития воспалительных реакций [14, 15]. В связи с этим оценка роли воспаления в развитии психических расстройств долгое время была ограничена, но за последние годы значительно возросло количество работ, доказывающих вклад нейровоспаления в патогенез многих психиатрических нозологий, в том числе и аффективного ряда [20].

В частности, проводилось изучение роли нарушения иммунитета в развитии депрессивной симптоматики у соматических больных, включая пациентов с инфекционными заболеваниями [9]. Было доказано, что наличие воспаления сопряжено с повышенным риском возникновения симптомов психических расстройств даже в отсутствие их в предшествующем анамнезе [9]. Также нейровоспалительная гипотеза депрессивно-подобного и тревожного поведения подтверждена в опытах с лабораторными животными [9]. Описаны различные маркеры и субстраты воспалительных реакций в центральной нервной системе (ЦНС) при биполярном аффективном расстройстве (БАР), включающие в частности нейромедиаторные системы, цитокины, а также структурные изменения вещества головного мозга [5].

В то же время трудность исследования роли воспаления в этиопатогенезе психических рас-

стройств заключается в крайнем многообразии этого патологического процесса. Так он может возникать в результате метаболических нарушений, провоцироваться патогенами или продуктами повреждения тканей (вклад каждого из вариантов является предметом отдельного обсуждения). По сей день идет поиск качественных биомаркеров, способных идентифицировать причины активации иммунной системы в данных случаях и предсказать риск и особенности течения сопутствующих психических нарушений. Изучение биологических особенностей системного воспаления при психических расстройствах может позволить выявить валидные и доступные маркеры частных вариантов расстройств настроения, а также установить лабораторные показатели для их дифференциации [4]. Но, несмотря на растущее число работ, различные периферические маркеры воспаления пока так и не смогли показать достаточной чувствительности и специфичности, чтоб их можно было полноценно использовать в клинической практике [4]. Оценка многих из данных показателей (панелей провоспалительных цитокинов, клеточных линий иммунных клеток и др.) также является достаточно трудоемкой и дорогостоящей, чтоб использоваться систематически.

В связи с этим в последние годы пристальный интерес в области изучения системного воспаления вызывают такие показатели как нейтрофильно-лимфоцитарное (NLR), моноцитарно-лимфоцитарное (MLR) и тромбоцитарно-лимфоцитарное (PLR) соотношения, а также индексы системного иммунного воспаления (SII, количество тромбоцитов x количество нейтрофилов / лимфоцитов) и системной воспалительной реакции (SIRI, количество нейтрофилов x количество

моноцитов / лимфоцитов). Впервые внимание на указанные соотношения было обращено в начале двухтысячных годов, когда в хирургической практике была отмечена взаимосвязь между отношением относительного количества нейтрофилов к относительному количеству лимфоцитов (которое было названо фактором стресса нейтрофилов/лимфоцитов, NLSF) [41]. Вышеуказанные показатели рассматриваются как легкодоступные и экономически выгодные маркеры оценки иммунных нарушений. Они могут быть рутинно рассчитаны на основе общего анализа крови, не требуя дополнительных финансовых затрат.

NLR, MLR и PLR, являясь расчетными величинами, могут выходить за рамки нормы даже когда абсолютное количество клеток каждого типа находится в пределах допустимых значений (относительные нейтрофилия, тромбоцитоз, моноцитоз и лимфоцитопения). Прогностическая значимость индекса системного иммунного воспаления (systemic immune-inflammation index, SII) и индекса системной воспалительной реакции (system inflammation response index, SIRI) доказана при различных соматических заболеваниях [8], однако в контексте психических расстройств освещена недостаточно широко. Имеются данные о взаимосвязи между SII и депрессией у мужчин, больных сахарным диабетом [37], постинсультной депрессией [19], а также между SII и депрессивным расстройством [42]. Индекс SIRI же изучен еще менее широко — упоминание использования данного соотношения встречается лишь в рамках сравнения больных шизофренией и БАР [39].

В связи с вышеуказанным целью данного обзора является систематизация данных о роли гематологических коэффициентов системного воспаления в этиопатогенезе аффективных расстройств, а также перспективах их использования в психиатрической клинической практике.

Клеточные маркеры воспаления — общие сведения

Нейтрофилы — клетки врожденного иммунитета, неспецифичны и первыми реагируют на вторжение чужеродного агента и воспаление тканей [40]. Данный тип клеток выполняет фагоцитарную функцию и функцию апоптоза, а регулируя их выработку и взаимодействие подтипов происходит путем высвобождения цитокинов и других воспалительных молекул. Лимфоциты же, напротив, являются важной частью приобретенного иммунитета, образуя ядро адаптивной иммунной системы [4].

Снижение относительного числа лимфоцитов происходит за счет маргинации и их перераспределения в ретикулэндотелиальной системе, печени и лимфатической системе, а также их ускоренного апоптоза [2, 18]. Ответственной за это считается высокая концентрация в сыворотке катехоламинов, пролактина и кортизола, высвобождаемых в кровоток при стрессе.

В свою очередь, нейтрофилия при воспалении обусловлена опосредованной цитокинами экспрессией лигандов для молекул клеточной адгезии нейтрофилов эндотелиальными клетками, их демаргинацией, антиапоптотической передачей сигналов и усиленной пролиферацией костного мозга эндогенными факторами роста (G-CSF), а также аутоактивацией путем выработки цитокинов, хемокинов, лейкотриенов и простагландинов [40]. Повышенное количество нейтрофилов отражает интенсивность воспалительной реакции, а пониженное количество лимфоцитов свидетельствует о нарушениях в функциях иммунной системы [43].

Тромбоциты, являясь одними из основных компонентов процесса свертывания крови, также играют важную роль в процессе нейровоспаления. Они содержат различные провоспалительные молекулы: металлопротеиназы, нарушающие гематоэнцефалический барьер и способствующие образованию комплексов тромбоцит-нейтрофил, хемокины, цитокины и другие молекулы, модулирующие иммунную и воспалительную реакцию [17]. Клетки также регулируют проницаемость эндотелия и миграцию нейтрофилов и макрофагов в зону повреждения. Помимо этого, тромбоциты содержат значительное количество серотонина (более 99% в организме [33], поглощение, хранение и метаболизм которого постоянно изменяются [44]. Серотонин же, в свою очередь, способен стимулировать лимфоциты, нейтрофилы, моноциты, тем самым влияя на высвобождение цитокинов [16].

Вклад моноцитов в развитие патологий центральной нервной системы изучен меньше всего, однако последние данные показывают, что циркулирующие макрофаги и дендритные клетки, образующиеся из моноцитов, могут мигрировать в ЦНС при хронических нейровоспалительных состояниях. Данные нескольких исследований связывают активацию моноцитов с патофизиологией различных психических расстройств, включая рекуррентное депрессивное расстройство (РДР) и БАР [34]. Также существуют работы, свидетельствующие об изменениях функционального состояния моноцитов при депрессивном расстройстве [32]. Таким образом, принимая во внимание возможные изменения в каждом из клеточных параметров, используемых для подсчета различных коэффициентов системного воспаления, можно предположить наличие их валидности и при аффективных расстройствах.

Индексы системного воспаления в клинике расстройств настроения

Результаты метаанализа (всего включено 11 исследований) по оценке роли NLR и PLR при расстройствах настроения, в сравнении со здоровым контролем, показали, что NLR больных депрессивным расстройством превышал таковой для контрольной группы, а NLR пациентов с депрессией в структуре БАР был выше NLR контрольной группы, однако для пациентов в эу-

тимии разница не была статистически значимой [29]. Значимо выше чем у контроля для пациентов с депрессией в структуре БАП был и показатель PLR. В то же время авторы метаанализа обращают внимание на то, что хотя отдельные работы по использованию ГКСВ (гематологических коэффициентов системного воспаления) при расстройствах настроения проводились — количество их не велико, а полученные данные нуждаются в дополнительной систематизации.

Оценки ГКСВ в контексте различной тяжести аффективных расстройств продемонстрировали достаточно противоречивые результаты. Так первое исследование NLR при РДР показало, что NLR, количество нейтрофилов, процентное содержание лимфоцитов и лейкоцитов в исследуемой группе (41 пациент с диагнозом РДР) значительно отличались от группы контроля (47 человек) [11]. В то же время не было выявлено значимых корреляций между тяжестью депрессии по шкале Бека и NLR в группе пациентов. Попытка сравнить показатели PLR и NLR у 160 пациентов (100 стационарных, 60 амбулаторных) с различной степенью тяжести депрессии (легкой, умеренной, тяжелой) по шкале Гамильтона (HAM-D) показала значимое повышение только PLR для пациентов с тяжелыми психотическими формами депрессии в сравнении с остальными группами тяжести [25]. В то же время турецкое исследование связи NLR и тяжести депрессии с оценкой по шкале Гамильтона среди 256 пациентов с депрессией выявило, что более высокие баллы HAM-D были связаны с более высокими значениями NLR [3]. При этом NLR в группах пациентов с тяжелой и очень тяжелой депрессией по HAM-D превышали таковые для легкой и депрессии средней степени тяжести. Более того, NLR, по данным исследования, являлся независимым предиктором тяжелой или очень тяжелой депрессии.

Помимо тяжести депрессивной симптоматики важным в контексте системного воспаления представляется учитывать и особенности течения заболевания (количество эпизодов, рекуррентность). Оценка данных факторов проводилась у 465 пациентов старшей возрастной группы (более 60 лет) [1]. В результате было установлено, что NLR у пациентов с первым эпизодом депрессии был выше такового у пациентов с РДР и здорового контроля. Тяжесть депрессии (по кодам тяжести эпизодов по МКБ) была связана с увеличением значения NLR, как во всей группе депрессии, так и в подгруппах с первым эпизодом и РДР. При этом NLR пациентов с тяжелым первым эпизодом депрессии было выше, чем у пациентов с тяжелым эпизодом РДР (но не с эпизодами легкой и средней степеней). Интересно, что в исследовании пациентов подросткового возраста (103 участника, средний возраст — $15,64 \pm 1,28$ года) преимущественно с первым депрессивным эпизодом было отмечено повышение значения NLR, но не PLR в сравнении с контрольной группой [35]. Были отмечены также положительные корреляции между

показателями шкалы тяжести депрессии Children's Depression Scale (CDI) и NLR.

Вариабельные результаты изменений гематологических коэффициентов системного воспаления получены и относительно различных видов аффективных расстройств и их фаз. В первом исследовании, изучавшем гематологические коэффициенты (NLR, MLR, PLR и MHR) у одних и тех же пациентов с БАП во время трех различных фаз заболевания NLR и MHR при маниакальных и депрессивных эпизодах были выше, чем при эутимических состояниях [27]. Ретроспективное исследование среди 341 пациента с БАП (100 человек — в депрессивной фазе, 141 — в маниакальной, 100 — в эутимии) выявило, что MLR пациентов в маниакальной фазе было выше, чем в депрессивной [21]. NLR и MLR являлись при этом предикторами риска развития БАП в целом и в частности его маниакальных фаз. Среди 245 индивидов с БАП (143 — в (гипо-)мании, 151 — в депрессии) NLR, PLR и MLR больных в (гипо-)маниакальной фазе были выше таковых у больных в депрессивной [13]. PLR при этом был достоверно связан с (гипо-)маниакальной фазой заболевания. Схожие результаты в отношении фаз заболевания были получены и на выборке 106 больных с БАП (66 — в маниакальной фазе, 40 — в депрессивной фазе) в другом исследовании [30]. NLR и MLR в группе с маниакальным эпизодом БАП превышали данные индексы в группах с депрессивным эпизодом и униполярной депрессией ($n=36$), но статистически значимых различий в индексах воспаления для уни- и биполярной депрессии обнаружено не было. В исследовании NLR и PLR в выборке пациентов с БАП 1 типа (79 — в маниакальной фазе; 61 — в депрессивной фазе; 59 — в эутимии) NLR был значительно выше во всех группах пациентов по сравнению с контрольной группой [31].

Однако, не было обнаружено различий между всеми группами пациентов и контрольной группой в отношении PLR. Также не было выявлено различий между различными фазами расстройств настроения по показателям NLR и PLR. В другом исследовании (182 пациента) у пациентов с маниакальными эпизодами ($n=65$) были повышены NLR ($p < 0,001$), MLR ($p < 0,01$), PLR ($p < 0,05$) и индекс SII ($p < 0,001$) по сравнению с униполярной депрессией ($n=83$) и увеличены NLR ($p < 0,05$) и индекс SII ($p < 0,05$) по сравнению с биполярной депрессией ($n=34$) [12]. NLR ($p < 0,01$) и индекс SII ($p < 0,05$) были выше при депрессии в структуре БАП, чем при униполярной депрессии. NLR в данном исследовании также являлся независимым предиктором биполярного типа депрессии у пациентов, что представляет крайне важным результатом в контексте возможности его использования при дифференциальной диагностике БАП и РДР. Крупное китайское ретроспективное исследование (16174 записей пациентов с аффективными расстройствами) показало, что коэффициенты воспаления, включая NLR, PLR и MLR, отличались при аффективных расстройствах в сравнении с контролем, а NLR и MLR повышены при РДР и

БАР (особенно при маниакальных эпизодах) [38]. MLR в данном исследовании был фактором риска возникновения РДР, а NLR и MLR — БАР. Единственное ретроспективное исследование SIRI при биполярном расстройстве (1944 пациентов в депрессивной фазе и 4061 в маниакальной) показало, что у пациентов в маниакальной фазе индекс был выше, чем в депрессивной [39]. Индекс SII в этом же исследовании у пациентов в депрессивной фазе значимо не отличалось от SII контроля, а значения SII у пациентов в маниакальной фазе были выше, чем у пациентов в депрессивной.

Другой важной областью применения гематологических коэффициентов системного воспаления является оценка риска самоповреждающего и суицидального поведения при аффективных расстройствах. Так, умеренные корреляции были обнаружены между показателями NLR и данными опросника Suicide Behaviors Questionnaire-Revised (SBQ-R) у 83 пациентов с БАР (36 с попыткой суицида в анамнезе, 47 — без) [22]. При этом было отмечено влияние семейного анамнеза на отношение NLR к суицидальному риску, так NLR являлся значимым положительным предиктором суицидального риска только у пациентов с отягощённым семейным анамнезом по суицидальным попыткам.

Различия в описанных результатах могут быть обусловлены различными факторами. Так, по мнению авторов приведенного выше метаанализа [29], ключевыми ограничениями исследований гематологических коэффициентов системного воспаления являются высокая гетерогенность выборок, вариабельность подходов к оценке аффективной симптоматики и отсутствие учета внешних факторов, включая проводимую терапию. Оценка последней представляется исключительно важной, т.к. известно как о влиянии противовоспалительного эффекта психотропной терапии, так и способности воспаления снижать эффективность терапевтического ответа [36].

Возможности использования гематологических коэффициентов системного воспаления в оценке терапевтического ответа

В уже упомянутом польском исследовании пациентов с депрессией старшей возрастной группы [1] NLR был разным в трех группах больных в зависимости от получаемой терапии (те, кто не принимал лекарств на момент начала исследования ($n = 63$); пациенты, получавшие монотерапию антидепрессантом ($n = 174$); пациенты, получавшие монотерапию антипсихотиком ($n = 86$)). Самые высокие значения коэффициента были отмечены при отсутствии лечения, а наименьшие — в подгруппе получавших антипсихотические препараты. При этом не было выявлено специфического эффекта для антидепрессантов и антипсихотиков по воздействию на более низкие показатели NLR.

Исследование взаимосвязи NLR с эффективностью терапии при психотической депрессии (50 пациентов старше 50 лет) показало, что более

высокие показатели NLR при поступлении были ассоциированы с лучшим клиническим ответом [28]. При этом при стратификации пациентов по полу значимые ассоциации с показателем NLR сохранялись только у женщин, а при стратификации пациентов по полученной терапии — только у получавших следующее лечение: антидепрессанты — трициклические антидепрессанты (ТЦА) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) (но не селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)); антипсихотики — оланзапин / кветиапин (но не рисперидон); у больных, не получавших электросудорожную терапию (ЭСТ). Другое исследование психотической депрессии (87 пациентов с униполярной депрессией с психотическими симптомами (DSM-IV-TR) с оценкой по шкале HDRS ≥ 18) показало, что более высокий уровень NLR до начала лечения был связан с лучшей эффективностью ответа на фармакотерапию, но не с ремиссией или полным исчезновением психотических симптомов [36]. Также не было выявлено значимых ассоциаций между NLR и тяжестью депрессии, продолжительностью текущего эпизода, количеством предыдущих эпизодов и типом применявшейся медикаментозной терапии (венлафаксин, имипрамин или венлафаксин в сочетании с кветиапином).

Отдельным вопросом является потенциальная роль системного воспаления и его показателей при терапевтически резистентных аффективных расстройствах. Анализ данных 343 пациентов с униполярной депрессией (DSM-V) (123 пациента с терапевтически резистентной депрессией (ТРД) на основании как минимум двух неудачных адекватных курсов терапии и 220 — без резистентности) показал, что NLR пациентов с ТРД был ниже, чем в группе без таковой [7]. Авторы полагают, что это может быть связано со снижением пролиферации лимфоцитов и показателей системного воспаления на фоне применения антидепрессантов.

Обсуждение

В данном литературном обзоре оценивалась взаимосвязь между расчетными из общего анализа крови коэффициентами и клиническими особенностями аффективных расстройств, а также динамика их изменений в процессе лечения. Как упоминалось ранее, гематологические воспалительные коэффициенты легко воспроизводимы, удобны и экономически эффективны для использования в клинической практике, однако проведенный нами анализ продемонстрировал проблему возможности их использования в целях диагностики и оценки эффективности лечения аффективных расстройств в связи с вариабельностью полученных результатов исследований.

Причину гетерогенности результатов можно объяснить, во-первых, разнородностью выборок. Если предполагать, что интенсивность нейровоспаления может усиливаться с увеличением длительности заболевания, то необходимо учитывать

как продолжительность патологического состояния у пациента (т.е. разницу между возрастом больного и возрастом дебюта заболевания), так и количество обострений.

Также важным фактором, влияющим на иммунный статус пациента, является медикаментозная терапия. Как известно, даже входящие в одну фармакологическую группу препараты могут оказывать разный противовоспалительный эффект [25], а значит, не всегда корректно объединять пациентов в подгруппы, основываясь лишь на механизме действия принимаемых препаратов. Аналогичным образом необходимо учитывать и терапию, принимаемую до начала исследования, т.к. имеются предположения о том, что любой курс терапии может в той или иной степени повлиять на иммунную систему и возможности ее дальнейшего реагирования в рамках заболевания [7].

Не стоит забывать и о возрасте пациентов, который влияет на особенности иммунного ответа (например, изменения проницаемости ГЭБ при физиологическом старении [6, 10]), а также на выраженность сопутствующей соматической патологии и вероятность развития нейродегенерации (н., наличие изменений в ГЭБ еще до появления клиники болезни Альцгеймера). В связи с этим для объективизации результатов, вероятнее всего, необходима дополнительная стратификация пациентов по возрастным группам.

На процесс течения воспалительной реакции также оказывают влияние ряд внешних факторов и особенностей образа жизни (употребление алкоголя, психоактивные вещества, курение, пищевые привычки и особенности диеты).

Отдельно стоит отметить, что метаболические нарушения, в частности ожирение, сами по себе являются дополнительным базисом для хронического воспалительного процесса [42]. Курение и повышение индекса массы тела упоминаются в критериях исключения в ряде работ, однако во всех исследованиях практически не уделялось внимания этнической принадлежности изучаемых групп, а также были ограничены сведения по образу жизни пациентов.

Немаловажным моментом является и вариант клинической оценки фенотипа и тяжести симптоматики. Различные авторы отдают предпочтение использованию разных шкал для измерения тяжести и течения заболевания (н., определение тяжести депрессивного эпизода по критериям МКБ-10 [1] или шкалам MADRS [22], HDRS [36]). Также некоторые исследователи дополнительно подразделяли пациентов на квартильные подгруппы [1].

Помимо этого, как известно, в течение БАР I наиболее частым клиническим проявлением за-

болевания является депрессивная симптоматика, и лишь менее, чем в 10 процентах — (гипо-) маниакальная или смешанная. Это преобладание депрессии еще более выражено при рассмотрении пациентов с БАР II типа [23, 24]. В подавляющем числе случаев за помощью пациенты обращаются также в депрессивной фазе, что снова возвращает к проблеме дифференциальной диагностики РДР и БАР. Учитывая предполагаемую этиологию аффективных расстройств, поиск прогностических маркеров приводит к рассмотрению иммунологических показателей крови. До настоящего времени лишь несколько авторов проанализировало значение гематологических коэффициентов при сравнении уни- и биполярной депрессий, полученные результаты которых оказались противоречивы. Не исключено, что отсутствие взаимосвязей как таковых, а также низкая статистическая значимость при оценке отдельных показателей может быть связана с ошибочным включением биполярных пациентов в выборки униполярной депрессии. Возможно, данная ошибка может корректироваться исключением пациентов с первым эпизодом депрессии, оценкой количественных клинических характеристик без разделения на подгруппы (депрессия в рамках БАР или РДР), проведением кластерного и факторного анализов, а рассмотрение пациентов с депрессией атипичной структуры требует отдельного изучения.

Заключение

Таким образом, проведенный анализ литературных данных приводит к заключению о том, что ГКСВ являются малоизученным, но перспективным направлением в поиске маркеров аффективной патологии. Несмотря на неоднозначность полученных данных, результаты подтверждают, что индексы, рассчитываемые на основе классических лабораторных показателей, являются многообещающим биомаркером для диагностики, прогнозирования риска и вариантов течения расстройств настроения.

Представленные в обзоре результаты исследований создают базис для более глубокого детального изучения воспалительных коэффициентов, а также, возможно, поиска новых этиологически обоснованных маркеров, с учетом особенностей функционирования ЦНС. Необходимо проведение дополнительных исследований с учетом указанных нами ранее ограничений, что в будущем позволит добиться прогностической ценности данных показателей для применения в клинической практике и более объективной оценки их валидности и специфичности.

Литература / References

1. Arabska J, Łucka A, Magierski R, Sobów T, Wysokiński A. Neutrophil-lymphocyte ratio is increased in elderly patients with first episode depression, but not in recurrent depression. *Psychiatry Res.* 2018;263:35-40.
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.02.043>
2. Ayala A, Herdon CD, Lehman DL, Ayala CA, Chaudry IH. Differential induction of apoptosis in lymphoid tissues during sepsis: variation in onset,

- frequency, and the nature of the mediators. *Blood*. 1996;87(10):4261-4275.
3. Aydin Sunbul E, Sunbul M, Yanartas O, et al. Increased Neutrophil/Lymphocyte Ratio in Patients with Depression is Correlated with the Severity of Depression and Cardiovascular Risk Factors. *Psychiatry Investig*. 2016;13(1):121-126. <https://doi.org/10.4306/pi.2016.13.1.121>
4. Balakrishnan K, Adams LE. The role of the lymphocyte in an immune response. *Immunol Invest*. 1995;24(1-2):233-244. <https://doi.org/10.3109/08820139509062775>
5. Benedetti F, Aggio V, Pratesi ML, Greco G, Furlan R. Neuroinflammation in Bipolar Depression. *Front Psychiatry*. 2020;11:71. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00071>
6. Blau CW, Cowley TR, O'Sullivan J, et al. The age-related deficit in LTP is associated with changes in perfusion and blood-brain barrier permeability. *Neurobiol Aging*. 2012;33(5):1005.e23-1005.e1.005E35. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.09.035>
7. Buoli M, Capuzzi E, Caldiroli A, et al. Clinical and Biological Factors Are Associated with Treatment-Resistant Depression. *Behav Sci (Basel)*. 2022;12(2):34. <https://doi.org/10.3390/bs12020034>
8. Çakır N, Koc AN. Gamma-glutamyl transpeptidase-platelet ratio, systemic immune inflammation index, and system inflammation response index in invasive Aspergillosis. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2021;67(7):1021-1025. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.20210475>
9. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9(1):46-56. <https://doi.org/10.1038/nrn2297>
10. Del Valle J, Duran-Vilaregut J, Manich G, et al. Time-course of blood-brain barrier disruption in senescence-accelerated mouse prone 8 (SAMP8) mice. *Int J Dev Neurosci*. 2009;27(1):47-52. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2008.10.002>
11. Demir S, Atli A, Bulut M, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio in patients with major depressive disorder undergoing no pharmacological therapy. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11:2253-2258. <https://doi.org/10.2147/NDT.S89470>
12. Dionisie V, Filip GA, Manea MC, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, a Novel Inflammatory Marker, as a Predictor of Bipolar Type in Depressed Patients: A Quest for Biological Markers. *J Clin Med*. 2021;10(9):1924. <https://doi.org/10.3390/jcm10091924>
13. Fusar-Poli L, Natale A, Amerio A, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte, Platelet-to-Lymphocyte and Monocyte-to-Lymphocyte Ratio in Bipolar Disorder. *Brain Sci*. 2021;11(1):58. <https://doi.org/10.3390/brainsci11010058>
14. Galea I, Bechmann I, Perry VH. What is immune privilege (not)? *Trends Immunol*. 2007;28(1):12-18. <https://doi.org/10.1016/j.it.2006.11.004>
15. Gutkin A, Cohen ZR, Peer D. Harnessing nanomedicine for therapeutic intervention in glioblastoma. *Expert Opin Drug Deliv*. 2016;13(11):1573-1582. <https://doi.org/10.1080/17425247.2016.1200557>
16. Herr N, Bode C, Duerschmied D. The Effects of Serotonin in Immune Cells. *Front Cardiovasc Med*. 2017;4:48. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2017.00048>
17. Horstman LL, Jy W, Ahn YS, et al. Role of platelets in neuroinflammation: a wide-angle perspective. *J Neuroinflammation*. 2010;7:10. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-7-10>
18. Hotchkiss RS, Swanson PE, Freeman BD, et al. Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction. *Crit Care Med*. 1999;27(7):1230-1251. <https://doi.org/10.1097/00003246-199907000-00002>
19. Hu J, Wang L, Fan K, et al. The Association Between Systemic Inflammatory Markers and Post-Stroke Depression: A Prospective Stroke Cohort. *Clin Interv Aging*. 2021;16:1231-1239. <https://doi.org/10.2147/CIA.S314131>
20. Hughes HK, Ashwood P. Overlapping evidence of innate immune dysfunction in psychotic and affective disorders. *Brain Behav Immun Health*. 2020;2:100038. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2020.100038>
21. Inanli I, Aydin M, Çaliskan AM, Eren I. Neutrophil/lymphocyte ratio, monocyte/lymphocyte ratio, and mean platelet volume as systemic inflammatory markers in different states of bipolar disorder. *Nord J Psychiatry*. 2019;73(6):372-379. <https://doi.org/10.1080/08039488.2019.1640789>
22. Ivković M, Pantović-Stefanović M, Dunjić-Kostić B, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicting suicide risk in euthymic patients with bipolar disorder: Moderatory effect of family history. *Compr Psychiatry*. 2016;66:87-95. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2016.01.005>
23. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, et al. A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(3):261-269. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.3.261>
24. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2002;59(6):530-537. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.59.6.530>
25. Kayhan F, Gündüz Ş, Ersoy SA, Kandeğer A, Anagür BB. Relationships of neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios with the severity of major depression. *Psychiatry Res*. 2017;247:332-335.

- <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.11.016>
26. Kopschina Feltes P, Doorduyn J, Klein HC, et al. Anti-inflammatory treatment for major depressive disorder: implications for patients with an elevated immune profile and non-responders to standard antidepressant therapy. *J Psychopharmacol*. 2017;31(9):1149-1165. <https://doi.org/10.1177/0269881117711708>
 27. Kulacaoglu F, Yildirim YE, Aslan M, İzci F. Neutrophil to lymphocyte and monocyte to high-density lipoprotein ratios are promising inflammatory indicators of bipolar disorder. *Nord J Psychiatry*. 2023;77(1):77-82. <https://doi.org/10.1080/08039488.2022.2116106>
 28. Llorca-Bofi V, Palacios-Garrán R, Rey Routo D, et al. High neutrophil-lymphocyte ratio upon admission is associated with better response in psychotic depression. *J Psychiatr Res*. 2021;143:38-42. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.08.021>
 29. Mazza MG, Lucchi S, Tringali AGM, Rossetti A, Botti ER, Clerici M. Neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio in mood disorders: A meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018;84(Pt.A):229-236. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.03.012>
 30. Mazza MG, Tringali AGM, Rossetti A, Botti RE, Clerici M. Cross-sectional study of neutrophil-lymphocyte, platelet-lymphocyte and monocyte-lymphocyte ratios in mood disorders. *Gen Hosp Psychiatry*. 2019;58:7-12. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2019.02.003>
 31. Medine Giynas Ayhan, Ismet Esra Cicek, Ikbali Inanli, Ali Metehan Caliskan, Seda Kirci Ercan & Ibrahim Eren (2017) Neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratios in all mood states of bipolar disorder, *Psychiatry and Clinical Psychopharmacology*. 27;3:278-282. <https://doi.org/10.1080/24750573.2017.1338822>
 32. Simon MS, Schiweck C, Arteaga-Henríquez G, et al. Monocyte mitochondrial dysfunction, inflammation, and inflammatory pyroptosis in major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021;111:110391. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2021.110391>
 33. Skop BP, Brown TM. Potential vascular and bleeding complications of treatment with selective serotonin reuptake inhibitors. *Psychosomatics*. 1996;37(1):12-16. [https://doi.org/10.1016/S0033-3182\(96\)71592-X](https://doi.org/10.1016/S0033-3182(96)71592-X)
 34. Takahashi Y, Yu Z, Sakai M, Tomita H. Linking Activation of Microglia and Peripheral Monocytic Cells to the Pathophysiology of Psychiatric Disorders. *Front Cell Neurosci*. 2016;10:144. <https://doi.org/10.3389/fncel.2016.00144>
 35. Uçar HN, Eray Ş, Murat D. Simple peripheral markers for inflammation in adolescents with major depressive disorder. *Psychiatry Clin Psychopharmacol*. 2018;28:254-260. <https://doi.org/10.1080/24750573.2018.1423769>
 36. Vos CF, Birkenhäger TK, Nolen WA, et al. Association of the neutrophil to lymphocyte ratio and white blood cell count with response to pharmacotherapy in unipolar psychotic depression: An exploratory analysis. *Brain Behav Immun Health*. 2021;16:100319. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2021.100319>
 37. Wang J, Zhou D, Dai Z, Li X. Association Between Systemic Immune-Inflammation Index and Diabetic Depression. *Clin Interv Aging*. 2021;16:97-105. <https://doi.org/10.2147/CIA.S285000>
 38. Wei Y, Feng J, Ma J, Chen D, Chen J. Neutrophil/lymphocyte, platelet/lymphocyte and monocyte/lymphocyte ratios in patients with affective disorders. *J Affect Disord*. 2022;309:221-228. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.04.092>
 39. Wei Y, Wang T, Li G, et al. Investigation of systemic immune-inflammation index, neutrophil/high-density lipoprotein ratio, lymphocyte/high-density lipoprotein ratio, and monocyte/high-density lipoprotein ratio as indicators of inflammation in patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Front Psychiatry*. 2022;13:941728. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2022.941728>
 40. Wright HL, Moots RJ, Bucknall RC, Edwards SW. Neutrophil function in inflammation and inflammatory diseases. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(9):1618-1631. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keq045>
 41. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy*. 2001;102(1):5-14.
 42. Zhou L, Ma X, Wang W. Inflammation and Coronary Heart Disease Risk in Patients with Depression in China Mainland: A Cross-Sectional Study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2020;16:81-86. <https://doi.org/10.2147/NDT.S216389>
 43. Zhu Z, Cai T, Fan L, et al. Clinical value of immune-inflammatory parameters to assess the severity of coronavirus disease 2019. *Int J Infect Dis*. 2020;95:332-339. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.04.041>
 44. Ziegelstein RC, Parakh K, Sakhuja A, Bhat U. Platelet function in patients with major depression. *Intern Med J*. 2009;39(1):38-43. <https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2008.01794.x>

Сведения об авторах

Горбунова Александра Петровна — ординатор отделения социальной нейropsychиатрии ФГБУ НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия, 192019, ул. Бехтерева, д. 3. E-mail: gorbunovasashaa@gmail.com

Рукавишников Григорий Викторович — к.м.н., ведущий научный сотрудник, руководитель отделения социальной нейropsychиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава РФ, E-mail: grigory_v_r@mail.ru

Касьянов Евгений Дмитриевич — младший научный сотрудник отделения социальной нейropsychиатрии ФГБУ НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева. E-mail: ohkasyan@yandex.ru

Мазо Галина Элевна — д.м.н., заместитель директора по инновационному научному развитию, главный научный сотрудник, руководитель института трансляционной психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: galina-mazo@yandex.ru

Поступила 15.03.2023

Received 15.03.2023

Принята в печать 08.09.2023

Accepted 08.09.2023

Дата публикации 29.03.2024

Date of publication 29.03.2024

Тикозные расстройства у детей как полиэтиологическая нозология

Султанова А.Н., Луговенко В.А.
Новосибирский государственный медицинский университет, Россия

Обзорная статья

Резюме. Тикозные расстройства (ТР) занимают одно из ведущих мест среди неврологических заболеваний детского возраста. В последнее время педагоги, медицинские психологи, социальные работники и врачи-психиатры все чаще сталкиваются с проблемой тикозных расстройств у детей, определяя их как состояния нервного развития, характеризующиеся наличием тиков и связанных с ними поведенческих проблем. Современная неврология, психиатрия и медицинская психология нуждаются в актуализации как терапевтического, так и диагностического аспекта тикозных расстройств. В данной статье представлен обзор современной литературы по проблеме тикозных расстройств у детей, а также методов их коррекции. Анализ литературы актуализирует полимодальный подход, учитывая возможные этиологические предикаты развития заболевания.

Ключевые слова: тикозные расстройства, детский возраст, семейное воспитание, психокоррекция, эмоциональная сфера.

Информация об авторах

Султанова Аклима Накиповна — e-mail: sultanoa.aklima@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6420-6591>
Луговенко Вероника Алексеевна* — e-mail: psy_loo@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3894-5029>

Как цитировать: Султанова А.Н., Луговенко В.А. Тикозные расстройства у детей как полиэтиологическая нозология (литературный обзор). *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2024; 58:1:56-65. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2024-1-740>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Tic disorders in children as polyethological nosology

Aklima N. Sultanova, Veronika A. Lugovenko
Novosibirsk State Medical University, Russia

Review article

Summary. Tic disorders (TR) occupies one of the leading places among neurological diseases of childhood. Recently, educators, medical psychologists, social workers and psychiatrists are increasingly faced with the problem of tic disorders in children, defining them as states of nervous development characterized by the presence of tics and related behavioral problems. Modern neurology, psychiatry and medical psychology need to update both the therapeutic and diagnostic aspects of tic disorders. This article presents an overview of the current literature on the problem of tic disorders in children, as well as methods of their correction. The analysis of the literature actualizes the polymodal approach, taking into account possible etiological predicates of the development of the disease.

Keywords: tic disorders, childhood, family education, psychocorrection, emotional sphere.

Information about authors

Aklima N. Sultanova — e-mail: sultanoa.aklima@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6420-6591>
Veronika A. Lugovenko* — e-mail: psy_loo@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3894-5029>

To cite this article: Sultanova A.N., Lugovenko V.A. Tic hyperkinesis in children. The current state of the problem. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2024; 58:1:56-65. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2024-1-740>. (In Russ.)

Conflict of interest: the authors declare no conflicts of interest.

Сведения о частоте встречаемости тикозных расстройств (ТР) у детей варьируют от 0,3 до 24 % [45]; среди школьников 11 лет тикозные расстройства (ТР) диагностированы у 1,1% мальчиков и 0,5% у девочек.

В Соединенных Штатах Америки среди детей и подростков в возрасте от 6 до 17 лет тикозные расстройства выявляются у 0,3%; при этом мальчики страдают ТР в три раза чаще, чем девочки, а дети в возрасте от 6 до 11 лет заболевали ТР в три раза реже, чем подростки 12-17 лет [81].

Распространенность ТР среди детей и подростков составляет 4,9%; при этом в раннем детском возрасте рост количества диагностированных случаев ТР достигает 17,7%, а к подростковому периоду наблюдается значимая тенденция к снижению заболеваемости ТР до 2-3% [41, 60]. Частота встречаемости ТР составляет от 1 до 6% в детской популяции, при этом у 83% детей с ТР имеются коморбидные расстройства психического здоровья, представленные следующими нарушениями: 61% беспокойства, 52% синдрома дефицита внимания, 34% нарушений поведения, 34% проблем с обучаемостью, 26% задержек психического развития, 21% расстройств аутистического спектра, 20% депрессивных нарушений, 15% патологии речи и 8% снижения интеллекта [11, 13]. Современные нейрогенетики обнаружили мутацию гена, которая вызывает нарушения регуляции внутриклеточной передачи сигнала в нейронах и миоцитах [7]. При семейных формах заболевания тикозных расстройств, тики у людей I и II степени родства встречаются в 70% случаев [64]. Одной из теорий формирования ТР является генетическая предрасположенность к нарушению обмена дофамина и норадреналина в головном мозге [7, 37, 93].

Несмотря на огромный массив работы относительно нейрофизиологических аспектов, отдельного внимания требует рассмотрение психосоциальных факторов, которые, в большинстве случаев, выступают первостепенным сигналом к возникновению ТР [44, 66]. Современные исследования показывают, что дебюту расстройства предшествуют неблагоприятные обстоятельства, связанные со стрессовыми и тревожными ситуациями. Среди стрессовых провоцирующих факторов выделяют школьную дезадаптацию, повышенную учебную нагрузку, излишнее время проведения за просмотром телевизора и играми на компьютере, семейные кризисы и изменение привычного места нахождения (госпитализация, переезд) [4]. Специфические фобии, смущение, страхи, вызывающие тревожные состояния, также входят в группу провоцирующих факторов [10, 88]. Дезадаптивные коммуникации с родителями и деструктивные методы воспитания являются предикатом к формированию хронического стресса у ребенка, в результате чего развиваются аномалии поведения и характера [17, 39, 43].

Согласно последним исследованиям, социальные факторы являются более значимыми, чем биологические и цереброорганические [32]. В из-

ученных работах, нарушение детско-родительских отношений отмечается у 78,2 % детей; отсутствие одного из родителей в семье — 21,2%; плохие взаимоотношения со сверстниками — 31,8%; нарушения взаимоотношений с матерью — у 71,5% больных ТР; снижение мотивации к учебному процессу — 33,1%; тревога и беспокойство из-за оценок в школе — 26,5% случаев; чрезмерные психоэмоциональные нагрузки обнаружены у 38,4% [69, 85].

Доминирующая роль в контексте психосоциальных факторов-триггеров ТР способствует эмоциональному и умственному перенапряжению. Важно отметить, что для мальчиков ведущим является чрезмерное увлечение видеоиграми. Характерно, что эмоциональные реакции и порождающие приступы могут носить как положительный, так и отрицательный характер [21]. Установлено, что тип семейного воспитания может являться причиной возникновения ТР: доминирующим стилем, используемым родителем является авторитарный, с зависимым типом отношений и подавлением способностей ребенка, а также с гиперопекающим стилем — избыточная опека над ребенком понижает уровень его стрессоустойчивости, самооценки и повышает тревожность [11, 79].

Регламентирующими документами критериев постановки диагноза являются Международная классификация болезней 10 пересмотра (МКБ-10) и Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам пятого пересмотра (DSM-5). В МКБ-10 тикозные расстройства относятся к рубрике F95.0, при этом навязчивые движения относятся к двигательным стереотипам и не являются тикозными расстройствами, а DSM-5 относит ТР к нейроонтогенетическим моторным расстройствам. Тикозные расстройства относятся к неоднородным по этиологии, механизму формирования и по характеру течения. Высокая распространённость заболевания, коморбидность произвольных движений с поведенческими нарушениями и клиническая неоднородность, диктуют необходимость полимодального подхода к анализу ТР, что актуализирует дифференцированную организацию терапии [27]. Стоит отметить, что высокий индекс коморбидности с эмоциональными и гиперкинетическими расстройствами отмечается изменение тормозного влияния серотониновой системы, что

значительно ухудшает учебный процесс и социализацию детей в целом [7, 8].

Среди причин вызывающих ТР (наследственные, лекарственные и нейрофизиологические), ведущую роль занимают психосоциальные факторы. Психотравмирующими триггерами выступают личностно-значимые стрессовые ситуации, семейный и учебный микроклимат [32, 34, 84]. По наблюдению многих авторов [16, 26, 37, 42], дебюту ТР предшествуют внешние факторы-триггеры. В данном контексте актуализируется важность изучения причинных факторов как расширение возможностей психотерапевтических возможностей.

Особенности эмоциональной сферы и индивидуально-личностных особенностей у детей с тикозными расстройствами

Большинство авторов, изучающих ТР у детей, обращают внимание на проблему дисфункционального развития в эмоциональной и когнитивной сфере. В эмоциональной сфере доминирующим феноменом является эмоциональная нестабильность, сопровождаемая резкими беспричинными перепадами настроения. Деадаптивными проявлениями являются нарушенное эмоциональное реагирование, которое выражается в неадекватном переживании неудач и фрустрирующих ситуаций [1, 9, 35, 90]. Для детей с ТР характерно аффективно-заряженная реакция недовольства, которая выражается обидой, вспышками агрессии или плачем [68]. Патогенетический механизм эмоциональной лабильности и негативных аффектов согласуется с такими вариантами проявления защиты, как стремление к обретению автономности. В то же время эмоциональное напряжение объясняется недостижимостью актуального желания к самостоятельности и расслаблению [2, 14].

Эмоциональная сфера детей с ТР отличается аффективной нестабильностью, приступами злобы и негодования, низким эмоциональным контролем и импульсивностью. Согласно мнению отечественных авторов, вегетативная дисфункция высоко коррелирует с неустойчивостью в эмоционально-волевой сфере [1].

Многие авторы придерживаются комплексного подхода в рассмотрении личности ребенка с ТР, учитывая особенности эмоциональной сферы под призмой индивидуальных свойств формируемой личности [6, 12, 53, 96]. Анализ работ, направленных на выявление доминирующих типов характера у детей с ТР позволяет констатировать, что ведущими акцентированными чертами: застревание (эпилептоидный), гипертимность и демонстративность (истероидный). Указанные черты характера формируют задержку реагирования и фиксацию на переживаниях, экспрессивность, поведенческую активность, целью которого является привлечение внимания. Важным в формировании Я-концепции выступает факт доминирования пессимистического восприятия мира в ущерб оптимистическому. Немаловажным в указанном контексте является физический дискомфорт, снижающий субъективные ощущения качества жизни [15, 57, 63]. ТР значительно снижают самооценку ребенка, приводя к ухудшению качества межличностных взаимоотношений. В эмоциональной сфере наблюдаются деадаптивность, приступы ярости, расстройства аутистического спектра (РАС) [45, 70, 82, 87].

В контексте социальных причин развития ТР многие авторы отводят ведущую роль школьному образованию как полимодальной системе (отношения с учителями, уровень компетентности ребенка, школьный буллинг и др.) [34, 74, 76]. Дети с ТР показывают низкую познавательную потребность к обучению, но, важно отметить, что это связано с социальной деадаптацией в школьном

коллективе — без реализации комфортного взаимоотношения со сверстниками у ребенка не актуализируется познавательная потребность [51, 65]. В контексте стигматизации детей с ТР наступают протестные реакции с различными видами агрессии. Агрессивное поведение ребенка с ТР зависит от его эмоционального состояния, а также от конгруэнтности восприятия им чувств и эмоций других людей [62, 71]. Важно отметить, что дети с ТР в эмоциональной сфере часто проявляют депрессивную симптоматику и гипотимические черты, в результате чего окружающий мир воспринимается в негативном свете, что влечет за собой формирование деструктивных копинг-стратегий, и как следствие, неадекватное поведенческое реагирование [49, 85]. Ведущим следствием, дисбалансом в эмоциональной сфере детей с ТР выступают нарушения в процессе социального функционирования со снижением эффективности целенаправленной деятельности и уменьшением работоспособности [57]. Депрессивная симптоматика наряду с искажением восприятия окружающего мира нарушает интрапсихический анализ событий, что влечет за собой к дискommunikативным проявлениям в поведении ребенка с ТР [23, 34, 73]. Таким образом, депрессивная и дистимическая симптоматика у детей с ТР проявляется волевой дисфункцией нарушения контроля над своим поведением, что приводит к дезорганизации всей психической деятельности.

По данным авторов, дети, страдающие ТР, выявляют высокий уровень личностной и социальной тревожности (98% случаев) [10].

Многие авторы отмечают высокую коморбидность ТР с тревожными состояниями, указывая на корреляцию выраженности тревожности и типа ТР. Наиболее выраженные признаки тревожного поведения выявились у детей с транзиторными тикозными гиперкинезами, которые присутствуют в течение менее одного года с момента первого проявления [26, 67]. Такие эмоциональные триггеры как страх, смущение и беспокойство усиливают клинические проявления ТР, а в периоды снижения эмоционального напряжения, частота и тяжесть приступов ТР уменьшаются [12, 85].

В конфликтной ситуации дети с ТР испытывают разнонаправленные эмоции, и, если тревога и страх становятся преобладающими, то эти эмоции становятся триггерами в формировании и выборе деадаптивных межличностных отношений детей со сверстниками. Авторы отмечают, что доминирующие негативные эмоции являются фоновым этиологическим фактором формирования отклонений в эмоционально-поведенческой сфере, таких как гипертормозимость, выраженная заторможенность, агрессивность, плаксивость и дисфория [56].

Социально-психологические факторы как ведущий предикат возникновения тикозных расстройств у детей

Социально-психологические особенности, наряду с биологическими факторами, играют важную роль в формировании и прогрессировании

клинической картины ТР у детей [22]. С учетом важности роли социальных составляющих в формировании и клинической динамике тикозных расстройств у детей, авторы актуализируют целесообразность систематизации этиологических феноменов в контексте профилактики и контроля динамики [38, 48, 67].

В младшем возрасте ключевую роль в формировании ТР играет биологическая составляющая, но по мере взросления ребенка на первый план выходят психосоциальные факторы. По мнению многих авторов, внутрисемейная ситуация часто способствует изменению клинической картины заболевания у детей в ту или иную сторону [6].

К негативным внутрисемейным факторам относят неполную семью, стрессовые ситуации, конфликты, фоновый контакт с лицами с аддиктивными и другими психическими расстройствами [56, 65, 87]. Не менее важным фактором в контексте семьи является низкий уровень образования родителей, непоследовательное воспитание, холодность родителей, длительная разлука с сензитивными родственниками, низкое материальное положение семьи и неудовлетворительные бытовые условия [4, 75].

Согласно исследованиям, признаки психологического неблагополучия в форме психосоматических заболеваний установлены у родственников детей с ТР в 44,4% случаев, психические расстройства – в 25% [40, 48, 78]. С учетом высокой устойчивости тревожности, как личностной характеристики, ее роль в образовании и закреплении личностных и социальных факторов у человека актуальна при семейных взаимоотношениях и общении ребенка в семье [43, 86].

Окружающая социальная среда, личность самих родителей и взаимоотношения с ними, условия воспитания и психологический климат в семье отражаются на эмоционально-личностных особенностях ребенка [13, 20, 29, 58]. Родители ожидают от детей скорейшей социализации, более высокой успеваемости, последовательного, логичного поведения, характерного только для взрослых, самостоятельности и беспрекословного подчинения, что, в свою очередь, запускает «порочный круг» тревожности [52].

Высокий уровень интеллектуальных интересов, независимость суждений, уверенность в себе и уравновешенность родителей помогают их детям быть более спокойными и близкими к ним [76]. Высокая тревожность родителей, их зависимость от социальных ожиданий, ориентированность на собственный внутренний мир приводит к тому, что ребенок отдаляется, предпочитая другой круг общения [76, 81].

Родительская тревожность оказывает значительное влияние на родительскую компетентность, снижая уверенность в собственных возможностях и способностях, вследствие чего, возникает неудовлетворенность ролью родителя, пропадают положительные чувства и эмоции [31, 67, 85].

Психокоррекционные подходы

Учитывая полиэтиологичность и полимодальность ТР, авторы акцентируют необходимость комплексного подхода с акцентом на психокоррекционные мероприятия как ведущие сопровождения на разных стадиях развития ТР [88, 92, 96]. Важно отметить, что психологическое исследование следует проводить в динамике, и отмечать результативность медикаментозной терапии опираясь на исходное состояние, что позволит реализовать индивидуальный подход в ведении детей с ТР [7].

Важным является оценка клинической результативности методов и методик психологической коррекции при лечении детей и подростков с ТР [24, 39, 55, 61]. Рабочим инструментом для оценки уровня доказательности психологических техник в терапии заболеваний является рейтинговая система научных исследований.

Поведенческая терапия относится к первой линии доказательности при лечении ТР, так как исследования показали величину ее эффективности от умеренной до высокой (0,57–1,5), но уменьшение клинических проявлений сохраняется на относительно низком уровне (в среднем 30% по Йельской глобальной шкале тяжести тиков) [94].

Известно, что многие пациенты с ТР испытывают аверсивные предвестники, которые временно ослабляются при «помощи» тиков [22, 75]. Следовательно, эта императивная ассоциация отрицательно подкрепляется и усиливается из-за уменьшения дистресса от предвестников [27, 47, 50, 67, 68]. Пациенты учатся воспринимать предчувствие тика и применять антагонистическую, конкурирующую мышечную активность для подавления или противодействия возникновению гиперкинеза [88].

В поведенческой терапии основное внимание в лечении уделяется повышению осведомленности о ранних предупреждающих признаках тика, таких как предупредительные позывы (обучение осознанности), внедрение конкурирующих ответов в зависимости от выявленных ранних предупреждающих признаков тика (обучение конкурирующему ответу), что предотвращает проявление тика и связанное с ним облегчение побуждения [58, 74]. Терапевтические упражнения способствуют формированию новой ассоциации (реакция, конкурирующая с позывами), обучают подавлять первоначальную тиковую ассоциацию (реакция позывов-тиков), а также прервать отрицательный цикл подкрепления между выражением тиков и уменьшением позывов [42, 46]. Следовательно, стратегии лечения, усиливающие формирование новых усвоенных ассоциаций (т.е. реакция, конкурирующая с позывами), делают поведенческую терапию более эффективной в подавлении ассоциации позывов и тиков и уменьшают тяжесть ТР [44, 78]. В терапевтическом подходе детей с ТР очень важен индивидуальный подход, что, в частности, предполагает умение ребенка чувствовать тики, и, если такая возможность оценена положительно, то коррекция включает когнитивно-по-

веденческий вариант психотерапии. В контексте полимодальности очень важен момент включения родителей в процесс психокоррекционной работы, их установка принятия длительности и погружения в тренинговые занятия [6].

Поведенческая терапия ТР продолжительна по времени, кроме того, ежедневные домашние упражнения поведенческой терапии требуют большой мотивации и дисциплины как от детей, так и от родителей [92]. За рубежом существуют ассоциации пациентов, которые актуализируют на необходимости более доступных методов лечения ТР, направленных не только на уменьшение тиков, но и на поддержку сверстников и членов семьи на более широком уровне, повышение качества жизни как пациентов, так и их семей [60, 77, 78, 84].

Отмечено, что в ходе проведения лечения ТР, крайне важно устранить фиксацию пациента на болезненных симптомах [51, 54, 68, 91], что, возможно, при проведении одновременной работы с семьей и близким окружением детей, страдающих ТР [8]. Целью психотерапии с родителями, является трансформация стиля их поведения с заменой неадаптивных способов взаимодействия на конструктивно-адаптивные способы. Психологическая коррекция с родителями включает тренинг родительской компетентности, так как условием для успешной терапии ТР является исключение провоцирующих факторов, конфликтов, нормализация режима сна, питания, соразмерность умственных и физических нагрузок ребенка [34, 49, 55, 72].

Семейная терапия проводится для устранения хронических внутрисемейных психотравмирующих ситуаций [19, 29, 86]. Однако, при гармоничных отношениях в семье, целесообразно применять семейную терапию для изменения их негативного отношения к тикам. Родители должны осознать, что совместная эмоционально-позитивная деятельность помогает детям справиться с имеющимся напряжением и тревогой [85]. Одной из задач семейной психотерапии является налаживание доверительных отношений между ребенком и родителями. Психолог анализирует имеющиеся проблемы с коррекцией родительских установок, вследствие чего, формируются более теплые отношения между всеми членами семьи. Необходимое количество сессий, психолог определяет на первичной консультации, после завершения базового курса, для закрепления положительного результата, рекомендуется проходить поддерживающие сеансы терапии [20, 31, 80, 89].

Психологическая коррекция может быть индивидуальной, направленной на развитие сфер психической деятельности ребенка, таких как, внимание, память, контроль эмоций и поведения, повышение самооценки; целесообразно использовать игровые формы работы, беседу и арт-терапию.

Для детей с ТР дошкольного и младшего школьного возраста в психокоррекционной практике чаще применяют методы релаксации, арт-терапии, песочной терапии; данные методы мож-

но проводить в сопровождении тихой музыки без слов [4, 24, 33, 92].

Работа психолога и психотерапевта с помощью арт- и музыкотерапии дает неплохие результаты у детей дошкольного возраста. Пение хорошо помогает в лечении вокализмов у ребенка, лечебное воздействие происходит путем использования своего голоса с обязательным изучением и освоением дыхательных упражнений [3, 18, 25, 28].

Рисование, в свою очередь, оказывает положительный эффект при моторных гиперкинезах. Психотерапия у детей с ТР в возрасте 5-6 лет проводится преимущественно индивидуально в игровой форме. Подросткам для достижения лучших результатов показана групповая психотерапия. Во время индивидуальных занятий ребенок учится управлять эмоциями, у него снижается внутреннее напряжение, пропадают страх и тревога.

Эмоции, возникающие при рисовании картин, прослушивании музыкальных произведений и в танце, обладают лечебным действием. Искусство, в контексте психокоррекции, воздействует на нейромедиаторы в головном мозге ребенка, в результате чего, нормализуется деятельность вегетативных нервных процессов в организме [41, 52, 59]. Происходит регуляция деятельности внутренних органов за счет высвобождения серотонина, дофамина и норадреналина, тем самым улучшается состояние здоровья ребенка, и мобилизуются его резервные возможности [30, 36].

Арт-терапия влияет на психическое и физическое состояние детей, актуализирует развитие эмоциональной сферы, коммуникативных навыков, улучшая уровень социализации в межличностном контексте [16, 84, 85].

Заключение

Анализ литературы по проблеме тикозных расстройств у детей выявил актуальность широкого рассмотрения этиологических факторов с акцентом на психосоциальные факторы как ведущие в формировании эмоциональной сферы и индивидуально-личностных особенностей у детей с ТР. Малоизученным направлением при анализе ТР у детей является проблема дисфункционального развития эмоциональной и когнитивной сферы. Значимыми в контексте психосоциальных факторов выступают психотравмирующие триггеры, которые включают личностно-значимые стрессовые ситуации, семейный и учебный микроклимат.

Дебют первых приступов ТР, в большинстве случаев, провоцируется внешними психологическими факторами, однако многие авторы придерживаются полиэтиологичности расстройства, выделяя такие факторы как генетические, биологические и социально-психологические. Полимодальный подход диктует необходимость комплексной терапии ТР с участием врачей-неврологов, врачей-психиатров, клинических и социальных психологов.

Обширный анализ этиологических причин развития и формирования ТР указывает на не-

обходимость комплексного полимодального подхода при конструировании психокоррекционных программ. Для пациентов с ТР ведущими принципами в психопрофилактических программах являются индивидуальность (использование методов, исходя из индивидуальных особенностей личности пациента), дифференцированность (в

зависимости от состояния ребенка) и протяженность во времени. Несмотря на то, что дети с ТР в первичном звене являются пациентами неврологического профиля, специалисты солидарны в необходимости комплексного подхода с включением психологической службы.

Литература / References

1. Абрамова Г.С. Практикум по психологическому консультированию. 2020.
Abramova G.S. Praktikum po psihologicheskome konsultirovaniu. 2020. (in Russ.).
2. Агранович З.Е., Алексеева А.М. Школьная дезадаптация пациентов с синдромом Жилье Де Ла Туретта. *Forcipe. 2022;5:2:31-32.*
Agranovich ZE, Alekseeva AM. School exclusion of patients with Gilles De La Tourette syndrome. Forcipe. 2022;5:31-32. (in Russ.).
3. Азимова Н.М., Ачилова К.Т. Тикозные гиперкинезы у детей, и их коморбидность. Вестник Казахского Национального медицинского университета. 2016;2:178-182.
Azimova NM, Achilova KT. Tic hyperkinesia in children, and their comorbidity. Vestnik Kazakhskogo Nacionalnogo medicinskogo universiteta. 2016;2:178-182. (in Russ.).
4. Бокижанова Г.К., Валитова Н.В. Музыкальная терапия, как метод регуляции эмоциональной-волевой сферы дошкольников. Актуальные проблемы современности. 2021;2(32):90-93.
Bokizhanova GK, Valitova NV. Music therapy, as a method of emotional-volunteing of ecological-volunteers. Aktualnye problemy sovremennosti. 2021;2(32):90-92. (in Russ.).
5. Заваденко Н.Н. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью: диагностика, патогенез, принципы лечения. Вопросы практической педиатрии. 2012;1(8):54-62.
Zavadenko NN. Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis, pathogenesis, principles of treatment. Voprosy prakticheskoy pediatrii. 2021;1(8):54-62. (in Russ.).
6. Зыков В.П. Тики и синдром Туретта у детей. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020;120(5):116-124.
Zykov VP. Tics and Tourette's syndrome in children. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2020;120(5):116-124. (in Russ.).
7. Гасанов Р.Ф., Макаров И.В., Емелина Д.А., Скоромец А.А., Скоромец Т.А. Сочетание тикозных расстройств и комбинированного типа синдрома дефицита внимания: особенности специфического когнитивного дефицита. Российский неврологический журнал. 2020;25(4):22-30.
Gasanov RF, Makarov IV, Emelina DA, Skoromec AA, Skoromec TA. Coexistence of Tic Disorders and Combined Type of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder: Features of Specific Cognitive Defi-
8. Гасанов Р.Ф., Макаров И.В., Емелина Д.А. Состояние активности моноаминов у детей с тикозными гиперкинезами и комбинированным типом синдрома дефицита внимания. Психиатрия. 2021;19(2):46-54.
Gasanov RF, Makarov IV. The State of Monoamine Activity in Children with Tyc Hyperkineses and the Combined Type of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). Psihiatriya. 2021;19(2):46-54. (in Russ.).
9. Albin RL. Tourette syndrome: a disorder of the social decision-making network. *Brain. 2017;141(2):332-347.*
<https://doi.org/10.1093/brain/awx204>
10. Andr n P, Aspvall K, Fern ndez de la Cruz L, la CLFde, et al. Therapist-guided and parent-guided internet-delivered behaviour therapy for paediatric tourette's disorder: a pilot randomised controlled trial with long-term follow-up. *BMJ Open. 2019;9:e024685.*
11. Andr n P, Jakubovski E, Murphy TL, et al. European clinical guidelines for tourette syndrome and other tic disorders-version 2.0. Part II: psychological interventions. *Eur Child Adolesc Psychiatry. 2022;31:403-423.*
12. Morer A, Lazaro L, Sabater L, Massana J, Castro J, Graus F. Antineuronal antibodies in a group of children with obsessive-compulsive disorder and Tourette syndrome. *J Psychiatr Res.2008;42:64-68.*
13. Astaulov ND, Artemieva MS, Shumeyko DE. Psychophysiology and psychopharmacology of aggression. *Bulletin of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery. 2021;12:968-972.*
14. Atkinson-Clement C, Porte CA, de Liege A, Wattiez N, Klein Y, Berang [1] er B, Valabregue R, Sofia F, Hartmann A, Pouget P, Worbe Y. Cortex. Neural correlates and role of medication in reactive motor impulsivity in Tourette disorder. 2019;125:60-72.
<https://doi.org/10.1016/j.cortex.2019.12.007>
15. Bailey, Michael David. Battling demons: witchcraft, heresy, and reform in the late middle Ages. University Park, Pa.: Pennsylvania State University Press. 2003.
16. Blount TH, Raj JJ, Peterson AL. Intensive outpatient comprehensive behavioral intervention for

- tics: a clinical replication series. *Cogn Behav Pract.* 2018;25:156-167.
17. Chaim H., Cara V., van de Griendt J., Beljaars L., Kan K.-J., Lindauer R., Cath D., Hoekstra P., Utens L. Effectiveness of 'Tackle Your Tics', a brief, intensive group-based exposure therapy programme for children with tic disorders: study protocol of a randomised controlled trial. 2022.
18. Charania SN, Danielson M, Bitsko R, et al. 2.51 Bullying victimization and perpetration among children with tourette's disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2019;58:S187.
19. Charania SN, Danielson M, Bitsko R, et al. 2.51 Bullying victimization and perpetration among children with tourette's disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2019;58:S187.
20. Choi S, Lee H, Song DH, Cheon KA. Population-Based Epidemiology of Pediatric Patients with Treated Tic Disorders from Real-World Evidence in Korea. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2019;29(10):764-772. <https://doi.org/10.1089/cap.2019.0050>
21. Clinical factors associated with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections/TK Murphy, EA Storch, AB Lewin, MD Eric. *J Pediatr.* 2012;160:314-319.
22. Conelea CA, Woods DW, Zinner SH, et al. The impact of tourette syndrome in adults: results from the tourette syndrome impact survey. *Community Ment Health J.* 2013;49:110-120.
23. Conte G, Valente F, Fioriello F, et al. Rage attacks in Tourette syndrome and chronic tic disorder: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2020;119:21-36.
24. Conte G, Valente F, Fioriello F, et al. Rage attacks in Tourette syndrome and chronic tic disorder: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2020;119:21-36.
25. Cooper C, Robertson MM, Livingston G. Psychological morbidity and caregiver burden in parents of children with tourette's disorder and psychiatric comorbidity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2003;42:1370-1375.
26. Cuenca J, Glazebrook C, Kendall T, Hedderly T, Heyman I, Jackson G, Murphy T, Rickards H, Robertson M, Stern ., Trayner P, HollisCuenca C. et al. Perceptions of treatment for tics among young people with Tourette syndrome and their parents: a mixed methods study. *BMC Psychiatry.* 2015;15:46. <https://doi.org/10.1186/s12888-015-0430-0>.
27. Cutler D, Murphy T, Gilmour J, et al. The quality of life of young people with tourette syndrome. *Child Care Health Dev.* 2009;35:496-504.
28. Dabrowski J, King J, Edwards K, et al. The long-term effects of group-based psychological interventions for children with tourette syndrome: a randomized controlled trial. *Behav Ther* 2018;49:331-343.
29. Danielle CC, Hedderly T, Ludolph AJ et al. European clinical guidelines for Tourette Syndrome and other tic disorders. Part I: assessment. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2011; 20:155-171.
30. Dell'Osso B, Marazziti D, Albert U, Pallanti S. Parsing the phenotype of obsessivecompulsive tic disorder (OCTD): a multidisciplinary consensus. *Int J Psychiatry ClinPract.* 2017;21(2):156-159.
31. Delouse B, Marazziti D, Albert U, Pallanti S. Parsing the phenotype of obsessive compulsive tic disorder (OCTD): a multidisciplinary consensus. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2017;21(2):156-159.
32. Depienne C, Ciura S, Trouillard O, Tremor Other Hyperkinet Mov (NY). 2019;9. <https://doi.org/10.7916/tohm.v0.693>
33. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition (DSMV). American Psychiatric Association. Washington. 2013.
34. Essoe JK-Y, Ricketts EJ, Ramsey KA, et al. Homework adherence predicts therapeutic improvement from behavior therapy in Tourette's disorder. *Behav Res Ther.* 2021;140:103844.
35. Essoe JK-Y, Ricketts EJ, Ramsey KA, et al. Homework adherence predicts therapeutic improvement from behavior therapy in Tourette's disorder. *Behav Res Ther.* 2021;140:103844.
36. European Tourette syndrome research survey. 2017;18. Available: <https://www.tourettes-action.org.uk/news-294-european-tourette-syndrome-research-survey-2017-18.html> [Accessed 28.09.2022].
37. Farhan A, Singer HS. Merging the Pathophysiology and Pharmacotherapy of Tics. *Tremor Other Hyperkinet Mov (NY).* 2019;8:595. <https://doi.org/10.7916/D8H14JTX>
38. Fitzgerald PJ, Seemann JR, Maren S. Can fear extinction be enhanced? A review of pharmacological and behavioral findings. *Brain Res Bull.* 2014;105:46-60.
39. Fournier A, Gauthier B, Guay M.C, Parent V. Design Fluency in Children with ADHD and Comorbid Disorders. *Brain Sci.* 2020;10(3):172. <https://doi.org/10.3390/brainsci10030172>.
40. George SA, Rodriguez-Santiago M, Riley J, Abelson JL, Floresco SB, Liberzon I. Dcycloserine facilitates reversal in an animal model of post-traumatic stress disorder. *Behav Brain Res.* 2018;347:332-338.
41. Groth C. Course of Tourette syndrome and comorbidities in a large prospective clinical study. *J. Am. Acad. of Child & Adolescent Psychiatry.* 2017;56(4):304-312. <https://doi.org/10.1016/j/jaac.2017.01.010>.
42. Guire JF, Arnold E, Park JM, et al. Living with tics: reduced impairment and improved quality of life for youth with chronic tic disorders. *Psychiatry Res.* 2015;225:571-579.
43. Heijerman-Holtgreffe AP, Verdellen CWJ, van de Griendt JMTM, et al. Tackle your tics: pilot findings of a brief, intensive group-based exposure therapy program for children with tic disorders. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2021;30:461-473.

44. Hendriks L, de Kleine RA, Heyvaert M, et al. Intensive prolonged exposure treatment for adolescent complex posttraumatic stress disorder: a single-trial design. *J Child Psychol Psychiatry*. 2017;58:1229-1238.
45. Hienert M, Gryglewski G, Stamenkovic M, Kasper S, Lanzenberge R. Striatal dopaminergic alterations in Tourette's syndrome: a meta-analysis based on 16 PET and SPECT neuroimaging studies. *Transl Psychiatry*. 2018;8:143. <https://doi.org/10.1038/s41398-018-0202>.
46. Hirschtritt ME, Lee PC, Pauls DL, et al. Lifetime prevalence, age of risk, and genetic relationships of comorbid psychiatric disorders in tourette syndrome. *JAMA Psychiatry*. 2015;72:325-331.
47. Khanenko N, Svyrydova N. Hyperkinesia: pathogenesis, clinical features, diagnosis, treatment (clinical lecture) / N Khanenko, N Svyrydova, G Chuprina, T Parnikosa, R Sulik, V Sereda, T Cherednichenko, V Svystun. — *East European Journal of Neurology*. 2018;3(21):13-18.
48. Kraft JT, Dalsgaard S, Obel C, et al. Prevalence and clinical correlates of tic disorders in a community sample of school-age children. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2012;21:5-13.
49. Lemmon ME, Grados M, Kline T, Thompson CB, Ali SF, Singer HS. Efficacy of glutamate modulators in tic suppression: a double blind, randomized control trial of D-serine and riluzole in Tourette syndrome. *Pediatr Neurol*. 2015; 52: 629-34.
50. Lereya S, Copeland WE, Zammit S, Wolke D. Bully/victims: A longitudinal, population-based cohort study of their mental health // *European Child & Adolescent Psychiatry*. 2015;24:1461-1471.
51. Levine JLS, Szejko N, Bloch MH. Meta-analysis: Adulthood prevalence of Tourette syndrome. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2019;95:109675. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2019.109675>
52. Liu S, Tian M, He F, Li J, Xie H, Liu W. Mutations in ASH1L confer susceptibility to Tourette syndrome. *Mol Psychiatry*. 2020;25(2):476-490. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0560-8>
53. Long H, Ruan J, Zhang M, Wang C, Huang Y. Rhynchophylline Attenuates Tourette Syndrome via BDNF/NF-κB Pathway In Vivo and In Vitro. *Neurotox Res*. 2019;36(4):756-763. <https://doi.org/10.1007/s12640-019-00079-x> 24.
54. Lowe TL, Capriotti MR, McBurnett K. Long-term follow-up of Patients with Tourette's syndrome. *Movement Dis. Clin. Pract*. 2018;6 (1):40-45. <https://doi.org/10.1002/mdc3.12696>.
55. Luo Y, Weibman D, Halperin J.M., Li X. A Review of Heterogeneity in Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). *Front Hum. Neurosci*. 2019;13:42. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2019.00042>.
56. Ma I, Holstein MV, Mies G, Mennes M, Scheres A. Ventral striatal hyperconnectivity during rewarded interference control in adolescents with ADHD. *Cortex*. 2016;82:225-236. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2016.05.021>.
57. Malli MA, Forrester-Jones R, Murphy G. Stigma in youth with tourette's syndrome: a systematic review and synthesis. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2016;25:127-139.
58. Marcin J. What causes different types of tic disorders? *MedicalNewsToday*. [medicalnewstoday.com]. *Medicalnewstoday*;2017. Available: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/317950>
59. Martino D et al. Tourette syndrome and chronic tic disorders: the clinical spectrum beyond tics. *Int. Rev. Neurobiol*. 2017;134:1461-1490.
60. Martino D, Ganos C, Pringsheim TM. Tourette Syndrome and Chronic Tic Disorders: The Clinical Spectrum Beyond Tics. *Int Rev Neurobiol*.2017;134:1461-1490. <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2017.05.006>
61. Martino D, Ganos C, Worbe Y. Neuroimaging Applications in Tourette's Syndrome. *Int Rev Neurobiol*. 2018;143:65-108. <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2018.09.008>
62. McGuire JF, McBride N, Piacentini J, Johnco C, Lewin AB, Murphy TK, et al. The premonitory urge revisited an individualized premonitory urge for tics scale. *J Psychiatr Res*. 2016;83:176-183.
63. McGuire JF, Piacentini J, Lewin AB, Brennan EA, Murphy TK, Storch EA. A metaanalysis of cognitive behavior therapy and medication for child obsessive-compulsive disorder: moderators of treatment efficacy, response, and remission. *Depress Anxiety*.2015;32:580-93.
64. Modafferi S, Stornelli M, Chiarotti F. et al. Sleep, anxiety and psychiatric symptoms in children with Tourette syndrome and tic disorders // *Eur J Paediatr Neurol*.2016;20(5):696-703.
65. Morello F, Voikar V, Parkkinen P, Panhelainen A, Rosenholm M, Makkonen A, Rantamäki T, Piepponen P, Aitta-Aho T, Partanen J. ADHD-like behaviors caused by inactivation of a transcription factor controlling the balance of inhibitory and excitatory neuron development in the mouse anterior brainstem. *Transl. Psychiatry*. 2020;10(1):357. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-01033-8>
66. Nelson L. Understanding The Background Of Tics—Is Anxiety Involved? [healthmatch.io]. *HealthMatch*; 2022. Available: <https://healthmatch.io/anxiety/what-are-anxiety-tics>
67. Nigg G.T. What causes ADHD? GT Nigg. New York, London: The Guilford Press. 2006.
68. Nissen JB, Kaergaard M, Laursen L, et al. Combined habit reversal training and exposure response prevention in a group setting compared to individual training: a randomized controlled clinical trial. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2019;28:5-68.
69. Oluwabusi OO, Paul S, Ambrosini PJ. Tourette syndrome associated with attention deficit hyperactivity disorder: The impact of tics and psychopharmacological treatment options. *World J. Clin. Pediatr*. 2016;5(1):128-135.

- <https://doi.org/10.5409/wjcp.v5.i1.128>.
70. Openneer TJC et al. Executive function in children with Tourette syndrome and attention-deficit/hyperactivity disorder: cross-disorder or unique impairments? *Cortex*.2020;124:176-87.
 71. Öst L-G, Ollendick TH, Brief OTH. Brief, intensive and concentrated cognitive behavioral treatments for anxiety disorders in children: a systematic review and meta-analysis. *Behav Res Ther*. 2017;97:134-145.
 72. Pennington BF. Diagnosing Learning Disorders. BF Pennington. A Neuropsychological Framework. New York, London. 2009.
 73. Pérez-Vigil A, Fernández de la Cruz L, Brander G, et al. Association of Tourette syndrome and chronic tic disorders with objective indicators of educational attainment: a population-based sibling comparison study. *JAMA Neurol*. 2018;75:1098-1105.
 74. Pringsheim T, Holler-Managan Y, Okun M.S., Jankovic J, Piacentini J, Cavanna A.E., Martino D, Müller-Vahl K, Woods D.W., Robinson M, Jarvie E, Roessner V, Oskoui M. Comprehensive systematic review summary: Treatment of tics in people with Tourette syndrome and chronic tic disorders. *Neurology*. 2019;92(19):907-915. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000007467>.
 75. Pringsheim T, Holler-Managan Y, Okun MS, Jankovic J, Piacentini J, Cavanna AE, et al. Comprehensive systematic review summary: treatment of tics in people with Tourette syndrome and chronic tic disorders. *Neurology*. 2019;92:907-915.
 76. Pringsheim T. Tic severity and treatment in children: the effect of comorbid attention deficit hyperactivity disorder and obsessive compulsive behaviors. *Child Psychiatry Hum Dev*. 2017;48:960-966.
 77. Rachamim L, Zimmerman-Brenner S, Rachamim O, et al. Internetbased guided self-help comprehensive behavioral intervention for tics (ICBIT) for youth with tic disorders: a feasibility and effectiveness study with 6 month-follow-up. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2022;31:275-287.
 78. Rae CL, Polyanska L, Gould van Praag CD, Parkinson J, Bouyagoub S, Nagai Y, Seth AK, Harrison NA, Garfinkel SN, Critchley HD. Face perception enhances insula and motor network reactivity in Tourette syndrome. *Brain*. 2018;141(11):3249-3261. <https://doi.org/10.1093/brain/awy254>
 79. Ramkiran S, Heidemeyer L, Gaebler A, Shah NJ, Neuner I. Alterations in basal ganglia-cerebello-thalamo-cortical connectivity and whole brain functional network topology in Tourette's syndrome. *Neuroimage Clin*. 2019;24:101998. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101998>
 80. Robertson MM. Gill de la Tourette syndrome: the complexities of phenotype and treatment // *Br. J Hosp Med (Lond)*. 2011;72(2):100-107.
 81. Rosenfield D, Smits JAJ, Hofmann SG, Mataix-Cols D, de la Cruz LF, Andersson E, et al. Changes in dosing and dose timing of D-cycloserine explain its apparent declining efficacy for augmenting exposure therapy for anxiety-related disorders: an individual participant-data meta-analysis. *J Anxiety Disord*. 2019; 68:102-149.
 82. Rudić T. Domestic violence sombor, republic of Serbia Society. *Environment. Development*. 2021;3(60):31-36.
 83. Saad JF, Griffiths KR, Korgaonkar MS. A Systematic Review of Imaging Studies in the Combined and Inattentive Subtypes of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Front Integr. Neurosci*. 2020;14:31. <https://doi.org/10.3389/fnint.2020.00031>
 84. Schüller T, Fischer AG, Gruendler TOJ, Baldermann JC, Huys D, Ullsperger M, Kuhn J. Decreased transfer of value to action in Tourette syndrome. *Cortex*. 2020;126:39-48. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2019;12:027>.
 85. Silvestri PR, Chiarotti F, Baglioni V et al. Health-related quality of life in patients with Gilles de la Tourette syndrome at the transition between adolescence and adulthood // *Neurol Sci*. 2016;37(11):1857-1860.
 86. Smith PK, Robinson S, Marchi B. Cross-national data on victims of bullying: What is really being measured? *International Journal of Developmental Science*. 2016;10:9-19.
 87. Storch EA, Wilhelm S, Sprich S, Henin A, Micco J, Small BJ, et al. Efficacy of augmentation of cognitive behavior therapy with weight-adjusted D-cycloserine vs placebo in pediatric obsessive-compulsive disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2016;73:779-788.
 88. Sukhodolsky DG, Woods DW, Piacentini J, Wilhelm S, Peterson AL, Katsoch L, Dziura J, Walkup JT, Scahill L. Moderators and predictors of response to behavior therapy for tics in Tourette syndrome // *Neurology*. 2017;88:1029-1036.
 89. Surén P, Bakken IJ, Skurtveit S, Handal M, Reichborn-Kjennerud T, Stotenberg C, Nøstvik LI, Weidle B. *Tidsskr Tourette syndrome*. 2019;139(17). <https://doi.org/10.4045/tidsskr.19.0411>
 90. Swedo SE, Leckman JF, Rose NR. From research subgroup to clinical syndrome: Modifying the PANDAS criteria to PANS (pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome). *Pediatr Therapeut*.2012;2:2-8.
 91. Tanvi S, Jacubovski E, Muller-Vahl KR. New insights into clinical characteristics of Gilles de la Tourette Syndrome: Findings in 1032 patients from a Single German Center. *Front. Neurosci*. 2016;10:415. <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00415>.

Сведения об авторах

Султанова Аклима Накиповна — д.м.н, профессор кафедры психиатрии, наркологии, психотерапии и клинической психологии Новосибирского государственного медицинского университета. E-mail: sultanova.aklima@yandex.ru

Луговенко Вероника Алексеевна — преподаватель кафедры психиатрии, наркологии, психотерапии и клинической психологии Новосибирского государственного медицинского университета. E-mail: psy_loo@mail.ru

Поступила 05.12.2022

Received 05.12.2022

Принята в печать 15.02.2023

Accepted 15.02.2023

Дата публикации 29.03.2024

Date of publication 29.03.2024

Исторические предпосылки и современные аспекты применения транскраниальной микрополяризации при эпилепсии

Шелякин А.М.¹, Преображенская И.Г.¹, Горелик А.Л.², Нарышкин А.Г.²

¹Институт медицинской реабилитации им. проф. Богданова, Санкт-Петербург, Россия

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

Обзорная статья

Резюме. Целью настоящего литературного обзора является анализ доказательств эффективности применения электротерапии в лечении эпилепсии. В хронологическом порядке приводятся мнения различных ведущих ученых и врачей древности, XVIII, XIX веков, таких как Авиценна, Д. Уэсли, В. Эрб и др., основанные на результатах собственных работ, о возможностях использования «животного», статического, гальванического тока в лечении эпилепсии. Особое внимание уделяется набирающему популярность в последние десятилетия методу транскраниальной микрополяризации, в основе которого лежит воздействие на проекции выбранных корковых структур постоянным током низкой интенсивности. Приводятся данные экспериментальных и клинических исследований, проведенных под руководством член-корр. АМН СССР Г.А. Вартаняна, академика АМН СССР Н.П. Бехтерева и др., а также зарубежными авторами, свидетельствующие об эффективном применении микрополяризации в лечении эпилепсии. Обсуждаются возможные перспективы развития метода для получения наибольшего лечебного эффекта. Результатом таких работ может стать разработка метода биоуправляемой микрополяризации.

Ключевые слова: транскраниальная микрополяризация, транскраниальная стимуляция постоянным током, нейромодуляция, гальванизация, эпилепсия

Информация об авторах

Шелякин Алексей Михайлович* — e-mail: sheliakin@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3423-6823>
Преображенская Ирина Георгиевна — e-mail: preshel@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4438-9770>
Горелик Александр Леонидович — e-mail: gorelik_a@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9856-7264>
Нарышкин Александр Геннадьевич — e-mail: naryshkin56@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6156-7209>

Как цитировать: Шелякин А.М., Преображенская И.Г., Горелик А.Л., Нарышкин А.Г. Исторические предпосылки и современные аспекты применения транскраниальной микрополяризации при эпилепсии. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2024; 58:1:66-77. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2024-1-742>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Historical background and modern aspects of application of transcranial micropolarization in epilepsy

Alexey M. Shelyakin ¹, Irina G. Preobrazhenskaya ¹, Alexander L. Gorelik ², Alexander G. Narishkin ²

¹Medical Rehabilitation Institute named after prof. Bogdanov, St. Petersburg, Russia

²V.M. Bekhterev National medical research center for psychiatry and neurology, Saint-Petersburg, Russia

Review article

Summary. The purpose of this literature review is to analyze the evidence of the effectiveness of the use of electrotherapy in the treatment of epilepsy. In chronological order, the opinions of various leading scientists and doctors of antiquity, XVIII, XIX centuries, such as Avicenna, J Wesley, W Erb, etc., based on the results of their own work, are presented on the possibilities of using animal, static, galvanic current in the

Автор, ответственный за переписку: Шелякин Алексей Михайлович — sheliakin@mail.ru

Corresponding author: Alexey M. Shelyakin — e-mail: sheliakin@mail.ru

© Шелякин А.М., Преображенская И.Г., Горелик А.Л., Нарышкин А.Г.



treatment of epilepsy. Particular attention is paid to the transcranial micropolarization method, which has been gaining popularity in recent decades, based on the effect of low-intensity direct current on the projections of selected cortical structures. The data of experimental and clinical studies conducted under the guidance of corresponding member GA Vartanyan, academician NP Bekhtereva, etc., as well as foreign authors, testifying to the effective use of micropolarization in the treatment of epilepsy are presented. Possible prospects for the development of the method for obtaining the greatest therapeutic effect are discussed. The result of such work may be the development of a method of bio-controlled micropolarization.

Key words: transcranial micropolarization, transcranial direct current stimulation, neuromodulation, galvanization, epilepsy.

Information about the authors

Alexey M. Shelyakin — e-mail: sheliakin@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3423-6823>

Irina G. Preobrazhenskaya — preschel@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4438-9770>

Alexander L. Gorelik — e-mail: gorelik_a@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9856-7264>

Alexander G. Narishkin — e-mail: naryshkin56@mail.ru;

To cite this article: Shelyakin AM, Preobrazhenskaya IG, Gorelik AL, Narishkin AG. Historical background and modern aspects of application transcranial micropolarization in epilepsy. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2024; 58:1:66-77. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2024-1-742> (In Russ.)

Conflict of interest: the authors declare no conflicts of interest.

Главной целью любой противоэpileптической терапии является купирование у больного имеющихся приступов, однако проведенные исследования по изучению эффективности противоэpileптического медикаментозного лечения показали, что 25% пациентов с диагностированной впервые эпилепсией так и не смогли избавиться от припадков [26]. По другим сведениям, к фармакологическому лечению оказались не восприимчивы 15% больных с идиопатической генерализованной эпилепсией и 40-50% с фокальной эпилепсией [33]. К этому можно добавить высокую степень токсичности противоэpileптических препаратов, приводящих к поражению кожных покровов, различных внутренних органов (печени, почек, желудочно-кишечного тракта), расстройству ЦНС и др. [16]. Также, одной из проблем является вероятность проявления у пациентов при приеме практически любых противоэpileптических препаратов парадоксальной реакции, заключающейся в увеличении частоты приступов и возникновении новых типов припадков [9,51]. Что касается хирургического вмешательства, то кандидатами на операцию могут стать только некоторые из пациентов с лекарственно-устойчивой эпилепсией [40]. Основным ограничением является расположение требующей удаления эпилептогенной мозговой ткани в пределах функционально важных областей головного мозга, таких как моторная, зрительная кора, речевые зоны [33]. Исходя из сказанного, можно констатировать, что нахождение новых эффективных и более безопасных способов лечения эпилепсии остается очень важной задачей.

В настоящее время одним из наиболее перспективных направлений является нейростимуляционная терапия, продемонстрировавшая за последние несколько десятилетий впечатляющий результат в лечении эпилепсии, что дало основание некоторым авторам даже говорить о наступлении «эры нейростимуляции» [40]. Важным

достоинством нейростимуляции, по сравнению с лекарственной противоэpileптической терапией и резективной хирургией, является возможность непосредственно влиять на сформировавшуюся эпилептическую систему связей посредством целевой функциональной коррекции узловых структурных образований, ответственных за формирование и регуляцию судорожных приступов.

Нейростимуляционная терапия делится на инвазивные методы — стимуляция корковых и глубоких структур мозга (Deep Brain Stimulation—DBS), ответная нейростимуляция (Responsive Neurostimulation-RNS), стимуляция блуждающего нерва (Vagal Nerve Stimulation-VNS) и неинвазивные методы — транскраниальная магнитная стимуляция (Transcranial Magnetic Stimulation-TMS), транскраниальная микрополяризация/стимуляция постоянным током (Transcranial Direct Current Stimulation-tDCS), чрескожная стимуляция блуждающего и тройничного нервов (Trigeminal Nerve Stimulation-TNS) [10,37]. При этом транскраниальная стимуляция постоянным током, обладающая выраженным нейромодулирующим свойством, имеет ряд преимуществ по сравнению с другими методами лечения, которые проявляются в безопасности, хорошей переносимости и отсутствии выраженных побочных эффектов¹ [17,40]. Эти качества микрополяризации обусловлены использованием малого постоянного тока (до 1-2 мА)², действие которого может быть сопоставимо с физиологическими процессами, обеспечивающими работу мозга [2,6,15], в то

¹ Также можно добавить экономичность и портативность метода, что предполагает в будущем сделать возможным лечение в домашних условиях [37].

² Поскольку действие тока зависит не только от применяемой интенсивности, но и от площади электродов, при сравнительном анализе параметров воздействия более корректно использовать показатель плотности тока (мА/см²), терапевтические значения которого лежат в границах 0.01-0.1 мА/см².

время как, например, параметры применяемой в клинических целях импульсной электростимуляции часто являются не физиологичными, так как могут превышать величину собственных токов мозга в сотни раз [3]. Все перечисленные особенности постоянного тока низкой интенсивности вызывают у исследователей растущий интерес к его лечебным свойствам. Если в 2010 году ключевое слово tDCS присутствовало в 130 научных публикациях, то в 2020 году оно обнаруживается уже в 962 статьях [25].

В заключение хотелось бы привести высказывание одного из ведущих советских нейрофизиологов академика, члена академии медицинских наук СССР, В.С.Русинова [15]: «Общая физиология нервной системы не знает лучшего фактора в качестве раздражителя, постепенно меняющего состояние нервного субстрата, чем слабый постоянный ток».

Исторические предпосылки

В Древнем мире для лечения различных заболеваний, в том числе и эпилепсии, часто использовалось «животное» электричество: к больному месту прикладывали электрического сома или ската [52]. Такой подход к пациентам с эпилепсией применял и знаменитый персидский ученый и врач Ибн-Сина (Авиценна, 980-1037), он считал, что подобная стимуляция лобной кости может способствовать улучшению состояния таких больных [32].

Несмотря на то, что термин «электричество» был впервые введен английским физиком Уильямом Гильбертом (William Gilbert, 1544—1603) в 1600 г., а одна из первых электростатических машин была изобретена немецким физиком Отто фон Герике (Otto von Guericke, 1602–1686) в 1663 году, наибольший интерес к лечебным электровоздействиям возник с момента создания в 1745 году «лейденской банки» [24], первого конденсатора статического электричества³. Уже через 10 лет в 1756 году британский проповедник Вустерского собора Ричард Ловетт (Richard Lovett, 1692–1780) в своем учебнике по использованию электричества в медицинских целях⁴ указал на эффективное применение электризации «головы или головы и руки» у больных с эпилепсией, не являющейся наследственной или вызванной «страхом». Такого же мнения придерживался и другой известный английский протестантский проповедник Джон Уэсли (John Wesley, 1703-1791). В своей книге, изданной в 1759 году, он писал следующее о влиянии электричества: «Это очень полезно при эпилепсии, если только она не является наследственным заболеванием, но и тогда оно, по крайней мере, не причиняет вреда» [55].

Более многочисленные публикации об эффективности электротерапии при эпилепсии стали

появляться после создания в 1800 году первого источника гальванического (постоянного) тока итальянским ученым Алессандро Вольта (Alessandro Volta, 1745-1827), получившего название «Вольтов столб». Уже в 1801 году в диссертации немецкого врача Христиана Генриха Эрнста Бишоффа (Christian Heinrich Ernst Bischoff, 1781—1861), было описано вполне успешное применение у больного с эпилепсией гальванотерапии посредством одновременно двух «Вольтовых столбов»⁵. В 1803 году вышла книга русского физика В.В.Петрова (1761-1834), в которой автор упоминает об успехах врачей в лечении эпилепсии с помощью гальванического тока [13].

В 1819 году была напечатана монография члена Королевского лондонского колледжа хирургов Джона Мансфорда (John Griffith Mansford, 1786?-1863) [41], в которой автор не только рассматривает теорию возникновения эпилепсии, но и, основываясь на собственных результатах⁶, предлагает в качестве лечения этого тяжелого заболевания катодную гальванизацию области, находящейся «как можно ближе к мозгу» (затылок, шейный отдел)⁷, с помощью электрода размером в шестипенсовую монету (диаметр 19,41 мм)⁸. Дж.Мансфорд писал, что несмотря на то, что не всем больным этот метод помогает и болезнь может вернуться, поскольку «излечение не всегда есть исцеление», он не знает ни одной формы эпилепсии, при которой применение гальванотерапии было бы неприемлемо. Главное — не использовать «мощные прерывистые средства время от времени», а воздействовать «слабой постоянной силой постоянно» (лат. «Gutta cavat lapidem non vi sed saepe cadendo»)⁹.

В 1822 году вышла книга немецкого доктора медицины из Штаттхагена Георга Фридриха Моста (Georg Friedrich Most, 1749-1832), посвященная также эпилепсии и новому методу лечения этого заболевания — гальванизации [43]. Уже через год в 1823 году Г.Ф.Мост опубликовал еще одну монографию на ту же тему [44]. В комментариях к тексту французского издания 1825 года¹⁰ автор указывает, что к этому времени он провел достаточно эффективное лечение более чем у 300 больных эпилепсией [45]. Основная мысль, которую он высказывает в своих трактатах, это необходимость нахождения правильных сочетаний различных лечебных подходов и, прежде всего, «трех сестер одной матери» — электризации¹¹ (отучает мышцу от спазмирования), гальванизации

⁵ Christian Heinrich Ernst Bischoff. Diss. inaug. med. De usu galvanismi in arte medica. Jenae: On Bibliopolio Academico; 1801.

⁶ Подробно описаны истории болезни и лечение гальванизацией 9-ти больных в возрасте от 8 до 30 лет.

⁷ Анод накладывался на бедро или колено.

⁸ О признании книги врачебным сообществом свидетельствует ее быстрый перевод на немецкий язык и издание в 1822 году в г. Лейпциге.

⁹ «Капля долбит камень не силой, но частым падением».

¹⁰ Перевод книги за 1822 год.

¹¹ Использование статического тока.

³ В этом же году был изобретен схожий аппарат, носивший название «медицинской банки» (банка Клейста).

⁴ Lovett R. The Subtil Medium Prov'd. London: Printed for J. Hinton, in Newgate-street W. Sandby, in Fleet-street, and R Lovett, at Worcester; 1756.

(устраняет дисгармонию жизненной энергии и нарушения, вызванные эпилепсией) и магнетизма¹² (равномерно распределяет жизненную энергию), комбинация которых, по его мнению, является самым действенным лекарством от эпилепсии¹³. Для реализации своей идеи Г.Ф.Мост даже создал специальный аппарат с громким названием *Triportentum* (с лат. «чудо из чудес»).

Российский врач и действительный член физико-медицинского общества Франц Белявский (1800?—1859) в своих лекциях, прочитанных в Московском университете в 1845-1846 гг., в список излечиваемых с помощью гальванизма болезней включил «падучую болезнь (*Epilepsia*)» [1]. В качестве примера он приводит подробное описание успешных случаев применения гальванического тока в лечении эпилепсии.

Немецкий и английский врач Юлиус Альтхаус (*Julius Althaus*, 1833-1900), будучи большим пропагандистом применения электричества в медицинских целях, в своем труде, опубликованном в 1870 году [20], дает ряд рекомендаций по применению гальванизации при эпилепсии. Он считает, что наилучшими областями для приложения тока являются сосцевидные отростки, шейный симпатический ганглий и периферические нервы, в местах расположения которых возникает аура. Причем, если ощущение ауры начинается в слизистых оболочках, необходимо применять отрицательный электрод, а если в эпигастральной области — положительный. Ю.Альтхаус писал, что он использовал гальванический ток в качестве лечебного воздействия у шестидесяти четырех пациентов с эпилепсией и только двум из них данное лечение не подошло. По его мнению, такие результаты являются обнадеживающими и требующими дальнейшего исследования.

Выдающийся немецкий невропатолог Вильгельм Эрб (*Wilhelm Heinrich Erb*, 1840-1921) в своем руководстве по электротерапии за 1882 год [30], ссылаясь на положительные результаты применения гальванического тока в лечении эпилепсии, полученные известными врачами и учеными, такими как польским и немецким гистологом, эмбриологом, неврологом Робертом Ремаком (*Robert Remak*, 1815-1865), австро-венгерским врачом Морицом Бенедиктом (*Moriz Benedikt*, 1835-1920), уже упомянутым здесь Юлиусом Альтхаусом, а также в ходе собственных исследований, приходит к выводу, что бороться непосредственно с самими приступами посредством электрического тока невозможно, а все усилия должны быть направлены на устранение эпилептических изменений мозга. Этого можно достичь с помощью «прямого подхода» — воздействием гальванического тока на головной мозг, шейные симпатические ганглии, шейный отдел спинного мозга и «косвенного подхода» — воздействием на

периферические нервы¹⁴. При этом В.Эрб большие надежды возлагает на электротерапию именно в качестве вспомогательного лечебного метода. Однако, он также отмечает, что несмотря на все впечатляющие достижения гальванотерапии в лечении эпилепсии, большого количества последователей этого направления не наблюдается.

В этой связи следует заметить, что к концу 19-го века стал наблюдаться определенный спад интереса не только к гальванотерапии при эпилепсии, но и вообще к электротерапии. Это связано с рядом причин, которые обусловили появление скепсиса и даже негативного отношения к электрическому току, как лечебному фактору. Постоянно появляющиеся еще с 18-го века излишне хвалебные и зачастую необоснованные отзывы о «целительных» свойствах электричества способствовали недобросовестному коммерческому использованию гальванизации в медицинских целях, что приводило к дискредитации самого метода [17]. На таком фоне бурное развитие фармакологии еще больше затормозило дальнейшее изучение лечебных свойств гальванического тока при различных заболеваниях ЦНС и, в частности, при эпилепсии. Тем не менее, ко второй половине 20-го столетия, согласно данным В.И.Морозова и Ю.П.Полянского [12], был выполнен ряд исследований (А.Р.Киричинский, 1925; Д.А.Лапицкий, О.А.Наумова, 1940; Г.Ю.Белицкий, 1954 и др.), в которых для лечения эпилепсии применяли постоянный ток. Отмечается, что в этих работах авторы использовали воздействие большой интенсивности без учета наличия у больных повышенной судорожной готовности, несмотря на это в некоторых случаях были получены хорошие результаты.

Новый этап исследований

С середины 20-го века внимание многих ученых стали привлекать эффекты, вызванные действием постоянного тока малой интенсивности (микрополяризации/стимуляции постоянным током) на ЦНС животных и человека [17], что способствовало дальнейшему изучению влияния микрополяризации и на проявление судорожных состояний.

Проведенные на животных экспериментальные исследования показали, что интрацеребральная микрополяризация миндалевидного тела и хвостатого ядра кошки вызывала в 100% случаев купирование сформированных судорожных реакций, как при наличии в коре одного, так и двух эпилептических очагов. Причем уже после однократного воздействия возобновление приступов не наблюдалось по крайней мере неделю. Такая же реакция отмечалась и при микрополяризации височной коры интактного полушария [5]. Важным результатом дальнейших экспериментов стало вы-

¹² Использование металломагнитов.

¹³ Сочетание воздействий определялось индивидуально, длительность процедуры 15-25 минут, 1-2 раза в день, в течение двух-восьми недель.

¹⁴ В качестве прямого и косвенного подходов В.Эрб рассматривает также осторожное воздействие на мозг фарадическим током (переменный ток нестабильной частоты).

явление двукратного урежения регистрируемых в эпилептическом очаге высокоамплитудных пик-волн на транскраниальную микрополяризацию проекций височной (анод) и теменной (катод) областей здорового полушария. Данный эффект был обусловлен вовлечением в системный ответ амигдалы и каудального ядра. Примечательно, что увеличение силы тока в 2-4 раза приводило к обратной реакции, при этом учащение пик-волн сопровождалось двигательными проявлениями, схожими с малыми приступами [5].

Противоэпилептические свойства малого постоянного тока были также подтверждены в более поздних работах. Так, было показано, что проведение ежедневной интрацеребральной поляризации миндалины крысы в течение двух недель приводило к торможению развития и выраженности киндлинг-реакции¹⁵ сроком до месяца [54]. Точно такой же эффект был продемонстрирован и при транскраниальной катодной стимуляции постоянным током лобной коры крысы [35]. Выбор отрицательного полюса в качестве активного электрода был продиктован полученными многими исследователями данными, свидетельствующими о снижении под действием катода постоянного тока корковой возбудимости [17], которая при эпилепсии может быть аномально повышена [34]. Что касается ингибирования киндлинг-реакции, то, по нашему мнению, такой эффект, возможно, обусловлен влиянием транскраниальной микрополяризации лобной коры посредством кортикофугальных связей на хвостатое ядро, входящее в так называемую «тормозную систему» мозга [7]. Необходимо также отметить, что выраженный противоэпилептический эффект отмечался и при непосредственном транскраниальном воздействии катодом постоянного тока на созданный в лобной коре эпилептический очаг [38], а также при вызове экспериментального эпилептического статуса [36] и в условиях острого эпилептического приступа [28]. Особо важно подчеркнуть, что противоэпилептическое действие микрополяризации всегда воспроизводилось при повторных применениях [38].

Кроме того, как выяснилось, комбинация катодной поляризации с некоторыми противоэпилептическими препаратами может быть более эффективной, в сравнении с их применением по отдельности. Так, внутривенное введение лоразепама в субтерапевтической дозе¹⁶ в сочетании с транскраниальной катодной микрополяризацией еще больше сокращало продолжительность приступов, увеличивало латентность генерализованных тонико-клонических припадков и полностью предотвращало возникновение повторных приступов [28]. Авторы считают, что такой эффект

обусловлен усилением внутрикоркового ГАМКергического торможения.

Также в ряде работ указывается на зависимость противоэпилептического эффекта от поляриности, силы тока и продолжительности транскраниальной фокальной микрополяризации [38]. Авторы наблюдали отсутствие терапевтического действия анодного постоянного тока, тогда как катодное воздействие приводило к значительному повышению порога локализованной судорожной активности¹⁷, длившемуся после прекращения подачи тока более двух часов. При этом такая длительность последствий достигалась только при воздействии током в течение 60 минут, а если ток увеличивали в два раза, аналогичный эффект получали при 30-минутной микрополяризации.

Транскраниальная катодная стимуляция постоянным током непосредственно очага эпилептической активности животных приводила к соответствующим изменениям и в ЭЭГ-паттернах [57,58]. Было отмечено уменьшение количества комплексов пик-медленная волна непосредственно во время воздействия, снижение бета- и гамма-колебаний, но при этом увеличение представленности дельта-волн. Применение катодной поляризации у здоровых крыс вызывало аналогичное повышение дельта-колебаний. Однако, после микрополяризации в течение двух недель наблюдений количество комплексов пик-медленная волна снова увеличивалось, а медленно-волновая активность снижалась. Повторные воздействия полностью воспроизводили полученный эффект. Авторы полагают, что представленные в экспериментах на животных с эпилепсией изменения в ЭЭГ-показателях на действие катода постоянного тока свидетельствуют о гиперполяризации клеток коры головного мозга, приводящей к снижению очаговой возбудимости. Кроме того, высказывается предположение, что тормозное влияние катодной поляризации связано с усиленным индуцированием дельта-волн.

Еще одним важным следствием применения транскраниальной катодной поляризации у крыс с эпилепсией является сохранность и даже улучшение некоторых поведенческих характеристик. В этой связи существует мнение, что транскраниальная стимуляция постоянным током обладает не только противоэпилептическим, но и нейропротекторным действием [36].

Таким образом, экспериментальные исследования, проведенные в последние десятилетия, свидетельствуют о наличии по крайней мере двух механизмов, посредством которых можно купировать эпилептические приступы, применяя транскраниальную микрополяризацию. Одним из них является нейромодуляция структур головного мозга, участвующих в формировании и регуляции судорожных проявлений (миндалевидный комплекс, хвостатое ядро), другим — торможение эпилептической активности непосредственно в очаге. Можно допустить, что первый механизм

¹⁷ Определялся с помощью постоянно увеличивающейся импульсной стимуляции коры.

¹⁵ Повторяющаяся подпороговая стимуляция амигдалы прогрессивно снижает порог судорожной готовности, что в конечном итоге приводит к возникновению эпилептического приступа.

¹⁶ Не подавляла миоклонические подергивания, но предотвращала генерализованные тонико-клонические припадки менее чем у 50% животных.

является более универсальным, поскольку предполагает осуществление нейромодулирующего влияния на структурные образования, входящие в эпилептическую (кора, миндалина, гиппокамп и др.) и антиэпилептическую (хвостатое ядро, гипоталамус, ретикулярная формация и др.) системы, которые ответственны, соответственно, за формирование патологических внутрицентральных и межцентральных связей и блокирование распространения чрезмерных нервных разрядов. Кроме того, важно обратить внимание и на тот факт, что активация образований эпилептической системы является триггерным механизмом для вовлечения антиэпилептической системы [11]. В связи с вышеизложенным можно предположить, что если первый механизм может применяться для купирования приступов, возникающих при генерализованной и фокальной эпилепсии, то второй — в большей степени при фокальной.

По нашим сведениям, в 20 веке первый *клинический опыт* применения микрополяризации в качестве противоэпилептической терапии был получен в Институте экспериментальной медицины АМН СССР (г. Ленинград) [5]. Больному с неподдающейся никаким методам лечения тяжелой формой эпилепсии (60-100 приступов в день, часто с потерей сознания) была проведена интрацеребральная микрополяризация различных структурных образований головного мозга¹⁸. Сила применяемого тока составляла 0.01-0.1 мкА, продолжительность воздействия 5-20 минут, поляризующая поверхность электрода — не более 0.3 мм². Оказалось, что наиболее продолжительное купирование очаговой судорожной активности наблюдалось после микрополяризации миндалевидного тела. Однократное воздействие вызывало у больного нормализацию биоэлектрической активности головного мозга, которая сопровождалась прекращением эпилептических приступов. Бесприступный период длился не менее одной недели.

Неинвазивный транскраниальный вариант микрополяризации для лечения эпилепсии у человека был предложен в работе Ю.П. Полянского (1982)¹⁹. У больных с фокальной эпилепсией активный катод или анод располагались на лобной и височной областях пораженного или относительно сохранного полушария, соответственно (моноталеральный вариант), индифферентный электрод находился на противоположном предплечье. У пациентов с генерализованными пароксизмами и диффузной эпилептической активностью активный катод или анод располагались несколько выше надбровных дуг на обоих полушариях (билатеральный вариант), индифферентный электрод находился на пояснице. Площадь электродов составляла 3х4 см, сила тока — 0.2-1.0 мА, время од-

ной процедуры равнялось 3-м часам при хорошей переносимости силы тока 0.2 мА, при появлении у пациентов головокружения, головных болей и др. процедура проводилась дважды в день по 1.5 часа. Продолжительность всего курса — 20-25 процедур, повторные курсы через 1—1.5 месяца.

В ходе курсового лечения с применением транскраниальной микрополяризации у пациентов с эпилепсией уже к 5-7 процедуре наблюдалось урежение пароксизмов, положительные изменения психоэмоционального состояния, улучшение биоэлектрической активности головного мозга. Максимальный эффект достигался к 15-ой процедуре, к 20-25-ой отмечалась стабилизация достигнутого результата, который сохранялся в течение 1-6-ти месяцев после окончания лечебного курса. Необходимо отметить, что при абсансах стволового происхождения микрополяризация оказалась малоэффективной [12].

Основной вывод, который делает Ю.П. Полянский по результатам своих исследований, заключается в том, что эффективность транскраниальной поляризации у больных с судорожными состояниями обусловлена активацией антиэпилептической системы.

Следующая работа, которая по мнению ряда зарубежных авторов [47] являлась пионерской и стала отправной точкой для последующих разработок протоколов применения транскраниальной стимуляции постоянным током у больных с эпилепсией различной этиологии, была посвящена применению микрополяризации у детей с генерализованными судорожными приступами при органическом поражении головного мозга и ДЦП [18]. Использовались электроды площадью 4-6 см², расположенные в корковых проекциях задневисочной (анод) и теменной (катод) областей на каждом полушарии. Сила тока варьировала в пределах 0.3—0.7 мА, длительность процедуры составляла 20-40 минут, курс не превышал 15 процедур.

В результате проведенного микрополяризационного лечения количество приступов у детей с наличием частых судорожных припадков снизилось в 7-10 раз по сравнению с исходными показателями. У детей с наличием редких судорожных припадков отмечалось значительное увеличение временного промежутка между приступами. В последующие 3-6 месяцев после микрополяризации могло наблюдаться постепенное увеличение количества приступов, но не до исходного уровня (в 2-4 раза меньше, по сравнению с их количеством до начала лечения). Анализ биоэлектрической активности головного мозга показал на фоне общего улучшения ЭЭГ-картины отсутствие генерализованной и очаговой пароксизмальной активности при незначительной выраженности эпилептиформной активности.

Авторы считают, что противоэпилептический эффект микрополяризации прежде всего обусловлен направленным изменением структурно-функционального состояния ряда подкорковых структур, ответственных за формирование и блокирование эпилептических проявлений.

¹⁸ Исследования проводились совместно с А.Н.Шандуриной, Д.К.Камбаровым, нейрохирургом О.П.Писаревским.

¹⁹ Полянский Ю.П. Транскраниальная поляризация в комплексном лечении больных с эпилепсией. Автореф. дисс. ...канд.мед.наук. Л.; 1982.

В последующие 20 лет с момента выхода представленной выше работы наблюдался значительный рост количества публикаций, главным образом зарубежных авторов, посвященных исследованиям применения малого постоянного тока в качестве лечебного воздействия у больных с эпилепсией, что способствовало появлению нескольких обзорных статей [33, 40, 48, 49]. В одном из последних систематических обзоров [47] авторы, проанализировав результаты, полученные после транскраниальной микрополяризации у 253 детей и взрослых преимущественно с фармакорезистентной эпилепсией, пришли к выводу, что в 84% случаев отмечается значительное уменьшение клинических приступов (за период наблюдений, составляющий 1-2 месяца) и в 43% снижение различных эпилептических паттернов на ЭЭГ в межиктальный период. Основные побочные явления, проявлявшиеся при проведении электротерапии малым постоянным током, были умеренными и характеризовались зудом или покалыванием, в некоторых случаях появлением кожной сыпи, небольшой головной болью, в одном случае возникшим поверхностным ожогом. Что касается риска провоцирования судорожных припадков во время лечебных воздействий, то он оказался низким, поскольку из 253 пациентов только у 5-ти человек с лекарственно-устойчивой эпилепсией возникли кратковременные фокальные приступы с нарушением сознания. В этих случаях процедуры были немедленно прекращены, при этом введение антиэпилептических препаратов или других поддерживающих мер не потребовалось.

В продолжение этой темы стоит обратить внимание на интересный факт, полученный при проведении транскраниальной катодной поляризации очага судорожной активности у больных с височной эпилепсией и склерозом гиппокампа [50]. Из 20 человек, проходивших лечение, у 18 пациентов в течение месяца после процедур наблюдалось заметное снижение частоты судорожных приступов (в среднем до 50% от исходного уровня, на placebo — 6%), тогда как у 2-х больных, наоборот, увеличение на 25 и 37%. Однако, через еще один месяц наблюдений у этих двух пациентов отмечалось уже значительное уменьшение количества припадков до 50% от исходных показателей. Надо полагать, что такие клинические изменения отражают способность микрополяризации вызывать функциональную дестабилизацию в зоне эпилептической активности, на которую и было направлено воздействие, с последующей перестройкой мозговой деятельности в сторону, более близкой к норме²⁰.

В работе, посвященной применению у детей с аутизмом транскраниальной катодной стимуляции постоянным током правого полушария мозжечка и анодным воздействием на левую дорсолатеральную кору (ток 2 мА, площадь электродов 5x5 см, длительность сеанса 20 минут, курс 20

процедур), авторы обратили внимание на один случай, в котором у пациента с сопутствующей эпилепсией после курсового лечения не был обнаружен эпилептический очаг в левой лобной области, исходно там находящийся вместе с еще одним в левой височной доле [29]. Такой эффект был объяснен улучшением лобно-мозжечковых функциональных связей, которые, по данным авторов со ссылками на другие работы, нарушены при эпилепсии и аутизме. На этом основании даже высказывается предположение о возможном применении в будущем транскраниальной мозжечковой стимуляции постоянным током в лечении коморбидной эпилепсии. При этом почему-то не рассматривается возможное участие в полученном эффекте примененной в сочетании с воздействием на мозжечок анодной микрополяризации лобной коры, которая, как свидетельствуют более ранние исследования, приводит к снижению параксизмальной активности на ЭЭГ у больных с разной патологией ЦНС [4, 12, 14, 19].

Таким образом, весь представленный экспериментальный и клинический материал свидетельствует, что применение малого постоянного тока при эпилепсии способствует снижению судорожных проявлений. Однако, для достижения более прогнозируемого и устойчивого эффекта необходимо решить в ближайшей и дальней перспективе ряд важных задач.

Перспективы развития

Одной из таких задач является выбор оптимальных параметров постоянного тока — интенсивности, полярности, длительности воздействия и др. Эти показатели очень важны ввиду того, что их изменения могут привести или к усилению эффекта микрополяризации, или к смене его направленности. Так, было показано, что если транскраниальная стимуляция постоянным анодным током 1 и 2 мА (площадь электродов 35 см²) моторной коры здоровых испытуемых приводит к повышению корковой возбудимости, то при катодном воздействии, 1 мА вызывает ожидаемое корковое торможение, а 2 мА — неожиданное усиление возбудимости коры [21]. Можно говорить, что в последнем случае результат катодной поляризации сопоставим с действием анода постоянного тока. В других работах, где катодную микрополяризацию током 2 мА (площадь электродов 35 см²) использовали уже в качестве лечебного воздействия, такие случаи не описываются [17]. Данные факты подтверждают сделанные ранее академиком В.С. Русиновым выводы о важной роли силы постоянного тока и исходного функционального состояния структур головного мозга в достижении поляризационных эффектов [15], а также указывают на необходимость осторожного переноса результатов, полученных у здоровых испытуемых, на пациентов с различными патологическими расстройствами ЦНС [47].

Не менее важным фактором, влияющим на результат микрополяризации является продолжи-

²⁰ Соответствует ряду положений теории «устойчивого патологического состояния» Н.П.Бехтерева [3].

тельность воздействия постоянным током [15, 38]. Анализ доступной нам литературы свидетельствует, что длительность одной такой процедуры при эпилепсии может варьировать у разных авторов в очень широких пределах — от 9 минут до 3-х часов (чаще всего 15-30 минут) [17]. При этом обоснование выбора таких границ отсутствует. Мы объясняем используемое в наших клинических исследованиях [18] 20-40 минутное воздействие тем, что за это время модулирующее влияние микрополяризации оказывается не только на функциональное состояние подэлектродной области, но и опосредованно транссинаптически на связанные с ней подкорковые структуры, а также на формирование следов памяти [5].

В настоящее время определено, что чем меньше интервал между процедурами, тем более выражены кумулятивные свойства микрополяризационных воздействий и наоборот [46]. Кроме того, как свидетельствуют экспериментальные исследования, каждодневные воздействия обеспечивают наиболее быструю стабилизацию и закрепление произошедших изменений в электрографических и поведенческих паттернах [5]. Из сказанного следует, что правильно подобранная пауза между процедурами является важным фактором для возможного достижения максимальной эффективности микрополяризационной терапии. Нами была обнаружена единственная статья [56], в которой было проведено сравнение клинической эффективности у больных с рефрактерной фокальной эпилепсией, проходивших псевдополяризацию (группа 1), курс реальной каждодневной 20-минутной транскраниальной катодной стимуляции постоянным током (группа 2) и 2-х разовые в день лечебные воздействия по 20 минут с 20-ти минутным перерывом между процедурами (группа 3). Было показано, что в ходе двухнедельного курса в обеих основных группах наблюдалось достоверное снижение частоты приступов в среднем на 55% (больше в группе 3), по сравнению с псевдополяризацией. Однако, если в группе 2 после окончания лечения отмечался на протяжении последующих 8 недель наблюдений постепенный возврат к исходным клиническим показателям, то в группе 3, после некоторой стабилизации достигнутых положительных результатов в течение 5-6 недель (снижение частоты приступов в среднем на 40%), в последние 2 недели наблюдений стала проявляться даже тенденция к увеличению клинического эффекта (снижение частоты приступов в среднем на 60%). Авторы, осознавая отсутствие в своей работе группы больных, которым применялось бы воздействие длительностью 40 минут без пауз, считают, что исследования роли интервала между процедурами для повышения противоэпилептической эффективности микрополяризации должны продолжиться.

В ряде исследований были получены интересные результаты, свидетельствующие о ведущем значении текущего функционального состояния ЦНС, которое обязательно надо учитывать для эффективного применения транскраниальной

стимуляции постоянным током [47]. Например, оказалось, что если пациентам с наличием непрерывных спайк-волн во время медленного сна проводить микрополяризацию в бодрствующем состоянии, то положительная динамика со стороны ЭЭГ не наблюдается [53]. Однако, когда таким же пациентам применялось воздействие во время сна, отмечалось снижение проявлений эпилептиформной биоэлектрической активности более чем на 30% [31].

Поскольку все больные с эпилепсией в обязательном порядке принимают противоэпилептические препараты с различными действующими веществами и индивидуально назначенной дозировкой, необходимо знать, какие возможные реакции могут наблюдаться при их взаимодействии с микрополяризационной терапией. Дело в том, что по имеющимся данным, некоторые используемые антиэпилептические средства, могут изменять ожидаемый результат от транскраниальной стимуляции постоянным током. Так, например, выше мы уже сообщали об усилении противоэпилептического эффекта при сочетании лоразепама и транскраниальной катодной микрополяризации. С другой стороны, оказалось, что такой распространённый противоэпилептический препарат как карбамазепин устраняет эффекты анодной поляризации. Кроме того, многие больные эпилепсией часто принимают и другие медикаменты от сопутствующих заболеваний (болезни сердца, артериальная гипертензия, антидепрессанты и др.), которые также по-разному влияют на непосредственные и отсроченные эффекты транскраниальной стимуляции постоянным током [17]. В этой связи изучение взаимного влияния фармакологических средств и микрополяризации является сложной, но необходимой задачей ближайшей перспективы, решение которой позволит снизить вариативность и непредсказуемость окончательного результата лечения.

Таким образом, все представленные данные свидетельствуют о ведущем влиянии функционального состояния ЦНС, изменяющегося под действием разнообразных факторов, на эффективность микрополяризации, что зачастую приводит к выраженным меж- и внутрииндивидуальным различиям в результатах, полученных не только в течение курсового лечения, но и в ходе самой процедуры. Для решения данной проблемы необходима медико-техническая реализация принципа «стимуляция мозга, зависящая от состояния мозга» (Brain State-Dependent Brain Stimulation — BSDBS) [23] или, другими словами, разработка биорегулируемой микрополяризации [17]. Создание системы управления различными параметрами тока с учетом изменений мозговой деятельности позволит применять воздействие только тогда, когда оно будет способствовать или усилению специфических паттернов ЭЭГ, связанных с различным проявлением поведенческой деятельности (когнитивной, двигательной и др.), или, наоборот, подавлению возникших в реальном времени aberrантных форм церебральной

активности (например, судорожной). В настоящее время данный принцип уже частично реализован с помощью метода, носящего название «ответная нейростимуляция», для лечения рефрактерной фокальной эпилепсии (при наличии не более двух эпилептических очагов) у больных в возрасте старше 18 лет [40]. В основе метода лежит воздействие с помощью краниально имплантированного нейростимулятора импульсным током (сила тока 0,5–12 мА, длительность импульса 160 мкс, частота 100–200 Гц, продолжительность 100 мс, за один раз подается до 5-ти пачек стимуляции) непосредственно на очаг эпилептической активности в случае регистрации аномальной ЭЭГ [42].

В результате применения отмечалось постепенное уменьшение судорожных проявлений до 40–70% от исходного уровня [27, 40, 42], что приблизительно соответствует показателям, полученным при использовании транскраниальной микрополяризации/стимуляции постоянным током. Эффект стимуляции имел достаточно длительное последствие, на сегодняшний день до 2-х—6-ти лет наблюдений. Однако, «ответная нейростимуляция» является инвазивным методом, требующим сложной междисциплинарной предоперационной подготовки, имеющим ограничения и не обладающим широким доступом [47]. Проведенный анализ побочных эффектов показал возникновение внутричерепного кровоизлияния в 2–5% случаев, дизестезии—в 6%, инфекции в месте имплантации—в 3–9%, головной боли—в 11%, боли в месте имплантации—в 16%, за период до 5,5 лет наблюдений [40, 42]. Решением многих вышеперечисленных проблем, возникающих при реализации принципа BSDBS с помощью инвазивного метода «ответная нейростимуляция», может стать замена импульсного тока на постоян-

ный ток низкой интенсивности при его неинвазивном использовании посредством транскраниальной биоуправляемой микрополяризации. Надо отметить, что экспериментальная разработка автоматического регулирования силы постоянного тока интенсивностью того или иного параметра ЭЭГ была выполнена еще в 70-х годах прошлого века [5], в то время как возможность применения такого подхода для лечения эпилепсии была показана только в последнее время. Как оказалось, управляемая обратной связью транскраниальная поляризация синусоидальным током способна купировать обнаруженную пик-волну корковой активности при генерализованной эпилепсии у грызунов [22]. Проведенные исследования на здоровых испытуемых [39] продемонстрировали четкое срабатывание установки биоуправляемой транскраниальной стимуляции постоянным током по заданному алгоритму, что дает основание утверждать о перспективности такого способа воздействия при различных заболеваниях ЦНС и, в частности, при эпилепсии.

Заключение

Таким образом, весь многовековой опыт применения электричества («животного», статического, гальванического тока) в лечении эпилепсии свидетельствует о наличии у него противоэпилептического эффекта. Особенно привлекательным в этом плане является постоянный ток низкой интенсивности, который за счет своих свойств считается одним из наиболее физиологически адекватных факторов воздействия на ЦНС, что дает все основания ожидать от его использования высокого и стабильного положительного результата.

Литература / References:

1. Белявский Ф. О гальвано-магнитном лечении, посредством гидроэлектрических токов. М.: В типографии Н.Степанова; 1847.
Belyavskij F. O gal'vano-magnitnom lechenii, posredstvom gidroe'lektricheskix tokov. M.: V tipografii N.Stepanova; 1847. (In Russ.).
2. Бехтерева Н.П. Здоровый и больной мозг человека. Л.: Наука; 1988.
Bekhtereva N.P. Zdorovy'j i bol'noj mozg cheloveka. L.: Nauka; 1988. (In Russ.).
3. Бехтерева Н.П., Камбарова Д.К., Поздеев В.К. Устойчивое патологическое состояние. Л.: Медицина; 1978.
Bekhtereva N.P., Kambarova D.K., Pozdeev V.K. Ustojchivoe patologicheskoe sostoyanie. L.: Medicina; 1978. (In Russ.).
4. Бобкова В.В. Изменения биоэлектрической активности головного мозга при его гальванизации. В кн.: Вопросы теории и практики электроэнцефалографии. Л.: Ленингр. ун-т; 1956.
Bobkova V.V. Izmeneniya bioe'lektricheskoy aktivnosti golovnoy mozga pri ego gal'vanizacii. V kn.: Voprosy' teorii i praktiki e'lektroe'ncefalografii. L.: Leningr. un-t; 1956. (In Russ.).
5. Вартамян Г.А., Гальдинов Г.В., Акимова И. М. Организация и модуляция процессов памяти. Л.: Медицина; 1981.
Vartanian G.A., Galdinov G.V., Akimova I.M. Organizaciya i modulyaciya processov pamyati. L.: Medicina; 1981. (In Russ.).
6. Воронцов Д.С. Общая электрофизиология. М.: Медгиз; 1961.
Voroncov D.S. Obshhaya e'lektrofiziologiya. M.: Medgiz; 1961. (In Russ.).
7. Дельгадо Х.М.Р. Мозг и сознание. М.: Мир; 1971.
Del'gado H.M.R. Mozg i soznanie. M.: Mir; 1971. (In Russ.).
8. Карпов В.А. Электрические измерительные приборы. М.-Л.: Московское акционерное издательское общество; 1927.

- Karpov V.A. E'lektricheskie izmeritel'ny'e pribory'. M.-L.: Moskovskoe akcionernoe izdatel'skoe obshchestvo; 1927. (In Russ.).
9. Колягин В.В. Эпилепсия. Иркутск: ИГМАПО; 2013.
Kolyagin V.V. E'pilepsiya. Irkutsk: IGMАPO; 2013. (In Russ.).
10. Котов А.С., Фирсов К.В., Санду Е.А. Фармако-резистентная эпилепсия. Клиническая лекция. РМЖ. 2021; 6: 33-39.
Kotov AS, Firsov KV, Sandu EA. Farmakorezistentnaya e'pilepsiya. Klinicheskaya lekcziya. RMZh. 2021;6:33-39. (In Russ.).
11. Крыжановский Г.Н. Общая патофизиология нервной системы. М.: Медицина; 1997.
Kry'zhanovskij G.N. Obshhaya patofiziologiya nervnoj sistemy'. M.: Medicina; 1997. (In Russ.).
12. Морозов В.И., Полянский Ю.П. Бессудорожная эпилепсия. Минск: Вышэйшая Школа; 1988.
Morozov V.I., Polyanskij Yu.P. Bessudorozhnaya e'pilepsiya. Minsk: Vy'she'jshaya Shko-la; 1988. (In Russ.).
13. Петров В.В. Известие о Гальвани-Вольтовских опытах... СПб.: Типография Медицинской Государственной Коллегии; 1803.
Petrov V.V. Izvestie o Gal'vani-Vol'tovskix opy'tax... SPb.: Tipografiya Medicinskoj Gosudarstvennoj Kollegii; 1803. (In Russ.).
14. Пушкин А.А., Сухов А.Г., Лысенко Л.В., Попов Д.А., Руденко В.В., Мелещенко Е.А. Об особенностях влияния транскраниальной микрополяризации на пространственно-временную организацию биоэлектрической активности мозга при коррекции эпилептиформной пароксизмальной активности у детей. Вопросы практической педиатрии. 2020;15(1):104-109. <https://doi:10.20953/1817-7646-2020-1-104-109>.
Pushkin AA, Suhov AG, Ly'senko LV, Popov DA, Rudenko VV, Meleshchenko EA. Impact of transcranial micropolarization on the spatiotemporal organization of brain bioelectric activity during the correction of epileptiform paroxysmal activity in children. Voprosy' prakticheskoy pediatrii. 2020;15(1):104-109. <https://doi:10.20953/1817-7646-2020-1-104-109>. (In Russ.).
15. Русинов В. С. Доминанта как фактор следообразования в центральной нервной системе. В кн.: Механизмы памяти. Л.: Наука; 1987.
Rusinov V/S. Dominanta kak faktor sledoobrazovaniya v central'noj nervnoj sisteme. V kn.: Mekanizmy' pamyati. L.: Nauka; 1987. (In Russ.).
16. Ушкалова Е.А. Побочные эффекты при применении противоэпилептических средств. Фарматека. 2001;51(9-10).
Ushkalova EA. Side effects when using antiepileptic drugs. Farmateka. 2001;51(9-10). (In Russ.).
17. Шелякин А.М., Преображенская И.Г. Микрополяризация мозга. Вчера. Сегодня. Завтра. СПб.: Страта; 2021.
18. Шелякин А.М., Преображенская И.Г., Кассиль М.В., Богданов О.В. Влияние транскраниальной микрополяризации на выраженность судорожных проявлений у детей. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2000;100(7):27-32.
Shelyakin AM, Preobrazhenskaya IG, Kassil' MV, Bogdanov OV. The effects of transcranial micropolarization on the severity of convulsive fits in children. Neurosci Behav Physiol. 2001;31(5):555-560. (In Engl.).
19. Шелякин А.М. Преображенская И.Г., Писарькова Е.В., Пахомова Ж.М., Богданов О.В. Влияние транскраниальной микрополяризации на состояние моторных и когнитивных функций при экстрапирамидной патологии. Российский физиологический журнал им. И.М.Сеченова. 1997;83(4):126-130.
Shelyakin AM, Preobrazhenskaya IG, Pisar'kova EV, Pakhomova ZhM, Bogdanov OV. Effects of transcranial micropolarization of the frontal cortex on the state of motor and cognitive functions in extrapyramidal pathology. Neurosci Behav Physiol. 1998;28(4):468-471. (In Engl.).
20. Althaus J. A treatise on medical electricity, theoretical and practical, and its use in the treatment of paralysis, neuralgia, and other diseases. London: Longmans, Geeen, and Co.;1870.
21. Batsikadze G, Moliadze V, Paulus W, Kuo M-F and Nitsche MA. Partially non-linear stimulation intensity-dependent effects of direct current stimulation on motor cortex excitability in humans. J Physiol. 2013;591(7):1987-2000. <https://doi:10.1113/jphysiol.2012.249730>.
22. Berényi A, Belluscio M, Mao D, Buzsaki G. Closed-Loop Control of Epilepsy by Transcranial Electrical Stimulation. Science. 2012;337(6095):735-737. <https://doi:10.1126/science>.
23. Bergmann TO. Brain State-Dependent Brain Stimulation. Front Psychol. 2018;9. <https://doi:10.3389/fpsyg.2018.02108>.
24. Bertucci P. Therapeutic Attractions: Early Applications of Electricity to the Art of Healing. In: Brain, Mind and Medicine: Essays in Eighteenth-Century Neuroscience. Springer; 2007:271-283.
25. Beumer S, Boon P, Klooster DCW, van Ee R, Carrette E, Paulides MM, Mestrom RMC. Personalized tDCS for Focal Epilepsy—A Narrative Review: A Data-Driven Workflow Based on Imaging and EEG Data. Brain Sci. 2022;12. <https://doi.org/10.3390/brainsci12050610>.
26. Brodie MJ, Barry SJ, Bamagous GA, Norrie JD, Kwan P. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. Neurology. 2012;78(20):1548-1554. <https://doi:10.1212/WNL.0b013e3182563b19>.

27. Chan AY, Rolston JD, Rao VR, Chang EF. Effect of neurostimulation on cognition and mood in refractory epilepsy. *Epilepsia Open*. 2018;3(1):18–29. <https://doi.org/10.1002/epi4.12100>.
28. Dhamne SC, Ekstein D, Zhuo Z, Gersner R, Zurakowski D, Loddenkemper T et al. Acute seizure suppression by transcranial direct current stimulation in rats. *Annals of Clinical and Translational Neurology*. 2015;2(8):843–856. <https://doi.org/10.1002/acn3.226>.
29. D'Urso G, Toscano E, Sanges V, Sauvaget A, Sheffer CE, Riccio MP et al. Cerebellar Transcranial Direct Current Stimulation in Children with Autism Spectrum Disorder: A Pilot Study on Efficacy, Feasibility, Safety, and Unexpected Outcomes in Tic Disorder and Epilepsy. *J Clin Med*. 2022;11. <https://doi.org/10.3390/jcm11010143>.
30. Erb W. *Handbuch der Elektrotherapie*. Leipzig: Verlag Von F.C.W. Vogel; 1882.
31. Faria P, Fregni F, Sebastiao F, Dias AI, Leal A. Feasibility of focal transcranial DC polarization with simultaneous EEG recording: preliminary assessment in healthy subjects and human epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2012;25:417–425. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2012.06.027>.
32. Gebodh N., Esmailpour Z., Adair D., Schestattsky P, Fregni F, Bikson M. Transcranial Direct Current Stimulation Among Technologies for Low-Intensity Transcranial Electrical Stimulation: Classification, History, and Terminology. In: *Practical Guide to Transcranial Direct Current Stimulation. Principles, Procedures and Applications*. Springer; 2019:3–43.
33. Gschwind M, Seeck M. Transcranial direct-current stimulation as treatment in epilepsy. *Expert Rev Neurother*. 2016;16(12):1427–1441. <https://doi.org/10.1080/14737175.2016.1209410>.
34. Hamer HM, Reis J, Mueller H-H, Knake S, Overhof M, Oertel WH and Rosenow F. Motor cortex excitability in focal epilepsies not including the primary motor area—a TMS study. *Brain*. 2005;128(4):811–818. <https://doi.org/10.1093/brain/awh398>.
35. Kamida T, Kong S, Eshima N, Fujiki M. Cathodal Transcranial Direct Current Stimulation Affects Seizures and Cognition in Fully Amygdala-Kindled Rats. *Neurol Res*. 2013;35(6):602–607. <https://doi.org/10.1179/1743132813Y.0000000170>.
36. Kamida T, Kong S, Eshima N, Abe T, Fujiki M, Kobayashi H. Transcranial Direct Current Stimulation Decreases Convulsions and Spatial Memory Deficits Following Pilocarpine-Induced Status Epilepticus in Immature Rats. *Behav Brain Res*. 2011; 217(1):99–103. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2010.08.050>.
37. Kwon CS, Ripa V, Al-Awar O, Panov F, Ghatan S, Jetté N. Epilepsy and Neuromodulation-Randomized Controlled Trials. *Brain Sci*. 2018; 8(4):69. <https://doi.org/10.3390/brainsci8040069>.
38. Liebetanz D, Klinker F, Hering D, Koch R, Nitsche MA, Potschka H et al. Anticonvulsant Effects of Transcranial Direct-Current Stimulation (tDCS) in the Rat Cortical Ramp Model of Focal Epilepsy. *Epilepsia*. 2006; 47(7):1216–1224. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00539.x>.
39. Leite J, Morales-Quezada L, Carvalho S, Thibaut A, Doruk D, Chen C-F et al. Surface EEG-Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) Closed-Loop System. *Int J Neural Syst*. 2017; 27(6):1–18. doi: 10.1142/S0129065717500265.
40. Lin Y, Wang Y. Neurostimulation as a promising epilepsy therapy. *Epilepsia Open*. 2017; 2(4):371–387. <https://doi.org/10.1002/epi4.12070>.
41. Mansford JG. *Researches into Nature and Causes of Epilepsy, as connected with the physiology of animal life, and muscular motion; with cases illustrative of a new and successful method of treatment*. London: Printed By W.Meyler and Son; 1819.
42. Markert MS, Fisher RS. Neuromodulation—science and practice in epilepsy: Vagus nerve stimulation, thalamic deep brain stimulation, and responsive neurostimulation. *Expert Rev Neurother*. 2019; 19(1):17–29. <https://doi.org/10.1080/14737175.2019.1554433>.
43. Most GF. *Die Heilung der Epilepsie durch ein neues, grosses, kräftiges und wohlfeiles Heilmittel*. Hannover; 1822.
44. Most GF. *Ueber die großen Heilkräfte des in unsern Tagen mit Unrecht vernachlässigten Galvanismus, nebst einigen näheren Bestimmungen über mein neues Heilmittel der Epilepsie ; Durch zahlreiche Versuche und Beobachtungen an Gesunden und Kranken aus dem Kreise mehrjähriger eigener Erfahrung bestätigt*. Lüneburg: Bei Herold und Wahlstab; 1823.
45. Most GF. *La guérison de l'épilepsie, par un nouveau procédé, puissant, efficace, et peu coûteux; appuyée par de nombreux exemples*. Paris: Chez Rey et Gravier, Libraires; 1825.
46. Paulus W, Priori A. Current Methods and Approaches of Noninvasive Direct Current-Based Neuromodulation Techniques. In: *Practical Guide to Transcranial Direct Current Stimulation. Principles, Procedures and Applications*. Springer; 2019:115–131.
47. Sudbrack-Oliveira P, Barbosa MZ, Thome-Souza S, Razza LB, Gallucci-Neto J, da Costa Lane Valiengo L, Brunoni AR. Transcranial direct current stimulation (tDCS) in the management of epilepsy: A systematic review. *Seizure: European Journal of Epilepsy*. 2021; 86:85–95. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2021.01.020>.
48. Regner GG, Pereira P, Leffa DT, de Oliveira C, Vercelino R, Fregni F, Torres ILS. Preclinical to Clinical Translation of Studies of Transcranial Direct-Current Stimulation in the Treatment of Epilepsy: A Systematic Review. *Front Neurosci*. 2018; 12:189. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00189>.

49. San-Juan D, Morales-Quezada L, Orozco Garduno AJ, Alonso-Vanegas M, Gonzalez-Aragon MF, Espinoza Lopez DA et al. Transcranial Direct Current Stimulation in Epilepsy. *Brain Stimul.* 2015; 8(3):455-464. [https://doi: 10.1016/j.brs.2015.01.001](https://doi.org/10.1016/j.brs.2015.01.001).
50. San-Juan D, Espinoza Lopez DA, Vazquez Gregorio R, Trenado C, Fernandez-Gonzalez Aragon M, Morales-Quezada L et al. Transcranial direct current stimulation in mesial temporal lobe epilepsy and Hippocampal Sclerosis. *Brain Stimul.* 2017;10(1):28-35. [https://doi: 10.1016/j.brs.2016.08.013](https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.08.013).
51. Sazgar M, Bourgeois BF. Aggravation of Epilepsy By Antiepileptic Drugs. *Pediatr Neurol.* 2005; 33(4):227-234. [https://doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2005.03.001](https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2005.03.001).
52. Stagg CJ. The Physiological Basis of Brain Stimulation. In: *The Stimulated Brain. Cognitive Enhancement Using Non-invasive Brain Stimulation.* 2014;145-177.
53. Varga ET, Terney D, Atkins MD, Nikanorova M, Jeppesen DS, Uldall P et al. Transcranial direct current stimulation in refractory continuous spikes and waves during slow sleep: a controlled study. *Epilepsy Res.* 2011; 97(1-2):142-145. [https://doi: 10.1016/j.eplepsyres.2011.07.016](https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2011.07.016).
54. Weiss SR, Eidsath A, Li XL, Heynen T, Post RM. Quenching revisited: low level direct current inhibits amygdala-kindled seizures. *Exp Neurol.* 1998;154(1):185-189. [https://doi: 10.1006/exnr.1998.6932](https://doi.org/10.1006/exnr.1998.6932).
55. Wesley J. *The Desideratum; Or, Electricity Made Plain and Useful.* London. The Reverend John Wesley (Bailliere, Tindall, And Cox); 1759 (1871).
56. Yang D, Wang Q, Xu C, Fang F, Fan J, Li L et al. Transcranial direct current stimulation reduces seizure frequency in patients with refractory focal epilepsy: A randomized, double-blind, sham-controlled, and three-arm parallel multicenter study. *Brain Stimulation.* 2020;13(1):109-116. [https://doi: 10.1016/j.brs.2019.09.006](https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.09.006).
57. Wu YJ, Chien ME, Chiang CC, Huang YZ, Durand DM, Hsu KS. Delta oscillation underlies the interictal spike changes after repeated transcranial direct current stimulation in a rat model of chronic seizures. *Brain Stimul.* 2021;14(4):771-779. [https://doi:10.1016/j.brs.2021.04.025](https://doi.org/10.1016/j.brs.2021.04.025).
58. Zobeiri M, van Luijtelaaar G. Noninvasive transcranial direct current stimulation in a genetic absence model. *Epilepsy Behav.* 2013;26(1):42-50. [https://doi: 10.1016/j.yebeh.2012.10.018](https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2012.10.018).

Сведения об авторах

Шелякин Алексей Михайлович — д.б.н., в.н.с. Института медицинской реабилитации им.проф. Богданова, АНО «Возвращение», 196066, Санкт-Петербург, ул. Гастелло, 11. E-mail: sheliakin@mail.ru ;

Преображенская Ирина Георгиевна — к.б.н., в.н.с. Института медицинской реабилитации им.проф. Богданова, АНО «Возвращение». E-mail: preshel@mail.ru ;

Горелик Александр Леонидович — к.м.н., в.н.с. Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева МЗ РФ, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3. E-mail: gorelik_a@mail.ru ;

Нарышкин Александр Геннадьевич — д.м.н, проф. кафедры нейрохирургии имени профессора А.Л. Поленова ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д.41;

в.н.с. Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева МЗ РФ, г.н.с. ФГБУН Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, 194233, г. Санкт-Петербург, пр. М. Тореза, д.44. E-mail: naryshkin56@mail.ru

Поступила 13.12.2022

Received 13.12.2022

Принята в печать 04.04.2023

Accepted 04.04.2023

Дата публикации 29.03.2024

Date of publication 29.03.2024

Индивидуально-психологические характеристики и особенности совладания с заболеванием у пациентов с первым психотическим эпизодом и постпсихотической депрессией как мишени для психосоциальных интервенций

Антохин Е.Ю.¹, Васильева А.В.^{2,3}, Болдырева Т.А.⁴, Антохина Р.И.¹

¹Оренбургский государственный медицинский университет, Россия

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

³Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

⁴Оренбургский государственный университет, Россия

Оригинальная статья

Резюме. Цель исследования: определить индивидуально-психологические характеристики и особенности совладания с заболеванием у пациентов с первым психотическим эпизодом и постпсихотической депрессией для выделения мишеней последующих психосоциальных интервенций. Обследовано 1112 больных, перенесших первый психотический эпизод, из которых после введения критериев включения/исключения сформировано в конечном дизайне две группы: 243 пациента с постпсихотической депрессией и 119 пациентов без депрессии в частичной ремиссии. Использованы клиничко-психопатологический метод с объективизацией шкалами PANSS, CDSS, клиничко-психологический метод с диагностикой копинга, механизмов психологической защиты, перфекционизма и самостигматизации стандартизованными опросниками, проведен регрессионный анализ методом множественной линейной регрессии с пошаговым включением. Из числовых характеристик выборок определены среднее арифметическое с вычислением стандартной ошибки среднего, стандартного отклонения. Статистически значимыми приняты результаты на уровне значимости $p < 0,05$.

Выводы: проведенное исследование установило значимое влияние на клинические проявления постпсихотической депрессии у больных, перенесших ППЭ шизофрении, всех изученных индивидуально-психологических характеристик с наибольшей активностью копинга, что указывает на несомненное участие реактивных механизмов в развитии данного вида патологии. Это подтверждает значимость в лечении изученной когорты пациентов, не только дифференцированной психофармакотерапии, но и активного психотерапевтического сопровождения с проработкой выделенных «мишеней» копинга, индивидуально-психологических характеристик.

Ключевые слова: постпсихотическая депрессия, первый эпизод шизофрении, копинг, самостигматизация, перфекционизм, психологическая защита.

Информация об авторах:

Антохин Евгений Юрьевич* — e-mail: antioh73@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6835-8613>.

Васильева Анна Владимировна — e-mail: annavdoc@yahoo.com; <https://orcid.org/0000-0002-5116-836X>.

Болдырева Татьяна Александровна — e-mail: ttatianna@yandex.ru, <https://orcid.org/000-0001-7589-0579>.

Антохина Розалия Ильдаровна — e-mail: rozaliana8@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1761-1337>.

Как цитировать: Антохин Е.Ю., Васильева А.В., Болдырева Т.А., Антохина Р.И. Индивидуально-психологические характеристики и особенности совладания с заболеванием у пациентов с первым психотическим эпизодом и постпсихотической депрессией как мишени для психосоциальных интервенций. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2024; 58:1:78-90. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2024-1-775>.

Конфликт интересов: А.В. Васильева является членом редакционной коллегии.

Individual psychological characteristics and features of coping with the disease in patients with the first psychotic episode and post-psychotic depression as targets for psychosocial interventions

Evgeny Yu. Antokhin¹, Anna V. Vasilyeva^{2,3}, Tatyana A. Boldyreva⁴, Rosaliya I. Antokhina¹

¹Orenburg State Medical University, Russia

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

³I.I. Mechnikov North-western Medical State University, St. Petersburg, Russia

⁴Orenburg State University, Russia

Research article

Summary. Purpose of the study: to determine the individual psychological characteristics and features of coping with the disease in patients with the first psychotic episode and post-psychotic depression in order to identify targets for subsequent psychosocial interventions. We examined 1112 patients who underwent the first psychotic episode, of which, after the introduction of inclusion/exclusion criteria, two groups were formed in the final design: 243 patients with postpsychotic depression and 119 patients without depression in partial remission. Clinical and psychopathological method with objectification by PANSS, CDSS scales, clinical and psychological method with diagnostics of coping, psychological defense mechanisms, perfectionism and self-stigmatization by standardized questionnaires were used, regression analysis was carried out using the method of multiple linear regression with stepwise inclusion. From the numerical characteristics of the samples, the arithmetic mean was determined with the calculation of the standard error of the mean, standard deviation. Statistically significant results were accepted at the $p < 0.05$ significance level.

Conclusions: the study found a significant effect on the clinical manifestations of postpsychotic depression in patients who underwent PES of schizophrenia, all studied individual psychological characteristics with the highest coping activity, which indicates the undoubted involvement of reactive mechanisms in the development of this type of pathology. This confirms the importance in the treatment of the studied cohort of patients, not only of differentiated psychopharmacotherapy, but also of active psychotherapeutic support with the study of selected “targets” of coping, individual psychological characteristics.

Key words: post-psychotic depression, first episode of schizophrenia, coping, self-stigmatization, perfectionism, psychological defense.

Information about the authors:

Evgeny Y. Antokhin* — e-mail: antioh73@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6835-8613>.

Anna V. Vasilyeva — e-mail: annavdoc@yahoo.com; <https://orcid.org/0000-0002-5116-836X>.

Tatyana A. Boldyreva — e-mail: tatianna@yandex.ru; <https://orcid.org/000-0001-7589-0579>.

Rosaliya I. Antokhina — e-mail: rozaliana8@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1761-1337>.

To cite this article: Antokhin EYu, Vasilyeva AV, Boldyreva TA, Antokhina RI. Individual psychological characteristics and features of coping with the disease in patients with the first psychotic episode and post-psychotic depression as targets for psychosocial interventions. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2024; 58:1:78-90. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2024-1-775>. (In Russ.)

Conflict of interest: Anna V. Vasilyeva is a member of the editorial board

В последнее время все большее признание получает партнерская модель отношений между специалистами и пациентами в медицине, в том числе и в области психического здоровья. Субъективное переживание опыта психотического эпизода оказалось в фокусе внимания как отечественных, так и зарубежных исследователей [9, 31, 32]. Выдвигаются гипотезы о том, что такие психопатологические феномены как бред, галлюцинации, нарушения мышления могут быть включены в совершенно разный субъективный контекст в отдельных подгруппах пациентов, поэтому подобные исследования могут существенно обогатить патогенетическое моделирование психических нарушений. В 2022 г. в наиболее высокорейтинговом профессиональном журнале «Всемирная психиатрия» впервые была опубликована статья, написанная совместно признанными мировыми

экспертами в области психиатрии и пациентами, посвященная опыту переживания психоза [26] с продолжением исследования в публикации 2023 года в журнале «Психопатология» [25].

Актуальным остается вопрос обеспечения приверженности пациентов с расстройствами шизофренического спектра назначенному лечению, для чего используются психообразование и психосоциальные интервенции, направленные на формирование конструктивных копинг-стратегий [2, 3, 6, 13, 29].

Пациенты с первым психотическим эпизодом (ППЭ) шизофрении были выделены в свое время в отдельную группу, в связи с перспективностью проведения психосоциальных интервенций для профилактики рецидивов заболевания и поддержания социального функционирования [4, 10, 12, 13].

Изучение данной патологии подтвердило многие гипотезы, ведущая из которых предполагала наиболее значимое влияние патологических процессов головного мозга при шизофрении, прежде всего, на прогноз развития болезни и качество социальной адаптации пациентов в первые пять лет заболевания [4, 13, 19, 21, 24, 28, 30, 38, 40-42].

Следствием этого стало развитие как психодиагностических, так и психотерапевтических подходов в сопровождении больных, а также членов их семей [4, 25, 26]. Появились новые психологически ориентированные методики коррекции, а также введению данной диагностической категории в новые классификации, в том числе международную классификацию болезней 11 пересмотра [11, 21].

Пациенты с ППЭ составляют достаточно гетерогенную группу, нередко после достаточной редукции собственно психотической симптоматики на первый план в клинической картине выходят депрессивные нарушения, которые обозначаются как постпсихотическая депрессия [5, 7, 15, 17, 27, 33, 38]. Относительно природы депрессивных нарушений у пациентов шизофренического спектра у специалистов сегодня нет единой точки зрения [15, 17, 28, 34, 39]. Ряд исследований рассматривает стрессогенную роль первого эпизода шизофрении как реакцию личности на «столкновение» в перенесенном психотическом приступе либо с собственными личностными изменениями, либо с социальными проблемами, обусловленными в том числе стигматизацией и самостигматизацией [23, 27, 40]. С этих позиций безусловной является роль механизмов совладания со стрессом или копинга, который наряду с механизмами психологической защитой является «мишенью» социально-психологических интервенций, призванных усилить систему адаптивных механизмов пациента к болезни и к вызванным ее последствиям не только биологическим, но и психосоциальным [7, 29, 37, 40, 41].

Актуальным представляется изучение структуры психологической адаптации (СПА), в которой рассматриваются механизмы психологической защиты, копинг, перфекционизм и самостигматизация, как часть внутренней картины болезни [6, 16, 18, 22, 27, 33, 35, 36, 39]. Кроме того, составляющие СПА являются непосредственными «мишенями» психологических интервенций, поскольку их изменения определяют долгосрочные механизмы адаптации пациента к условиям, связанным с перенесенным приступом, в том числе психосоциальным, обусловленным стигмой [1, 4, 8, 10, 42]. Это позволяет говорить о составляющих СПА, как психологических детерминантах психопатологического процесса. До настоящего времени работы, направленные на изучение СПА у больных постпсихотической депрессией, перенесших ППЭ шизофрении, особенно в контексте их влияния на клинические характеристики депрессии, практически отсутствуют.

Работа с копингом обуславливает не только преодоление болезни в постпсихотическом

периоде, но и закладывает на долговременную перспективу адаптационные модели, которые могут предотвратить негативные последствия перенесенного первого эпизода, а также обострение заболевания и/или более тяжелое его течение [7, 34-42].

Цель — определить индивидуально-психологические характеристики и особенности совладания с заболеванием у пациентов с первым психотическим эпизодом и постпсихотической депрессией для выделения мишеней последующих психосоциальных интервенций.

Материал и методы

Исследование выполнено на кафедре клинической психологии и психотерапии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (ректор — д.м.н., профессор И.В.Мирошниченко) с 2008 по 2022 гг. клиническими базами для сбора материала являлись ГБУЗ «Оренбургская областная клиническая больница № 1» (главный врач — Е.М.Крюкова) и ГБУЗ «Оренбургская областная клиническая психиатрическая больница № 2» (главный врач И.И.Чехонадский). Непосредственное обследование больных проведено в отделении первого психотического эпизода ГБУЗ ООКПБ № 1, общепсихиатрических отделениях ГБУЗ ООКПБ № 1 и № 2.

Дизайн исследования. На первом этапе клинико-психопатологическим и психометрическим методами обследовано 1112 пациентов, перенесших первый психотический эпизод, соответствующий критериям МКБ—10 «Шизофрения», свободно владеющие русским языком. Получено информированное согласие на участие в исследовании от всех пациентов. Использовались следующие психометрические шкалы: PANSS, CDSS, SCL-90-R, что позволило оценить текущую симптоматику как с позиции врача (PANSS, CDSS), так и пациента (SCL-90R). С целью формирования гомогенной выборки пациентов, находящихся в частичной ремиссии на следующем этапе в исследование включены пациенты, перенесшие в манифестном периоде первый галлюцинаторно-параноидный приступ (параноидная шизофрения с неполной ремиссией — рубрика F.20.04 по МКБ-10).

Для объективизации состояния частичной ремиссии использован психометрический метод — шкала PANSS. Включение пациентов проводилось на основании соответствия следующим показателям выраженности расстройств по 13 пунктам PANSS: бред ($P1 \leq 4$), концептуальная дезорганизация ($P2 \leq 4$), галлюцинации ($P3 \leq 3$), возбуждение ($P4 \leq 4$), уплощенный аффект ($N1 \leq 5$), снижение эмоциональной вовлеченности ($N2 \leq 5$), снижение коммуникабельности ($N3 \leq 5$), снижение спонтанности и речевой активности ($N6 \leq 4$), манерность движений и поз ($G5 \leq 4$), депрессия ($G6 \leq 5$), необычное содержание мышления ($G9 \leq 4$), нарушение суждений и критики ($G12 \leq 5$), волевые нарушения ($G13 \leq 4$) [14].

Исключены пациенты с повторным и последующим приступами, шизоаффективным расстройством, гебефренией, кататонической и простой формами шизофрении, недифференцированной шизофренией, больные слабоумием различной этиологии, с соматоневрологической патологией, сопровождающейся выраженными нарушениями функций поражённой системы, а также больные с сопутствующими диагнозами зависимости от психоактивных веществ. Также исключены пациенты в возрасте младше 18 и старше 40 лет с целью минимизации патогенного влияния возрастного фактора. Для исключения возможного депрессогенного влияния антипсихотической терапии пациенты, получающие в течение последнего месяца (до включения в исследование) терапию классическими нейрореплетиками также не вошли в исследование.

По результатам второго этапа выборка больных шизофренией, перенесших первый галлюцинаторно-бредовой приступ, находящихся в частичной ремиссии, составила 362 человека.

На заключительном этапе с помощью клинико-психопатологического обследования и Шкалы депрессии Калгари для шизофрении (CDSS) сформированная выборка второго этапа разделена на основную группу — больные с постпсихотической депрессией (по шкале CDSS общий балл ≥ 6 , что соответствует депрессивному эпизоду), группу сравнения составили больные перенесшие первый психотический эпизод шизофрении в частичной ремиссии без депрессии (по шкале CDSS общий балл < 4). При формировании окончательных исследовательских выборок учитывались диагностические критерии МКБ-10 категории F20.4 «Пост-шизофреническая депрессия» (исключая критерий продолжительности «а» «у больного определяются критерии шизофрении (F 20) в течение 12 предыдущих месяцев», поскольку в данном случае не учитывается критерий первого психотического приступа), МКБ-11 категории 6A20.01 «Шизофрения, первый эпизод, в частичной ремиссии», категории 6A25.2 «Депрессивные симптомы при первичных психотических расстройствах» [11].

Исследование копинга проведено методикой «Преодоление трудных жизненных ситуаций» (SVF) В. Янке — Г. Эрдманн (1985) в адаптации Н.Е. Водопьяновой (2009). Роль копинг-стратегий у больных с психическими расстройствами заключается в сознательной активности, направленной на преобразование обстоятельств и отношений, позволяющей уменьшить интенсивность негативных эмоций, справиться с психотравмирующими переживаниями, связанными с опытом болезни. Вместе с механизмами психологической защиты они образуют единую защитно-адаптационную систему и могут иметь различия в зависимости от содержания и интенсивности дистресса.

Копинг-стратегии характеризуются степенью адаптивности, реализуются в когнитивной, эмоциональной и поведенческой сферах и могут быть направлены на решение проблемы, на эмоциональную переработку либо на отстранение, что

может в значительной степени влиять на участие пациента в процессе психореабилитации.

Исследование механизмов психологической защиты (МПЗ) проведено с помощью опросника «Индекс жизненного стиля» (LSI) Р. Келлермана — Г. Плутчика (1979) в адаптации Л.И. Вассермана, О.Ф. Ерышева, Е.Б. Клубовой (2005). Оценка выраженности отдельных психологических защит и особенностей профиля эго-защит представляет интерес для планирования мишеноецентрированных психосоциальных интервенций.

Для изучения перфекционизма использовался опросник Н.Г. Гараян, А.Б. Холмогоровой, Т.Ю. Юдеевой (2018). Перфекционизм может вносить свой вклад в реакцию личности на субъективный опыт психотического эпизода, определяя его готовность и мотивацию к возвращению к добroleпзненному образу жизни. Он также играет существенную роль в восприятии пациента своего диагноза с последующим формированием самостигматизации.

На самостигматизацию и связанный с ней субъективный опыт переживания психоза оказывают влияние такие факторы, как восприятие информации о психическом заболевании с позиций общественных стереотипов, собственный субъективный опыт переживания болезни, ее место в структуре личностных ценностей. Способность к дифференциации образа «болезни» определяется степенью развития самосознания, личностными особенностями, клиническими проявлениями заболевания, личностными характеристиками больного, местом заболевания в системе отношений и социального функционирования. Проведенные ранее исследования продемонстрировали существенный вклад перфекционизма, как личностной черты, как в манифестацию депрессивных нарушений различного генеза, так и в совладание с наличием хронического заболевания, а также в систему межличностных отношений, а именно опасениям потерять свой положительный компетентный образ в глазах других людей, повторным сравнениям себя с другими, зависимостью самооценки от внешней оценки. Исследование самостигматизации выполнено с помощью опросника Научного центра психического здоровья И.И. Михайловой, В.С. Ястребова, С.Н. Ениколопова (2005). Самостигматизация может выполнять компенсаторную функцию, обеспечивая искажение информации, стабилизирующий самооценку больного, но со временем снижает адаптационные возможности больного и ухудшает реальное психическое состояние. Опросник оценивает структурно-динамическую модели самостигматизации и описывает ее три формы: а) аутопсихическая форма, отражающая изменение личной идентичности больного. Больной считает, что под влиянием психического заболевания снижается его внутренняя активность и способность к самореализации; б) компенсаторная форма, представляющая собой попытку больным коррекции личностной идентичности путем категоризации окружающих по признаку наличия психи-

ческого заболевания и отнесения себя к группе «больных» или «здоровых»; в) социореверсивная форма, которая отражает изменение социальной идентичности. Больной объясняет свои проблемы в различных сферах жизни предвзятым отношением окружающих.

Обработку данных производили с помощью стандартного пакета программ для статистического математического вычисления IBM SPSS Statistics 21.

Для выявления факторов, обуславливающих клинические проявления депрессии (детерминант) среди структур психологической адаптации (копинга, психологической защиты, факторов перфекционизма, самостигматизации) был проведен регрессионный анализ методом множественной линейной регрессии с пошаговым включением. Из числовых характеристик выборок определены среднее арифметическое с вычислением стандартной ошибки среднего, стандартного отклонения. Статистически значимыми приняты результаты на уровне значимости $p < 0,05$. Обследование проводилось в кабинетах медицинского учреждения, преимущественно в первой половине дня, с соблюдением этических принципов Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (Фортеале, 2013). Дизайн и структура исследования одобрены Локально-этическим комитетом ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 8 от 01.03.2010 г.). Дизайн исследования представлен на Рис.1.

Результаты

При регрессионном анализе наибольшее количество статистически значимых данных уста-

новлено по копингам в группе больных постпсихотической депрессией (Табл.1). Преобладают обратные связи.

Установлены статистически значимые ($p < 0,05$) обратные связи копингов «контроль над ситуацией» (SITKOM; $r -0,76$), «попытка умерить свои реакции» (REKOM; $r -0,74$), «отрицание вины» (SCHAB; $r -0,77$) с показателем выраженности негативной симптоматики (PANSS negative). Таким образом, чем интенсивнее активность указанных копингов, которые преимущественно носят адаптивный характер, тем меньше выраженность негативной симптоматики. Копинг ABL («отвлечение от ситуации»), являющийся относительно адаптивным вариантом показал статистически значимую обратную связь ($r -0,77$) с выраженностью продуктивной симптоматики (PANSS positiv) и субъективной оценкой пациентом степени выраженности симптомов SCL gsi ($r -0,76$). Таким образом, чем выше активность копинга «отвлечение от ситуации», тем ниже интенсивность резидуальной продуктивной симптоматики и жалоб у больных постпсихотической депрессией, перенесших ППЭ шизофрении. Напротив, обнаружена прямая связь копинга AGG «агрессия» с субъективной оценкой тяжести симптомов ($r 0,53$), то есть чем выше использование агрессии в преодолении симптомов депрессии, тем выше субъективное восприятие тяжести проявлений болезни (см. табл. 1).

Большее количество статистически значимых связей ($p < 0,05$) копинг структуры основной группы выявлено с показателями выраженности отдельных симптомов депрессии (шкала CDSS). Так, обратные связи установлены между копингом REKOM (попытки умерить свои реакции) и идеями обвинения ($r -0,73$), копингом POST (подба-

Таблица 1. Зависимость клинических показателей у больных постпсихотической депрессией от совладания с болезнью (данные регрессионного анализа)
Table 1. Clinical indicators of patients with postpsychotic depression depending on coping mechanisms (regression analysis data)

Результативный признак	Факторный признак								
	SITKOM	REKOM	POST	SCHAB	PHA	ABL	SOZA	SEMITL	AGG
PANSS positive						-0,77			
PANSS negative	-0,76	-0,74		-0,77					
SCL gsi						-0,76			0,53
Безнадежность							0,64	0,75	
Самоуничтожение					-0,75		0,67		0,76
Идеи обвинения		-0,73							
Наблюдаемая депрессия			-0,77						

Примечание: SITKOM — «контроль над ситуацией»; REKOM — «попытки умерить свои реакции»; POST — «подбадривание себя»; SCHAB — «отрицание вины»; PHA — «обращение к лекарствам»; ABL — «отвлечение от ситуации»; SOZA — «социальная инкапсуляция»; SEMITL — «сострадание к себе»; AGG — «агрессия».



Рис. 1 Дизайн исследования
Fig. 1 Study design

дирование себя) и наблюдаемой врачом депрессией ($r = -0,77$), копингом РНА (обращение к лекарствам) и самоуничтожением ($r = -0,75$).

Прямые статистически значимые связи ($p < 0,05$), установлены в меньшем количестве (см. табл. 1). Чем выше обращение в ситуации стресса к копингам AGG (агрессия) и SOZA (социальная инкапсуляция), тем более выражены самоуничтожение ($r = 0,76$ и $0,67$ соответственно) и безнадежность ($r = 0,64$; только по SOZA). Проявлениям безнадежности также способствует активация копинга SEMITL — сострадание к себе ($r = 0,75$).

В структуре самостигматизации, психологической защиты и перфекционизма выявлены следующие статистически значимые связи с клиническими проявлениями (Табл.2). Установлена прямая связь аутопсихической формы самостигматизации и позитивной шкалы PANSS ($r = 0,74$), что может объясняться тем, что именно проявления позитивной симптоматики в большей степени в массовом сознании соответствует образу психически больного и в большей степени влияет на самоотношение пациента и представления о возможностях самореализации и социального функционирования.

Аутопсихическая форма самостигматизации отражает фиксацию больного на чувстве собственной беспомощности и несостоятельности [22]. Созвучны указанному положению и установленные связи аутопсихической формы самостигматизации со степенью выраженности симптомов SCL gsi ($r = 0,73$), а также симптомом «безнадёжность» шкалы депрессии CDSS ($r = 0,81$). Негативная симптоматика (PANSS negativ), которая также наблюдается на постпсихотическом этапе первого эпизода шизофрении наряду с депрессивными симптомами, показала связь с психологической защитой «вытеснение» (LSI B, $r = 0,74$), удаление из сознания неприятной информации часто сопровождается снижением активности из-за опасений столкновения

с реальностью, также было выявлено выраженное «патологическое чувство вины» ($r = 0,73$). В опубликованных ранее исследованиях было также отмечено, что социальная отстраненность и апатия могут быть не только признаками шизофренического дефекта, но и проявлениями депрессивной реакции на психотравмирующий факт заболевания. Для планирования психосоциальных интервенций важно дифференцировать негативные симптомы расстройств шизофренического спектра и самостигматизацию, именно с ней связаны трудности с обращением за специализированной помощью и восстановление социального статуса [16, 18, 22].

Показатель перфекционизма «восприятие других людей как делегирующих высокие ожидания (при постоянном сравнении себя с другими)» обуславливает как чувство безнадежности в структуре депрессивных переживаний пациентов ($r = 0,73$), так и усиливает общие проявления симптоматики при шизофрении (PANSS general, $r = 0,73$). Выявленные характеристики могут влиять на снижение мотивации пациентов относительно реинтеграции в привычную социальную среду и должны быть включены в качестве мишеней для психосоциальных интервенций.

Индивидуально-психологические характеристики больных, перенесших первый эпизод шизофрении в частичной ремиссии без депрессивных проявлений представлены в несколько меньшем количестве (сравнить 13 факторов в основной группе и 10 факторов в группе сравнения; см. таб. 2 и таб.3), при этом имеют другое содержание.

В копинг-структуре попытка контролировать ситуацию (SITKOM) снижает чувство безнадёжности ($r = -0,84$), заместительное удовлетворение (ERS) снижает субъективное восприятие резидуальной постпсихотической симптоматики (SCL gsi, $r = -0,81$). Напротив, потребность в социальной поддержке (BESOUZU) может способствовать уси-

Таблица 2. Зависимость клинических показателей у больных постпсихотической депрессией от индивидуально-психологических характеристик: механизмы психологической защиты, самостигматизация, перфекционизм (данные регрессионного анализа)

Table 2. Dependence of clinical indicators in patients with postpsychotic depression on individual psychological characteristics: psychological defense mechanisms, self-stigmatization, perfectionism (regression analysis data)

Результативный признак	Факторный признак/		
	SS auto	LSI B	PERF 1
PANSS positive	0,74		
PANSS negative		0,74	
PANSS general			0,73
SCL gsi	0,73		
Безнадёжность	0,81		0,73
Патологическое чувство вины		0,73	

Примечание: SS auto — «аутопсихическая форма самостигматизации»; LSI B — «психологическая защита вытеснение»; PERF 1 — «показатель перфекционизма восприятие других людей как делегирующих высокие ожидания (при постоянном сравнении себя с другими)».

Таблица 3. Зависимость клинических проявлений от индивидуально-психологических характеристик (самостигматизации, механизмов психологической защиты, перфекционизма) и особенностей совладания с болезнью у больных без депрессии на постпсихотическом этапе первого эпизода шизофрении (данные регрессионного анализа)

Table 3. Dependence of clinical manifestations on individual psychological characteristics (self-stigmatization, psychological defense mechanisms, perfectionism) and characteristics of coping with the disease in patients without depression at the post-psychotic stage of the first episode of schizophrenia (regression analysis data)

Результативный признак	Факторный признак									
	SITKOM	BESOZU	ERS	PHA	FLU	PERF exp	SS comp	SS socio	SS exp	LSI G
PANSS positive		0,88								-0,79
PANSS negative					0,83		-0,81			
SCL gsi			-0,81		0,80	-0,79				
Общий балл CDSS						-0,80				
Депрессия						-0,88				
Безнадежность	-0,84									
Идеи обвинения					0,80			0,81	0,83	
Патологическое чувство вины				0,79						
Наблюдаемая депрессия						-0,89				

Примечание: SITKOM — «попытка контролировать ситуацию»; BESOZU — «потребность в социальной поддержке»; ERS — «заместительное удовлетворение»; PHA — «обращение к лекарствам»; FLU — «тенденция бегства»; PERF exp — «степень перфекционизма»; SS comp — «компенсаторная форма самостигматизации»; SS socio — «социореверсивная форма самостигматизации»; SS exp — «общий показатель самостигматизации»; LSI G — «психологическая защита интеллектуализация».

лению позитивной симптоматики (PANSS positive, r 0,88), что вероятно обусловлено резидуальной параноидной продукцией с настороженностью в отношении социума. Обращение к лекарствам (PHA) приводит к усилению патологического чувства вины (r 0,79), что может быть предиктором низкой комплаентности пациентов на этапе формирования ремиссии. Важное значение в данной когорте пациентов играет копинг «тенденции бегства» (FLU), поскольку его активация усиливает негативные симптомы (PANSS negative, r 0,83) и субъективное восприятие болезненных симптомов (SCL gsi, r 0,80), в частности идеи обвинения (r 0,80). На постпсихотическом этапе у больных без депрессии относительную протективную функцию, по-видимому, выполняет перфекционизм: установлено, что его выраженность снижает проявления депрессии (общий балл CDSS r -0,80; Депрессия по CDSS, r -0,88; Наблюдаемая депрессия по CDSS, r -0,89), а также общую субъективную тяжесть симптоматики (SCL gsi, r -0,79).

Социореверсивная форма самостигматизации (SS socio, r 0,81), как и общая выраженность самостигматизации (SS exp, r 0,83) может обуславливать у больных, перенесших первый эпизод шизофрении, любые социальные сложности предвзятым негативным отношением окружающих, что позволяет определить данную форму

как патопротективную по риску развития постпсихотической депрессии. Формирование компенсаторной формы самостигматизации (SS comp, r -0,81), где имеется полярное разделение людей на «больных» и «здоровых» с отнесением себя к одной из групп может приводить к снижению негативной симптоматики на постпсихотическом этапе первого эпизода. Активное использование психологической защиты «интеллектуализация» (LSI G) может корректировать резидуальную продуктивную симптоматику (PANSS positive, r -0,79).

Обсуждение

В планировании психореабилитационных мероприятий для пациентов, перенесших ППЭ большое значение имеет выделение мишеней психосоциальных интервенций. В этом плане целесообразно выделение пациентов с ППЭ с постпсихотической депрессией в отдельную группу, поскольку депрессивные переживания, в том числе и нозогенной природы, связанные с субъективным опытом переживания психоза и представлений о последствиях заболевания для межличностного функционирования требует специфических мишенецентрированных психосоциальных интервенций. ППЭ представляет дебют заболевания, когда морбогенные факторы ограниченно влияют

на психосоциальный статус пациента. С другой стороны, проведенные ранее исследования пациентов с различными эндогенными психическими расстройствами показали, что именно преморбидные, в том числе индивидуально-психологические характеристики, могут значимо влиять на формирование самостигматизации, что имеет негативные последствия для участия пациента в психореабилитационных мероприятиях [9].

Контингент пациентов фактически интактен в отношении с одной стороны активной фармакотерапии, с другой психологических интервенций, что позволяет рассматривать механизмы развития болезни вне влияния факторов терапии либо минимизировать их влияние. Активное внедрение в терапию первого психотического приступа новых поколений антипсихотиков, у которых отсутствует фармакогенный депрессогенный эффект дает возможности для изучения индивидуально-психологических характеристик пациентов с ППЭ и постпсихотической депрессией. Эти препараты имеют хороший профиль переносимости, практически исключают наиболее стигматизирующий побочный нейролептический эффект с нередким развитием поздней дискинезии, который как показали предыдущие исследования вносит значимый вклад в самостигматизацию пациентов [20].

Нозогенные механизмы, наряду с биологическими (эндогенными) позволяют рассматривать постпсихотическую депрессию в концепции биопсихосоциальной модели и обосновано проводить активную комплексную терапию, где наряду с психофармакотерапией не меньшее (а на некоторых этапах ведения пациентов и большее) значение придается психотерапии.

Представленное исследование показало значимое влияние психологических механизмов на развитие клиники постпсихотической депрессии у больных шизофренией, перенесших ППЭ. Затронуты все изученные структуры психологической адаптации, имеющие в своем действии как протективную (истинно защищающее от болезни), так и патопротективную (псевдозащитную, усугубляющую симптоматику) направленность. Наибольшая активность при постпсихотической депрессии установлена в структуре копинг-механизмов, что позволяет говорить о несомненном участии реактивных факторов в развитии изучаемой аффективной патологии. Наше исследование определило ряд копинг-механизмов специфичных именно для данной группы пациентов. В частности, чем выше обращение в ситуации стресса к копингам «агрессия» и «социальная инкапсуляция», тем более выражены самоуничтожение и безнадежность, которая способствует активация копинга «сострадание к себе».

Напротив, протективную функцию при постпсихотической депрессии выполняют копинги «попытка умерить свои реакции», «подбадривание себя» и «обращение к лекарствам», что позволяет рассматривать их как базовые в рамках психотерапевтической работы на этапе формирования ремиссии ППЭ шизофрении.

Установлено влияние ряда копингов и на другие виды резидуальной симптоматики на постпсихотическом этапе, которая также имеет значение в механизмах формирования постпсихотической депрессии. Копинг-механизмы, преимущественно адаптивной направленности «контроль над ситуацией», «попытка умерить свои реакции», «отрицание вины» снижают проявления негативной симптоматики. Копинг «отвлечение от ситуации», являющейся относительно адаптивным вариантом, выполняет протективную роль в отношении резидуальной продуктивной симптоматики и интенсивности жалоб у больных постпсихотической депрессией, перенесших ППЭ шизофрении. Напротив, копинг «агрессия» усиливает субъективное напряжение от симптоматики, выполняя в данном случае патопротективную функцию.

В структуре самостигматизации, психологической защиты и перфекционизма значимое депрессогенное влияние имеют аутопсихическая форма самостигматизации, которая может усилить чувство безнадежности и привести к обострению болезни за счет активации и продуктивной симптоматики, психологической защиты «вытеснение» (ведет к усилению патологического чувства вины), а также фактор перфекционизма «восприятие других людей как делегирующих высокие ожидания (при постоянном сравнении себя с другими)», который обуславливает как чувство безнадежности, так и усиливает общие проявления резидуальных симптомов.

Изучение влияния СПА на резидуальные клинические проявления постпсихотического этапа у больных, перенесших ППЭ без депрессивной симптоматики также позволило выделить ряд дополнительных факторов, активность которых может привести к обострению состояния и привести к срыву ремиссии.

В копинг-структуре данной группы пациентов «попытка контролировать ситуацию» снижает чувство безнадежности, «заместительное удовлетворение» снижает субъективное восприятие резидуальной постпсихотической симптоматики, а «потребность в социальной поддержке» может способствовать усилению позитивной симптоматики, что вероятно обусловлено резидуальной параноидной продукцией с настороженностью в отношении социума. В отличие от пациентов с постпсихотической депрессией, где «обращение к лекарствам» выполняет протективную функцию, у пациентов без депрессии данный копинг приводит к усилению патологического чувства вины, что может быть предиктором низкой комплаентности пациентов на этапе формирования ремиссии. Следовательно, имеет важное значение при комплаенс-терапии дифференцированный подход к пациенту в зависимости от наличия/отсутствия постпсихотической депрессии. Важное значение в данной когорте пациентов играет копинг «тенденции бегства», поскольку его активация усиливает негативные симптомы и субъективное восприятие болезненных симптомов, в частности идеи обвинения. На постпсихотическом этапе у больных без

депрессии относительную протективную функцию, по-видимому, выполняет перфекционизм: установлено, что его выраженность снижает проявления депрессии, а также общую субъективную тяжесть симптоматики.

Заключение

Проведенное исследование установило значимое влияние на клинические проявления постпсихотической депрессии у больных, перенесших ППЭ шизофрении, всех изученных индивидуаль-

но-психологических характеристик с наибольшей активностью копинга, что указывает на несомненное участие реактивных механизмов в развитии данного вида патологии. Это подтверждает значимость в лечение изученной когорты пациентов, не только дифференцированной психофармакотерапии, но и активного психотерапевтического сопровождения с проработкой выделенных «мишеней» копинга, психологической защиты, перфекционизма, самостигматизации, которые являются психологическими детерминантами психопатологического процесса.

Литература / References

1. Антохин Е.Ю., Будза В.Г., Крюкова Е.М., Палаева Р.И. Диссоциированная постприступная депрессия при первом эпизоде шизофрении: исследование самостигматизации. Социальная и клиническая психиатрия. 2019;29(1):17-23. Antokhin EYu, Budza VG, Kryukova EM, Palaeva RI. Dissociated post-seizure depression in the first episode of schizophrenia: a study of self-stigmatization. Social'naya i klinitskaya psichiatriya. 2019;29(1):17-23. (in Russ.).
2. Антохина Р.И., Антохин Е.Ю. Динамика показателей структур психологической адаптации у больных депрессией различной нозологии в краткосрочном тренинге. Оренбургский медицинский вестник. 2022;10(3):6-9. Antokhina RI, Antokhin EYu. Dynamics of indicators of the structures of psychological adaptation in patients with depression of various nosologies in a short-term training. Orenburgskii medicinskii vestnik. 2022;10(3):6-9. (in Russ.).
3. Бабин С.М., Васильева А.В., Шлафер А.М. Комплаенс-терапия (краткосрочная когнитивно-поведенческая методика) и соблюдение режима лечения у больных шизофренией. Психиатрия и психофармакотерапия. 2012;14(1):9-16. Babin SM, Vasileva AV, Shlafer AM. Compliance therapy (a short-term cognitive behavioural procedure) and treatment compliance in schizophrenics. Psihiatriya i psyhofarmakoterapiya. 2012;14(1):9-16. (In Russ.).
4. Васильченко К.Ф., Усова А.А., Жданова Ю.А., Гашков С.И. Различия переживаний внутренней стигмы при первом психотическом эпизоде и у давно болеющих пациентов с параноидной шизофренией. Психиатрия и психофармакотерапия. 2022;24(2):67-71. Vasilchenko KF, Usova AA, Zhdanova YA, Gashkov SI. Differences between experiences of internalized stigma in patients with the first episode psychosis and long-term paranoid schizophrenia. Psihiatriya i psyhofarmakoterapiya. 2022;24(2):67-71. (In Russ.).
5. Дорофейкова М.В., Петрова Н.Н. Персонализированный подход к терапии депрессии при шизофрении. Современная терапия психических расстройств. 2021;3:39-46. <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2021.99.14.004>
6. Исаева Е.Р., Мухитова Ю.В. Критерии оценки эффективности психосоциальной реабилитации: современное состояние проблемы. Социальная и клиническая психиатрия. 2017;27(1):83-90. Isayeva ER, Mukhitova YuV. Criteria to evaluate the efficacy of psychosocial rehabilitation: state-of-the-art review. Social'naya i klinitskaya psichiatriya. 2017;27(1):83-90. (In Russ.).
7. Каледа В.Г., Тихонов Д.В. Динамика постпсихотических депрессий в юношеском возрасте. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2022;122(6-2):17-21. <https://doi.org/10.17116/jnevro202212206217> Kaleda VG, Tikhonov DV. Dynamics of postpsychotic depression in adolescence. Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova. 2022;122(6-2):17-21. (in Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202212206217>.
8. Лутова Б.Н., Макаревич О.В., Новикова К.Е. Взаимосвязь психологических характеристик и самостигматизации больных с эндогенными психическими расстройствами (результаты оригинального исследования). Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. 2019;2:46-54. <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2019-2-46-54> Lutova NB, Makarevich OV, Novikova KE. The relationship of psychological characteristics and self-stigmatization of patients with endogenous mental disorders (results of the original study). Obzrenie psichiatrii i medicinskoi psihologii imeni V.M. Behtereva. 2019;2:46-54. (in Russ.). <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2019-2-46-54>.
9. Лутова Н.Б., Сорокин М.Ю., Новикова К.Е., Вид В.Д. Субъективное восприятие психоза у больных шизофренией: опыт транскультурального исследования. Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. 2018;3:59-64. <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2018-3-59-64>.

- Lutova NB, Sorokin MYu, Novikova KE, Vid VD. Subjective perception of psychosis in patients with schizophrenia: the experience of transcultural research. *Obozrenie psikiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M. Behtereva*. 2018;3:59-64. (in Russ.). <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2018-3-59-64>.
10. Масыкин А.В., Костюк Г.П., Карпенко О.А., Шахова Е.В., Казаковцев Б.А. Отношение специалистов и родственников пациентов к оптимизации деятельности психиатрических служб в Москве. *Психическое здоровье*. 2019;2:3-6. Masyakin AV, Kostyuk GP, Karpenko OA, Shahova EV, Kazakovcev BA. The attitude of specialists and relatives of patients to the optimization of the activities of psychiatric services in Moscow. *Psikhicheskoe zdorovie*. 2019;2:3-6. (in Russ.).
 11. МКБ-11. Глава 06. Психические и поведенческие расстройства и нарушения нейropsychического развития. Статистическая классификация. Перевод: М.А. Кулыгиной Под общ. ред. Г.П. Костюка. М.: «КДУ», «Университетская книга». 2021. МКБ-11. Glava 06. Psihicheskie i povedencheskie rasstrojstva i narusheniya nejropsihicheskogo razvitiya. Statisticheskaya klassifikaciya. Perevod: M.A. Kulyginoj. Pod obshch. red. G.P. Kostyuka. M.: «KDU», «Universitetskaya kniga». 2021. (in Russ.). <https://doi.org/10.31453/kdu.ru.91304.0143>
 12. Незнанов Н.Г., Васильева А.В., Салагай О.О. Роль психотерапии, как медицинской специальности, в общественном здоровье. *Общественное здоровье*. 2022;2(2):40-57. Neznakov NG, Vasileva AV, Salagai OO. The role of psychotherapy as a medical specialty in public health. *Obstestvennoe zdorovie*. 2022;2(2):40-57. (in Russ.). <https://doi.org/10.21045/2782-1676-2022-2-2-40-57>.
 13. Незнанов Н.Г., Шмуклер А.Б., Костюк Г.П., Софронов А.Г. Первый психотический эпизод: эпидемиологические аспекты организации помощи. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2018;28 (3):5-11. Neznakov NG, Shmukler AB, Kostyuk GP, Sofronov AG The first psychotic episode: epidemiological aspects of the organization of care. *Social'naya i klinicheskaya psikhiaitriya*. 2018;28(3):5-11. (in Russ.).
 14. Петрова Н.Н., Луговская Л.В. Клинико-функциональная характеристика ремиссии и реабилитация пациентов с шизофренией. *Неврологический вестник*. 2020;52(2):33-39. <https://doi.org/10.17816/nb34054>. Petrova NN, Lugovskaya LV. Clinical and functional characteristics of remission and rehabilitation of patients with schizophrenia. *Nevrologiteskii vestnik*. 2020;52(2):33-39. (in Russ.). <https://doi.org/10.17816/nb34054>.
 15. Петрова Н.Н., Цыренова К.А., Дорофейкова М.В. Депрессия в структуре шизофрении: клинико-биохимическая характеристика. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(5-2):84-90. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112105284>. Petrova NN, Tsyrenova KA, Dorofeykova MV. Depression in the structure of schizophrenia: clinical and biochemical characteristics. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(5-2):84-90. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202112105284>.
 16. Положий Б.С., Руженкова В.В. Стигматизация и самостигматизация больных шизофренией и шизоаффективным расстройством с суицидальным поведением. *Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация*. 2015;29 (4):49-56. Pologij BS, Rugenkova VV. Stigmatization and self-stigmatization of patients with schizophrenia and schizoaffective disorder with suicidal behavior. *Nautnie vedomosti. Seriya Medicina. Farmaciya*. 2015;29(4):49-56 (In Russ.).
 17. Рукавишников Г.В., Мазо Г.Э. Депрессия при шизофрении: патофизиологические механизмы и терапевтические подходы. *Современная терапия психических расстройств*. 2018;3:18-25. <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2018.46.16768> Rukavishnikov GV, Mazo GE. Depression in schizophrenia: pathophysiological mechanisms and therapeutic approaches. *Sovremennaya terapiya psichicheskikh rasstrojstv*. 2018;3:18-25. (in Russ.) <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2018.46.16768>
 18. Серебрянская Л.Я., Ястребов В.С., Ениколопов С.Н. Социально-психологические факторы стигматизации психически больных. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2002;9:59-68. Serebriiskaya LYa, Yastrebov VS, Enikolopov SN. Socio-psychological factors of stigmatization of the mentally ill. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2002;9:59-68. (In Russ.).
 19. Тарантова К.А., Зяблов В.А., Трущелев С.А. Медико-социальная характеристика пациентов клиники первого психотического эпизода. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(1-2):35-40. <https://doi.org/10.17116/jnevro202212201235>. Tarantova KA, Zyablov VA, Trushchelev SA. Medical and social characteristics of patients of the first psychotic episode clinic. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(1--2):35--40. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202212201235>.
 20. Хубларова Л.А., Захаров Д.В., Михайлов В.А., Фурсова И.В. Динамика показателей качества жизни пациентов с поздними нейролептическими дискинезиями в процессе ботулинотерапии. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2016;4:86-91. Hublarova LA, Zaharov DV, Mihailov VA, Fursova IV. Dynamics of quality of life indicators in patients with tardive neuroleptic dyskinesia during botulinum therapy. *Obozrenie psikiatrii i medicin-*

- skoi psilogii imeni V.M. Behtereva. 2016;4:86-91. (in Russ.)
21. Шмуклер А.Б. Эволюция подходов к диагностике шизофрении: от Э. Крепелина к МКБ-11. Психиатрия и психофармакотерапия. 2021;4:4-8.
Schmukler AB. Evolution of approaches to diagnostics of schizophrenia: from E. Krepelin to ICD-11. Psihiatriya i psyhofarmakoterapiya. 2021;4:4-8. (in Russ.).
 22. Ястребов В.С., Ениколопов С.Н., Михайлова И.И. Самостигматизация больных при основных психических заболеваниях. Журнал невропатологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. 2005;105(11):50-54.
Yastrebov VS, Enikolopov SN, Mihailova II. Self-stigmatization of patients with major mental illnesses. Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova. 2005;105 (11):50-54. (In Russ.).
 23. Abdelghaffar W, Ouali U, Jomli R, Zgueb Y, Nacef F. Posttraumatic stress disorder in first-episode psychosis: prevalence and related factors. Schizophr. Relat. Psychoses. 2018;12(3):105-112.
<https://doi.org/10.3371/csrp.ABOU.123015>.
 24. Dudley R, Dodgson G, Common S, O'Grady L, Watson F, Gibbs Ch, Arnott B, Fernyhough Ch, Alderson-Day B, Ogundimu E, Kharatikoopaei E, Patton V, Aynsworth Ch. Managing Unusual Sensory Experiences in People with First-Episode Psychosis (MUSE FEP): a study protocol for a single-blind parallel-group randomised controlled feasibility trial BMJ. 2022;12(5):e061827.
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-061827>.
 25. Estradé A, Onwumere J, Venables J, Gilardi L, Cabrera A, Rico J, Hoque A, Otaiku J, Hunter N, Kéri P, Kpodo L, Sunkel Ch, Bao J, Shiers D, Bonoldi I, Kuipers E, Fusar-Poli P. The lived experiences of family members and carers of people with psychosis: a bottom-up review co-written by experts by experience and academics. Psychopathology. 2023;1-12.
<https://doi.org/10.1159/000528513>.
 26. Fusar-Poli P, Estradé A, Stanghellini G, Venables J, Onwumere J, Messas G, Gilardi L, Nelson B, Patel V, Bonoldi I, Aragona M, Cabrera A, Rico J, Hoque A, Otaiku J, Hunter N, Tamelini MG, Maschião LF, Puchivailo MC, Piedade VL, Kéri P, Kpodo L, Sunkel C, Bao J, Shiers D, Kuipers E, Arango C, Maj M. The lived experience of psychosis: a bottom-up review co-written by experts by experience and academics. World Psychiatry. 2022;21(2):168-188.
<https://doi.org/10.1002/wps.20959>.
 27. Galliot G, Very E, Schmitt L, Rouch V, Salles J. Post-traumatic stress disorder in reaction to psychotic experience: A systematic revue. Encephale. 2019;45(6):506-512.
<https://doi.org/10.1016/j.encep.2019.07.006>.
 28. Guerrero-Jiménez M, de Albornoz Calahorra CMC, Serrano BG, Sánchez IB, Gutiérrez-Rojas L. Post-Psychotic Depression: An Updated Review of the Term and Clinical Implications. Psychopathology. 2022;55 (2):82-92.
<https://doi.org/10.1159/000520985>.
 29. Halverson TF, Meyer-Kalos PS, Perkins DO, Gaylord SA, Palsson OS, Nye L, Algoe SB, Grewen K, Penn DL. Enhancing stress reactivity and wellbeing in early schizophrenia: A randomized controlled trial of Integrated Coping Awareness Therapy (I-CAT). Schizophr Res. 2021;235: 91-101.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2021.07.022>.
 30. Liu Ch-Ch, Lin Y-T, Liu Ch-M, Hsieh MH, Chien Y-L, Hwang T-J, Hwu H-G. Trajectories after first-episode psychosis: Complement to ambiguous outcomes of long-term antipsychotic treatment by exploring a few hidden cases. Early Interv Psychiatry. 2019;13(4):895-901.
<https://doi.org/10.1111/eip.12696>.
 31. Livneh H. Can the Concepts of Energy and Psychological Energy Enrich Our Understanding of Psychosocial Adaptation to Traumatic Experiences, Chronic Illnesses and Disabilities? Front Psychol. 2022;3(13):768664.
<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.768664>.
 32. Lysaker PH, Cheli S, Dimaggio G, Buck B, Bonfils KA, Huling K, Wiesepepe C, Lysaker JT. Metacognition, social cognition, and mentalizing in psychosis: are these distinct constructs when it comes to subjective experience or are we just splitting hairs? BMC Psychiatry. 2021;21(1):329.
<https://doi.org/10.1186/s12888-021-03338-4>.
 33. Meyer-Kalos PS, Ludwig KA, Gaylord S, Perkins DO, Grewen K, Palsson OS, Burchinal M, Penn DL. Enhancing stress reactivity and wellbeing in early schizophrenia: A pilot study of individual coping awareness therapy (I-CAT) Schizophr Res. 2018;201:413-414.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.04.039>.
 34. Moritz S, Schmidt SJ, Lüdtke Th, Braunschneider L-E, Manske A, Schneider BC, Veckstenstedt R. Post-psychotic depression: Paranoia and the damage done. Schizophr Res. 2019;211:79-85.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.06.022>.
 35. O'Rourke T, Budimir S, Pieh C, Probst T. Psychometric qualities of the English Coping Scales of the Stress and Coping Inventory in a representative UK sample. BMC Psychol. 2021;9(1):23.
<https://doi.org/10.1186/s40359-021-00528-3>.
 36. Phulpin H, Goze T, Faure K, Lysaker PH. Centrality and Decentration: A Model for Understanding Disturbances in the Relationship of the Self to the World in Psychosis. J Nerv Ment Dis. 2022;210(2):116-122.
<https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000001420>.
 37. Piotrowski P, Rymaszewska J, Stańczykiewicz B, Małacka M, Kotowicz K, Samochowiec J, Samochowiec A, Plichta P, Kalinowska S, Misiak B. Stress coping strategies and their clinical correlates in patients with psychosis at various stages of illness: A case-control study. Early Interv Psychiatry. 2020;14(5):559-567.
<https://doi.org/10.1111/eip.12880>.

38. Salagre E, Grande I, Vieta E, Mezquida G, Cuesta MJ, Moreno C, Bioque M, Lobo A, González-Pinto A, Moreno DM, Corripio I, Verdolini N, Castro-Fornieles J, Mané A, Pinzon-Espinosa J, Bonnin CDM, Bernardo M, PEPs Group. Predictors of Bipolar Disorder Versus Schizophrenia Diagnosis in a Multicenter First Psychotic Episode Cohort: Baseline Characterization and a 12-Month Follow-Up Analysis. *Clin Psychiatry*. 2020;81(6):19m12996. <https://doi.org/10.4088/JCP.19m12996>.
39. Sánchez IB, Agudo AM, Guerrero-Jiménez M, Serrano BG, Gil PA, de Albornoz Calahorra CMC, Gutiérrez-Rojas L. Treatment of post-psychotic depression in first-episode psychosis. A systematic review. *Nord J Psychiatry*. 2022;4:1-9. <https://doi.org/10.1080/08039488.2022.2067225>.
40. Stramecki F, Kotowicz K, Piotrowski P, Beszlej J A, Rymaszewska J, Samochowiec J, Samochowiec A, Moustafa AA, Jabłoński M, Podwalski P, Waszczuk K, Wroński M, Misiak B. Coping styles and symptomatic manifestation of first-episode psychosis: Focus on cognitive performance. *Psychiatry Res*. 2019;272:246-251. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.12.083>.
41. Welch KG, Stiles BJ, Palsson OS, Meyer-Kalos PS, Perkins DO, Halverson TF, Penn DL The use of diary methods to evaluate daily experiences in first-episode psychosis. *Psychiatry Res*. 2022;312:114548. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2022.114548>.
42. Zäske H, Linden M, Degner D, Jockers-Scherübl M, Klingberg S, Klosterkötter J, Maier W, Möller H-J, Sauer H, Schmitt A, Gaebel W. Stigma experiences and perceived stigma in patients with first-episode schizophrenia in the course of 1 year after their first in-patient treatment. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2019;269(4):459-468. <https://doi.org/10.1007/s00406-018-0892-4>.

Сведения об авторах

Антохин Евгений Юрьевич — к. м. н., доцент, заведующий кафедрой клинической психологии и психотерапии Оренбургский государственный медицинский университет». E-mail: antioh73@yandex.ru

Васильева Анна Владимировна — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отделения лечения пограничных психических расстройств и психотерапии, руководитель международного отдела, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, профессор кафедры психотерапии, медицинской психологии и сексологии, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова. E-mail: annavdoc@yahoo.com

Антохина Розалия Ильдаровна — старший преподаватель кафедры клинической психологии и психотерапии, Оренбургский государственный медицинский университет. E-mail: rozaliana8@mail.ru.

Болдырева Татьяна Александровна — к. пс.н., доцент кафедры общей психологии и психологии личности Оренбургский государственный университет. E-mail: ttatianna@yandex.ru

Поступила 20.02.2023

Received 20.02.2023

Принята в печать 14.06.2023

Accepted 14.06.2023

Дата публикации 29.03.2024

Date of publication 29.03.2024

Отношение к себе и к временной перспективе женщин с косметологическими проблемами кожи лица

Багненко Е.С.

Институт красоты «Галактика», Санкт-Петербург, Россия

Оригинальная статья

Резюме. Центральное место в системе отношений личности занимает отношение к себе. Его нарушения являются главным звеном в развитии невротических расстройств и расстройств адаптации. Доказана связь отношения к временной перспективе с эмоционально-аффективным статусом, одним из индикаторов которого является отношение к себе. В связи с этим целью исследования стало изучение отношения к себе и к временной перспективе пациенток косметологической клиники с различным уровнем психической адаптации.

Материалы и методы. Пациентки косметологической клиники ($n=161$, средний возраст $39,53 \pm 0,86$ лет) с различным уровнем психической адаптации, выявленным с помощью «Теста нервно-психической адаптации» (НПА), были сопоставлены по показателям отношения к себе и самооценки, изученным с помощью авторского структурированного интервью и методики С.Я. Рубинштейн (1999); эти же группы были сопоставлены по показателям методики «Семантический дифференциал времени» (СДВ), характеризующим отношение человека к временной перспективе [10]. Использованы статистические методы анализа данных (χ^2 Пирсона и ANOVA, включенные с статистический пакет SPSS v. 25.0).

Результаты. Среди пациенток косметологической клиники 54,1% имеют сниженный уровень психической адаптации; у 45,9% женщин существенных нарушений адаптации не выявлено. Группы женщин со сниженным и несниженным уровнем психической адаптации отличаются по общему показателю НПА ($M=-1,16 \pm 0,15$, $M=3,20 \pm 0,11$ $p=0,000$), практически не отличаются по социально-демографическим и клиническим характеристикам, однако статистически значимо различаются по всем изученным психологическим характеристикам: самооценке, отношению к себе как к личности, отношению к своему физическому «Я», уверенности в своей внешней привлекательности, отношению к настоящему, прошлому и будущему. Делается вывод о том, что снижение уровня психической адаптации у пациенток косметологической клиники сопряжено не только с изменением в системе значимых отношений личности, но и обусловлено нарушениями в эмоционально-аффективной сфере.

Заключение. Перспективы исследования связаны с изучением динамики самооценки, отношения к себе и восприятия временной перспективы в процессе косметической коррекции дефектов кожи лица, а также структуры личности женщин, обращающихся за косметологической помощью.

Ключевые слова: косметология, дефекты кожи лица, пациентки косметологической клиники, уровень психической адаптации, самооценка, отношение к себе, отношение к временной перспективе.

Информация об авторе:

Багненко Елена Сергеевна — e-mail: e_bagnenko@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4584-7005>

Как цитировать: Багненко Е.С., Отношение к себе и к временной перспективе женщин с косметологическими проблемами кожи лица. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2024; 58:1:91-102. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2024-704>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Attitude to themselves and to the time perspective of women with cosmetic problems of their facial skin

Elena S. Bagnenko
Galaktika Beauty Institute, St. Petersburg, Russia

Research article

Summary. The central place in the system of personality relations is occupied by the attitude towards oneself. Its violations are the main link in the development of neurotic disorders and adaptation disorders. There was proved the connection between the attitude to the time perspective and the emotional-affective status, one of the indicators of which is the attitude towards oneself. In this regard, the purpose of the work was to study the attitude towards oneself and to the personal perspective of the patients of a cosmetological clinic with different levels of mental adaptation.

Materials and methods. Patients of a cosmetological clinic with different level of mental adaptation detected using the «Test of neuropsychic adaptation» (NPA), were compared in terms of self-attitude and self-esteem studied using the author's structured interview and S.Ya.Rubinstein's technique (1999); the same groups were compared according to the indicators of the technique of «Semantic time differential» (STD) characterizing the attitude of a person to the time perspective [10]. The were used statistical methods of data analysis (Pearson χ^2 and ANOVA, included in the statistical packages SPSS v. 25.0).

Results. Among patients of the cosmetological clinic 54,1% have a reduced level of mental adaptation; 45,9% of women have no significant adaptation disorders. Groups of women with a reduced and nonreduced level of mental adaptation differ in the general indicator NPA ($M = -1,16 \pm 0,15$, $M = 3,20 \pm 0,11$ $p = 0,000$), practically do not differ in socio-demographic and clinical characteristics, but statistically significantly differ in all studied psychological characteristics: self-esteem, attitude towards oneself as a person, attitude towards one's psychical «Ego», confidence in one's external attractiveness, attitude towards the present, past, and future. It is concluded that a decrease in the level of mental adaptation in a patient of cosmetological clinic is associated not only with a change in the system of significant personality relationships, but also due to violations of the emotional-affective sphere.

Conclusion. Prospects of research related to the study of the dynamics of self-esteem of attitude towards oneself and the perception of a time perspective in the process of cosmetological correction of facial skin defects, as well as the structure of the personality of women seeking cosmetic help.

Keywords: cosmetology, facial skin defects, female patients of cosmetological clinic, level of mental adaptation, self-assessment, attitude towards oneself, attitude to the time perspective.

Information about the author:

Elena S. Bagnenko — e-mail: e_bagnenko@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4584-7005>

To cite this article: Bagnenko ES, Attitude to themselves and to the time perspective of women with cosmetic problems of their facial skin. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2024; 58:1:91-102. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2024-1-704>. (In Russ.)

Conflict of interest: the author declare no conflicts of interest.

Центральное место в системе отношений личности занимает отношение к себе. Его нарушения являются главным звеном в развитии невротических расстройств и расстройств адаптации [8, 21]. В структуре этого отношения удовлетворенность своей внешностью занимает особое место. Специально проведенные исследования показывают, что неудовлетворенность собственной внешностью негативно отражается на психологическом состоянии человека, его поведении и социальных отношениях, является причиной хронического стрессового состояния и фактором риска психической дезадаптации [3, 32, 39]; показано, что доминирование негативно-аффективного отношения к собственной внешности оказывает деструктивное влияние на личность и деятельность женщины [13], и определяющими факторами неудовлетворенности женщин своей внешностью выступают неадекватно заниженная

самооценка реального и завышенная самооценка идеального образов физического «Я».

Это имеет особое значение для пациентов с дефектами кожи лица — важнейшего элемента человеческой коммуникации [14, 40, 43], в том числе, в контексте нового социально-психологического феномена, получившего название «лукизм» и отражающего зависимость социальной успешности человека от его внешнего вида [11, 16, 33, 36, 38].

Особую категорию составляют пациентки косметологической клиники, стремящиеся к улучшению собственной внешности. По данным литературы, среди этой категории немало лиц с нарушениями психической адаптации. Так, Özkur E. с соавторами (2020) при сравнении группы пациентов косметологической клиники с лицами того же возраста, никогда на обращавшихся к косметологу, выявили более высокий индекс общей тяжести состояния, тревожности, депрессии,

межперсональной чувствительности и сниженный показатель самооценки уровня социальной адаптации. В исследованиях показано, что улучшение кожи лица и другие изменения внешности после косметической коррекции положительно влияют на удовлетворенность не только своим физическим Я, но и другими аспектами самооценки [2, 29, 41]. В связи с этим изучение отношения к себе и самооценки приобретает особую значимость при психологической работе с пациентками косметологической клиники, важность которой, в отличие от клиники эстетической хирургии, начинает осознаваться лишь в последнее время [4, 15, 22].

Снижение самооценки и удовлетворенности собой являются отчетливыми диагностическими признаками расстройств настроения в том числе подпороговых аффективных расстройств [17, 18]. Одновременно доказана взаимосвязь депрессии с отношением к временной перспективе [20, 28, 30], которую К. Левин понимал как совокупность взглядов индивида на его психологическое прошлое и психологическое будущее, существующее в данный момент времени [19]. Таким образом, и отношение к себе, и отношение к временной перспективе могут рассматриваться не только в контексте нарушения значимых отношений личности, но и в контексте эмоционально-аффективных нарушений, которые, в свою очередь, выступают важнейшим фактором психической дезадаптации (Болезнь и здоровье, психотерапия и переживание, 2019). В этих условиях изучение отношения к себе и к временной перспективе пациенток косметологической клиники с разным уровнем психической адаптации может способствовать формированию оптимальной психотерапевтической тактики в ходе коррекции дефектов кожи лица и тем самым обеспечивать комплексное (косметологическое и психологическое) лечение пациенток, в отдельных случаях дополняя его специализированной психотерапевтической помощью.

Цель: изучение отношения к себе и к временной перспективе пациенток косметологической клиники с различным уровнем психической адаптации.

Конкретные задачи невыборочного психологического исследования состояли в: 1) выявлении уровня психической адаптации (по классификации С.Б. Семичева, И.Н. Гурвича) женщин с косметологическими проблемами кожи лица; 2) сравнительном анализе отношения к себе и самооценки пациенток косметологической клиники с различным уровнем психической адаптации; 3) сравнительном анализе отношения к своему настоящему, прошлому и будущему пациенток косметологической клиники с различным уровнем психической адаптации.

Материалы и методы

Для реализации цели и задач исследования использовались авторское структурированное интервью, 2 психометрические (тестовые) методики и визуально-аналоговая шкала.

1. Структурированное интервью включает 50 пунктов, организованных в несколько блоков: социально-демографические характеристики, клинические данные (заполняются врачом), социально-психологические и клиничко-психологические характеристики. В настоящей работе представлены результаты интервью, относящиеся к разделу «Отношение к себе».

2. «Тест нервно-психической адаптации» (НПА) [12] является экспресс-психодиагностической методикой, предназначенной для скрининговых исследований с целью выявления лиц с повышенным риском психической дезадаптации путем установления наличия и выраженности у респондента некоторых невротических и неврозоподобных симптомов, преимущественно в эмоционально-аффективной сфере. Тест состоит из 26 утверждений с четырехбалльной системой ответов, которые суммируются для получения итоговой оценки. Итоговая оценка соотносится с основными градациями (категориями) предложенной автором шкалы, позволяющей определить место индивида на континууме нервно-психической адаптации. Полюсами континуума являются практическое здоровье (оптимальная адаптация) и нозологически оформившаяся нервно-психическая патология или состояние предболезни. При этом предболезнь квалифицируется как состояние, при котором вероятность развития заболевания приближается к 100% при условии продолжающегося действия на организм и личность патогенных условий и факторов, с одной стороны, и нарушения адаптационно-компенсаторных механизмов — с другой [1, 27].

3. «Визуально-аналоговая шкала» (ВАШ) для выявления общего уровня и структуры самооценки представляет вариант классической патопсихологической методики самооценки, предложенной Т. Дембо и модифицированной С.Я. Рубинштейн (1999). Методика построена на принципах субъективного шкалирования и предполагает предъявление испытуемому одной за другой нескольких вертикальных графических шкал, на которых необходимо сделать отметку, соответствующую оценке таких своих качеств, как «ум», «характер», «внешность», «здоровье». Для удобства формализации результатов всем пациенткам предлагалось сделать отметку на отрезке 100 мм с градациями 1 см., при этом нижнему полюсу шкалы соответствовали максимально отрицательные характеристики, а верхнему — максимально положительные. Затем следовал этап экспериментально спровоцированной беседы, результаты которой анализировались наряду с количественными данными, что соответствует экспериментально-клиническому характеру методики [24].

4. Методика «Семантический дифференциал времени» (СДВ) позволяет определять когнитивные и эмоциональные аспекты оценки субъективного восприятия временной перспективы (своего настоящего, прошедшего и будущего). Стимульный материал методики позволяет отразить индивидуальную специфику восприятия времени и

тем самым дополнить клинические и психологические критерии оценки настроения испытуемых. СДВ содержит 25 биполярных шкал, на основе которых выделено 5 факторов (активность времени; эмоциональная окраска времени; величина времени; структура времени; ощущаемость времени). На каждой шкале полярные точки представлены прилагательными-антонимами, метафорически характеризующими время. В результате апробации методики на группе больных с эндогенными и психогенными депрессиями и группе здоровых людей СДВ признан валидным и надежным психодиагностическим инструментом [10, 28].

Математико-статистическая обработка данных проводилась с помощью программ SPSS v. 25.0 и Excel XP. Использованы χ^2 Пирсона и однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA).

Материал составили данные психологического исследования 161 женщины (средний возраст $39,53 \pm 0,86$ лет), обратившихся в косметологическую клинику с различными проблемами кожи лица. Исследование проведено на базе Санкт-Петербургского института красоты «Галактика». Проект исследования согласован с Этическим комитетом Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. До начала этапа психодиагностики с пациентками проводилось собеседование, результатом которого являлось получение письменного информированного согласия на участие в психологическом исследовании.

На первом этапе исследования все женщины по результатам теста НПА были распределены по уровням (категориям) на континууме нервно-психической адаптации [12]. В Табл.1 представлено процентное распределение исследованных женщин по уровням (категория) НПА.

В дальнейшем пациентки были разделены на две группы сравнения: группа 1 — без значительных нарушений психической адаптации («Здоровье», «Оптимальная адаптация», «Непатологическая психическая дезадаптация», $n=74$, средний возраст $39,71 \pm 1,22$ лет); группа 2 — с нарушением психической адаптации («Патологическая психическая дезадаптация», «Вероятно, болезненное состояние», $n=87$, средний возраст $39,38 \pm 1,21$ лет).

Основные социально-демографические характеристики пациенток, составивших группы сравнения, представлены в Табл.2. Как можно видеть, группы 1 и 2 сопоставимы по основным социально-демографическим характеристикам. В каждой группе основную массу составляют образованные, постоянно работающие женщины, имеющие собственную семью и детей. Исключение составляет параметр «Проживание»: в группе 2 больший процент женщин проживают одиноко.

В Табл.3 представлена частота встречаемости отдельных клинических симптомов, выявляемых при косметологическом обследовании; в таблице 4 — распределение пациенток двух сравниваемых групп по степени выраженности косметологической проблемы (по экспертной оценке врача).

Наиболее часто встречающимися клиническими симптомами в обеих группах были: мимические морщины, гравитационный птоз, борозды и складки. Выявлены статистически значимые различия между группами 1 и 2 по частоте встречаемости симптомов: в группе 1 чаще встречались мимические морщины, в группе 2 — дисплазия соединительной ткани и рубцы.

По степени выраженности косметологической проблемы, а также по ее длительности, частоте встречаемости фоновых заболеваний (эндокринные, дерматологические, онкологические и др.), по степени влияния дефекта кожи лица на жизнедеятельность (по самоотчету пациенток) и эффективности лечения (по экспертной оценке врача) статистически значимых различий между группой 1 и группой 2 не выявлено. Таким образом, сравниваемые группы пациенток оказались сопоставимыми по клиническим характеристикам.

Результаты

Анализ Табл.1 показывает, что у значительного количества женщин (54,1%), по данным стандартизованного самоотчета (методика НПА), выявляются признаки нарушений психической адаптации, и ряд пациенток с симптомами пограничных психических расстройств или состояний стресса нуждаются в консультации психотерапевта; у 45,9% женщин существенных нарушений адаптации не выявлено. Как ожидалось, две группы статистически значимо отличаются по общему показателю (баллу) НПА. Этот показатель в группе 1 составил $-1,16 \pm 0,15$, в группе 2 составил $3,20 \pm 0,11$ ($p=0,000$).

На следующем этапе с помощью структурированного интервью было изучено отношение к себе как одному из важнейших компонентов самосознания личности и системы ее значимых отношений. В таблице 5 представлены результаты сравнительного анализа отношения к себе пациенток косметологической клиники с различным уровнем психической адаптации. Отражена частота встречаемости отдельных степеней принятия себя как личности, уровень самоуважения; приведено распределение частоты встречаемости отдельных степеней принятия своего физического образа и частоты встречаемости отдельных степеней уверенности в своей внешней привлекательности (Табл.5).

Представленные в Табл.5 результаты показывают, что между группами 1 и 2 получены высоко статистически значимые различия по всем изученным аспектам отношения к себе.

В группе пациенток с удовлетворительным уровнем психической адаптации (группа 1) значительно чаще, чем в группе со сниженным уровнем (группа 2), встречались пациентки, принимающие себя как личность, как носителя социально одобряемых черт; в группе 1, в отличие от группы 2, не было пациенток, полностью неудовлетворенных своими личностными (психосоциальными) качествами.

Таблица 1. Распределение пациенток косметологической клиники по уровням психической адаптации
Table 1. Distribution of female patients of the cosmetological clinic by levels of mental adaptation

Уровень психической адаптации	Чел.	%
1. «Здоровье»	30	18,6
2. «Оптимальная адаптация»	7	4,3
3. «Непатологическая психическая дезадаптация»	37	23,0
4. «Патологическая психическая дезадаптация»	12	7,5
5. «Вероятно, болезненное состояние» *	75	46,6

Примечание: * Речь идет не о верифицированном клиническом диагнозе, а об условном названии одной из градаций уровня психической адаптации в методике НПА, данные которой получены путем самоотчета пациенток.

Note: * We are not talking about a verified clinical diagnosis, but about the conditional name of one of the gradations of the level of mental adaptation in the NPA methodology, the data of which were obtained by self-reporting of patients.

Таблица 2. Социально-демографические характеристики
Table 2. Socio-demographic characteristics

Характеристика	Группа 1		Группа 2		Вся группа	
	Чел.	%	Чел.	%	Чел.	%
Семейное положение						
Замужем	48	66,7	52	60,5	100	63,3
Не замужем (одинока)	14	19,4	21	24,4	35	22,2
Разведена	8	11,1	10	11,6	18	11,4
Вдова	2	2,8	3	3,5	5	3,2
Наличие детей						
Нет	16	22,2	24	27,9	40	25,3
Есть	56	77,8	62	72,1	118	74,7
Проживание						
В своей семье / в партнерстве	55	76,4	57	66,3	112	70,9
В родительской семье	14	19,4	10	11,6	24	15,2
Одна	3	4,2	19	22,1	22	13,3
$\chi^2=11,19p=0,004$						
Образование						
Среднее	4	5,6	20	23,3	24	15,2
Незаконченное высшее	4	5,6	6	7,0	10	6,3
Высшее	64	88,9	60	69,8	124	78,5
Профессиональный статус						
Работает постоянно	55	76,4	60	69,8	115	72,8
Работает эпизодически	3	4,2	10	11,6	13	8,2
Не работает	14	19,4	16	18,6	30	19,0

Таблица 3. Клинические симптомы
Table 3. Clinical symptoms

Клинический симптом	Группа 1		Группа 2		Вся группа	
	Чел.	%	Чел.	%	Чел.	%
Гравитационный птоз	25	34,2	29	33,7	54	34,0
Деволюмизация	10	13,7	13	15,1	23	14,5
Мимические морщины	42	57,3	37	43,0	79	49,7
$\chi^2=3,33$ $p=0,048$						
Борозды и складки	20	27,4	27	31,4	47	29,6
Снижение тургора кожи	13	17,8	20	23,3	33	20,8
Воспалительные элементы	8	11,0	15	17,4	23	14,5
Дегидратация кожи	12	16,4	14	16,3	26	16,4
Дисплазия соединительной ткани	2	2,7	13	15,1	15	9,4
$\chi^2=7,08$ $p=0,007$						
Сосудистая патология кожи	15	20,5	25	29,1	40	25,2
Розацеа	7	9,6	11	12,8	18	11,3
Гиперпигментация	18	24,7	17	19,8	35	22,0
Гипертрихоз	8	11,0	11	12,8	19	11,9
Рубцы	13	17,8	6	7,0	19	11,9
$\chi^2=4,40$ $p=0,030$						

Примечание. Сумма % в таблице превышает 100% в связи с тем, что у одной пациентки выявлялось одновременно несколько симптомов, подлежащих лечебной коррекции.

Note. The sum of % in the table exceeds 100% due to the fact that several symptoms subject to therapeutic correction were detected simultaneously in one patient.

Таблица 4. Степень выраженности косметологической проблемы
Table 4. The severity of the cosmetological problem

Степень выраженности	Группа 1		Группа 2		Вся группа	
	Чел.	%	Чел.	%	Чел.	%
Слабая	25	34,2	29	33,7	54	34,0
Средняя	10	13,7	13	15,1	23	14,5
Значительная	42	57,3	37	43,0	79	49,7

Несмотря на отсутствие различий по степени выраженности косметологической проблемы (Табл.4), группы женщин существенно отличаются по отношению в своему физическому «Я» и по степени уверенности в своей внешней привлекательности. В обоих случаях пациентки, составившие группу 1, значительно лучше, чем пациентки из группы 2, оценивают свои физические данные и привлекательность: в группе 1 чаще встречается полное принятие и полная удовлетворенность и реже — неуверенность и неудовлетворенность своей внешностью.

В Табл.6 представлены результаты сравнительного анализа различных аспектов самооценки в

группах женщин с косметологическими проблемами кожи лица.

Табл.6 показывает, что все аспекты самооценки пациентки из группы 1 оценивают выше, чем пациентки из группы 2, и по двух аспектам («ум» и «внешность») получены высоко статистически значимые различия между группами, что соответствует результатам изучения отношения к собственной личности, физическому «Я» и внешней привлекательности (см. табл. 5). Необходимо отметить, что в обеих группах оценки ума, характера, внешности и здоровья находятся выше среднего деления на градуированной ВАШ высотой 100 мм. Таким образом, по результатам эксперимен-

Таблица 5. Отношение к различным аспектам «Я»
Table 5. Attitude to various aspects of the «Ego»

Характер отношения	Группа 1		Группа 2	
	Чел.	%	Чел.	%
Отношение к себе, как к личности				
Полная неудовлетворенность	0	0,0	4	2,5
Некоторая неудовлетворенность	35	48,6	60	69,8
Полное принятие и удовлетворенность	37	51,4	22	25,6
$\chi^2=13,26$ $p=0,001$				
Отношение к своему физическому «Я»				
Полная неудовлетворенность	0	0,0	7	8,1
Некоторая неудовлетворенность	36	50,0	60	69,8
Полное принятие и удовлетворенность	36	50,0	19	22,1
$\chi^2=17,15$ $p=0,000$				
Уверенность в своей внешней привлекательности				
Отсутствует	2	2,8	10	11,6
Неполная	32	44,4	61	70,9
Полная	38	52,8	15	17,4
$\chi^2=23,30$ $p=0,000$				

Таблица 6. Самооценка
Table 6. Self-assessment

Психодиагностический показатель (балл)	Группа 1	Группа 2	F	Значимость различий
	M+m	M+m		
Ум	77,34+1,24	71,60+1,36	9,44	$p=0,003$
Характер	73,80+1,46	72,04+1,55	0,68	-
Внешность	71,00+1,74	62,90+1,92	9,56	$p=0,002$
Здоровье	73,58+2,03	69,74+1,94	1,86	-

тально-клинической методики самооценки С.Я. Рубинштейн нельзя констатировать выраженного и тотального снижения самооценки ни в одной из сравниваемых групп.

В дальнейшем две группы пациенток были сопоставлены по показателям методики СДВ, характеризующим отношение к временной перспективе (Табл.7). Статистически значимые и близкие к ним различия между сравниваемыми группами получены практически по всем факторам методики СДВ, характеризующим Настоящее и Прошлое, и по одному фактору, характеризующему Будущее. Полученные данные позволяют оценить различия в переживаниях временных отрезков своей жизни пациенток двух групп.

Так, при оценке Настоящего выявлено преобладание среднего балла и оценок четырех факторов из пяти в группе 1 по сравнению с группой 2.

Это показывает, что пациентки с удовлетворительным уровнем психической адаптации существенно выше оценивают актуальный период жизни в целом и его отдельные аспекты, чем пациентки со сниженным уровнем психической адаптации: в контексте психосемантического подхода, положенного в основу методики СДВ, пациентки из группы 1 метафорически характеризуют свое Настоящее как значительно более светлое, цветное, яркое и спокойное (фактор «Эмоциональная окраска»), более длительное, объемное, широкое и глубокое (фактор «Величина»), более ритмичное и непрерывное (фактор «Структура»), более реальное, близкое и открытое (фактор «Ощущаемость»), чем пациентки из группы 2.

При оценке Прошлого получено максимальное количество и более высокий уровень статистической значимости различий между группами 1 и 2

по сравнению с Настоящим и Будущим. По всем шести показателям Прошлого преобладают оценки в группе 1, показывая значительно большую удовлетворенность прожитым отрезком жизни пациенток с более высоким уровнем психической адаптации. Кроме общего показателя удовлетворенности Прошлым и оценок выше названных факторов в этой группе по сравнению с группой 2 преобладает оценка фактора «Активность»: прошлое воспринимается как более активное, плотное, стремительное.

При оценке Будущего выявлены статистически значимые различия по фактору «Активность», которое в семантическом пространстве пациенток из группы 1 представляется более динамичным и наполненным, чем пациенткам из группы 2.

Психологический анализ полученных результатов методики СДВ позволяет заключить, что пациентки из группы 1 более, чем пациентки из группы 2, удовлетворены своей жизнью на всем ее протяжении, расценивая актуальную жизненную ситуацию как спокойную и безопасную, на-

полненную смыслом и эмоциональным содержанием (Настоящее); более позитивное отношение к Прошлему, в свою очередь, отражает большую удовлетворенность самореализацией и восприятие прожитого отрезка жизни как продуктивного, результативного; более позитивное отношение к Будущему (в позиции «Активность») отражает не только наличие целей и планов на будущее, которые придают жизни осмысленность, направленность и перспективу, но и обладание большими адаптационными возможностями (личностными ресурсами) при совладании со стрессом [10].

Выводы

1. Среди пациенток косметологической клиники, проходящих курс косметической коррекции дефектов кожи лица, более половины (54,1%) имеют сниженный уровень психической адаптации, проявляющийся (по данным стандартизованного самоотчета) субклиническими симптомами пограничных психических расстройств.

Таблица 7. Отношение к временной перспективе
Table. 7. Attitude to the time perspective

Психодиагностический показатель (балл)	Группа 1	Группа 2	F	Значимость различий
	M+m	M+m		
Настоящее				
Средняя оценка	6,01+0,47	4,67+0,44	4,30	p=0,040
Активность	2,82+0,51	3,87+0,52	2,11	-
Эмоциональная окраска	8,65+0,75	5,77+0,74	7,46	p=0,007
Величина	7,48+0,56	5,56+0,57	5,79	p=0,017
Структура	5,89+0,64	4,45+0,59	2,76	p=0,099
Ощущаемость	5,23+0,57	3,74+0,67	2,88	p=0,092
Прошлое				
Средняя оценка	5,70+0,58	3,21+0,51	10,46	p=0,002
Активность	5,56+0,60	3,34+0,58	7,15	p=0,008
Эмоциональная окраска	7,65+0,86	4,21+0,77	8,96	p=0,003
Величина	6,95+0,76	4,73+0,76	4,25	p=0,041
Структура	5,02+0,72	2,38+0,76	6,35	p=0,013
Ощущаемость	3,30+0,67	1,39+0,55	4,86	p=0,029
Будущее				
Средняя оценка	7,89 0,45	6,85+ 0,46	2,57	-
Активность	4,09 0,46	2,69+ 0,43	5,08	p=0,026
Эмоциональная окраска	11,06 0,69	10,10+ 0,63	2,56	-
Величина	10,18 0,60	9,53+ 0,66	0,53	-
Структура	7,68 0,72	7,30+ 0,66	0,15	-
Ощущаемость	6,14 0,65	4,84+ 0,59	2,21	-

2. Сравнительный анализ показателей самооценки и отношения к себе в группах пациенток с различным уровнем психической адаптации выявил существенно более высокий уровень принятия себя как личности (удовлетворенности своими психосоциальными качествами) и удовлетворенности своим физическим «Я» в группе пациенток без снижения уровня психической адаптации по сравнению с пациентками со сниженным уровнем адаптации.

3. При отсутствии статистически значимых различий в образовательном статусе и в степени выраженности косметологической проблемы пациентки со сниженным уровнем психической адаптации существенно ниже оценивают свои интеллектуальные возможности («ум»), а также «внешность», значительно меньше уверены в своей внешней привлекательности, чем пациентки с нормальным уровнем адаптации.

4. Отношение к временной перспективе женщин с нормальным уровнем адаптации значительно лучше, чем женщин со сниженным уровнем адаптации: они расценивают свою актуальную жизненную ситуацию как более эмоционально наполненную и осмысленную, больше удовлетворены результатами прожитого отрезка жизни, в отношении будущего проявляют большую уверенность, наличие определенных целей и мотивации к их достижению, а также имеют больше личностных ресурсов для преодоления трудностей.

5. Полученные результаты исследования позволяют заключить, что снижение уровня психической адаптации у пациенток косметологической клиники сопряжено не только с изменением в системе значимых отношений личности, но и обусловлено нарушениями в эмоционально-аффективной сфере, так как самооценка, отношение к себе и к временной перспективе являются важными индикаторами фона настроения.

Заключение

В последние годы одной из наиболее значимых задач медицинской психологии является профилактика нарушений психической адаптации в связи с действием стресс-факторов. Психическая адаптация определяется как процесс, который позволяет человеку устанавливать оптимальные отношения с окружающей средой и, вместе с тем, удовлетворять собственные актуальные потребности [5]. Нарушение психической адаптации под влиянием стрессовых факторов может с высокой вероятностью привести к невротическим или психосоматическим расстройствам с клинически очерченной симптоматикой. Однако в большинстве случаев нарушения психической адаптации выступают как донозологические (субклинические) или предболезненные состояния, сходные с невротическими или неврозоподобными расстройствами с полиморфной слабовыраженной тревожной, депрессивной, фобической, ипохондрической и другой симптоматикой [1, 8, 9, 27]. Это в полной мере относится к пациенткам косметологической клиники, у 54,1% из которых в

настоящем исследовании выявлена подобная симптоматика (по данным симптоматического «Теста нервно-психической адаптации», НПА), а также согласуется с данными зарубежных исследователей, показавших, что примерно половина пациенток косметологической клиники консультировались со специалистом по психическому здоровью, а 23,6% психиатром было назначено медикаментозное лечение [42]; по данным Н.К. Hamilton соавторами (2016), 26,8% пациентов косметологической клиники США употребляют психотропные препараты; по данным иранских исследователей, 13,9% пациентов косметологической клиники когда-либо обращалась за психиатрической помощью и 15,3% когда-либо получали лекарства по поводу нарушений психики [31].

В соответствии с целью исследования все пациентки были разделены на две группы по уровню НПА и группы сопоставлены по ряду социально-демографических, клинических и психодиагностических показателей. Выявлено, что группы женщин со сниженным и не сниженным уровнем психической адаптации практически не отличаются по возрасту, уровню образования, семейному и трудовому статусу, по всем изученным клиническим характеристикам, включая основные симптомы (дефекты кожи лица), степень выраженности, длительность косметологической проблемы, эффективность лечения и др., однако статистически значимо различаются по всем изученным психологическим характеристикам: самооценка, отношение к себе, отношение в настоящему, прошлому и будущему, в совокупности характеризующих эмоциональное состояние. Полученные данные согласуются с результатами исследования Е.А. Сац (2015): в возрастной группе 25-35 лет причинами для посещения косметолога служат негативное настроение (78%) и чувство неполноценности (69%); женщины в возрасте от 40 лет и старше обращаются к косметологу по причине возрастающего чувства напряжения (78%) и усталости (75%), в то время как посещение косметолога расценивается ими как один из способов избавиться от негативного настроения (81%).

Полученные результаты открывают пути для целенаправленной медико-психологической помощи женщинам, проходящим курс косметической нехирургической коррекции внешности.

Ограничения настоящего исследования связаны с проведением математико-статистического сопоставления психодиагностических показателей женщин двух клинических групп без сопоставления с нормативными данными (тестовой нормой) в тех случаях, когда это возможно.

Перспективы исследования связаны с изучением динамики самооценки и восприятия временной перспективы в процессе косметической коррекции. Кроме того, в контексте изучения факторов снижения уровня психической адаптации исследованию подлежит психологическая структура личности в связи с указанием в литературе на ее своеобразие и даже нарушения у женщин, стремящиеся к улучшению собственной внешности [35, 37].

Литература / References

1. Александровский Ю.А. Пограничные психические расстройства: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. Alexandrovsky Yu.A. Pogranichnye psichicheskie rasstrojstva: rukovodstvo dlya vrachej. M.: GEO-TAR-Media. 2021. (in Russ.).
2. Багненко Е.С. Система значимых отношений женщин, обращающихся за косметологической помощью. Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2012;3:42-47. Bagnenko ES. System of significant relationships of women seeking cosmetological help. Obzrenie psihiatrii i medicinskoj psihologii im. V.M. Bekhtereva. 2012;3:42-47. (in Russ.).
3. Багненко Е.С. Роль внешности в социальной адаптации человека. Психология. Психофизиология. 2021;14(3):105-113. Bagnenko ES. The role of appearance in human social adaptation. Psihologiya. Psihofiziologiya. 2021;14(3):105-113. (in Russ.).
4. Багненко Е.С. Психологические характеристики женщин с проблемами кожи лица: связь с возрастом, диагнозом, эффективностью лечения. Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. 2021;56(3):62-72. Bagnenko ES. Psychological characteristics of women with facial skin problems: relationship with age, diagnosis, treatment effectiveness. Obzrenie psihiatrii i medicinskoj psihologii im. V.M. Bekhtereva. 2021;56(3):62-72. (in Russ.).
5. Березин Ф.Б. Психическая и психофизиологическая адаптация человека. Л.: Наука. 1988. Berezin F.B. Psichicheskaya i psihofiziologicheskaya adaptaciya cheloveka. L.: Nauka. 1988. (in Russ.).
6. Варлашкина Е.А. Личностные предикторы удовлетворенности образом физического Я у женщин в период зрелости: Автореф....дис. канд. психол. наук. Омск; 2015. Varlashkina E.A. Lichnostnye prediktory udovletvorennosti obrazom fizicheskogo Ya u zhenshchin v period zrelosti: Avtoref....dis. kand. psihol. nauk. Omsk; 2015. (in Russ.).
7. Васильева А.В., Караваева Т.А. Болезнь и здоровье, психотерапия и сопереживание. 2-е изд., перераб. и доп. Под общ. ред. Н.Г. Незнанова. СПб.: ООО Издательский дом «Алеф-Пресс». 2019. Vasil'eva A.V., Karavaeva T.A. Bolezn' i zdorov'e, psihoterapiya i soperezivanie. 2-e izd., pererab. i dop. Pod obshch. red. N.G. Neznanova. SPb.: ООО Izdatel'skij dom «Alef-Press». 2019. (in Russ.).
8. Васильева А.В., Караваева Т.А. Психосоциальные факторы профилактики и терапии невротических расстройств в мегаполисе: мишени интервенций в здоровом городе. Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. 2020;2:95-104. Vasilyeva AV, Karavaeva TA. Psychosocial factors of prevention and therapy of neurotic disorders in a megalopolis: targets of interventions in a healthy city. Obzrenie psihiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M. Bekhtereva 2020;2:95-104. (in Russ.).
9. Вассерман Л.И., Дубинина Е.А. Социальный стресс и здоровье. Руководство по психологии здоровья. Под ред. А.Ш. Тхостова, Е.И. Рассказовой. М.: Изд-во Московского университета. 2019. Wasserman L.I., Dubinina E.A. Social'nyj stress i zdorov'e. Rukovodstvo po psihologii zdorov'ya. Pod red. A.Sh. Thostova, E.I. Rasskazovoj. M.: Izd-vo Moskovskogo universiteta. 2019. (in Russ.).
10. Вассерман Л.И., Трифонова Е.А., Червинская К.Р. Психологическая диагностика отношения к временной перспективе. Психологическая диагностика расстройств эмоциональной сферы и личности: Коллект. моногр. СПб.: Скифия-принт, 2014. Vasserman L.I., Trifonova E.A., Chervinskaya K.R. Psihologicheskaya diagnostika otnosheniya k vremennoj perspektive. Psihologicheskaya diagnostika rasstrojstv emocional'noj sfery i lichnosti: Kollekt. monogr. SPb.: Skifiya-print, 2014. (in Russ.).
11. Гончарова Д.А., Матюшкова Д. Программа профилактики дискриминирующего феномена «лукизм». Актуальные вопросы современной науки и образования. Сборник научных статей по материалам XX международной научно-практической конференции. М., 2021. Goncharova D.A., Matyushkova D. Programma profilaktiki diskriminiruyushchego fenomena «lukizm». Aktual'nye voprosy sovremennoj nauki i obrazovaniya. Sbornik nauchnyh statej po materialam XX mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii. M., 2021. (in Russ.).
12. Гурвич И.Н. Тест нервно-психической адаптации. Вестник гипнологии и психотерапии. 1992;3:46-53. Gurvich I.N. Test of neuropsychic adaptation. Vestnik gipnologii i psihoterapii. 1992;3:46-53. (in Russ.).
13. Ермолаева А.В. Восприятие собственной внешности в формировании личности женщины-лидера: Автореф. дис....канд. психол. наук. М., 2004. Ermolaeva A.V. Vospriyatie sobstvennoj vneshnosti v formirovanii lichnosti zhenshchiny-lidera: Avtoref. dis....kand. psihol. nauk. M., 2004. (in Russ.).
14. Изард К.Э. Психология эмоций. Перев. с англ. — СПб: Издательство «Питер», 1999. Izard K.E. Psihologiya emocij. Perv. s angl. — SPb: Izdatel'stvo «Piter», 1999. (in Russ.).
15. Караваева Т.А., Королькова Т.Н. Психологические механизмы и психосоматические соотношения при различных дерматозах. Клиническая дерматология и венерология. 2018;17(5):7-17. Karavaeva TA, Korolkova TN. Psychological mechanisms and psychosomatic relationships in various dermatoses. Klinicheskaya dermatologiya i vener-

- ologiya. 2018;17(5):7-17. (in Russ.). <https://doi.org/10.17116/klinderma2018170517>.
16. Кононов А.Н., Шаклеин А.А. Феномен лукизма: исследование особенностей восприятия человека по внешнему виду. Психолого-педагогический поиск. 2021;2(58):131-141.
Kononov AN, Shaklein AA. The phenomenon of lukism: a study of the peculiarities of human perception by appearance. Psihologo-pedagogicheskij poisk. 2021;2(58):131-141. (in Russ.).
 17. Коцюбинский А.П., Мазо Г.Э. Аффективные непсихотические состояния при аутохтонных психических расстройствах (психопатология, терапия): учебное пособие. СПб.: Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева. 2015.
Kosyubinskij A.P., Mazo G.E. Affective nepshioticheskie sostoyaniya pri autohtonnyh psihicheskikh rasstrojstvah (psihopatologiya, terapiya): uchebnoe posobie. SPB.: Sankt-Peterburgskij nauchno-issledovatel'skij psihonevrologicheskij institut im. V.M. Bekhtereva. 2015. (in Russ.).
 18. Краснов В.Н. Расстройства аффективного спектра. М.: Практическая медицина. 2011.
Krasnov V.N. Rasstrojstva affektivnogo spektra. M.: Prakticheskaya medicina. 2011. (in Russ.).
 19. Мандрикова Е.Ю. Временная перспектива личности: современные зарубежные и отечественные подходы к ее изучению. Время пути: исследования и размышления. Под ред. Р.А. Ахмерова и др. Киев: Ин-т социологии НАН Украины. 2008.
Mandrikova E.Yu. Vremennaya perspektiva lichnosti: sovremennyye zarubezhnye i otechestvennyye podhody k ee izucheniyu. Vremya puti: issledovaniya i razmyshleniya. Pod red. R.A. Ahmerova i dr. Kiev: In-t sociologii NAN Ukrainy. 2008. (in Russ.).
 20. Микиртумов Б.Е., Ильичев А.Б. Клиническая семантика психопатологии. 2-е изд. СПб.: СПбПМА. 2007.
Mikirtumov B.E., Il'ichev A.B. Klinicheskaya semantika psihopatologii. 2-e izd. SPb.: SPbPMA. 2007. (in Russ.).
 21. Мясницев В.Н. Личность и неврозы. Л.: Изд-во Ленингр. ун-та. 1960.
Myasishchev V.N. Lichnost' i nevrozy. L.: Izd-vo Leningr. un-ta. 1960. (in Russ.).
 22. Незнанов Н.Г., Васильева А.В. Возможности психодинамического подхода в мультидисциплинарной модели этиопатогенеза дерматологических заболеваний. Психиатрические расстройства в общей медицине. 2015;4:16-21.
Neznanov NG, Vasilyeva AV. Possibilities of the psychodynamic approach in the multidisciplinary model of etiopathogenesis of dermatological diseases. Psihiatricheskie rasstrojstva v obshchej medicine. 2015;4:16-21. (in Russ.).
 23. Осминина А.А. Факторы удовлетворенности внешним обликом и активности в омоложении у женщин средней зрелости: Автореф. дис.... канд. психол. наук, 2021.
Os'minina A.A. Faktory udovletvorennosti vneshnim oblikom i aktivnosti v omolozhenii u zhenshchin srednej vzroslosti: Avtoref. dis.... kand. psihol. nauk, 2021. (in Russ.).
 24. Рубинштейн С.Я. Экспериментальные методики патопсихологии и опыт применения их в клинике: практическое руководство. М.: ЭКСМО-Пресс, 1999.
Rubinshtejn S.Ya. Eksperimental'nye metodiki patopsihologii i opyt primeneniya ih v klinike: prakticheskoe rukovodstvo. M.: EKSMO-Press, 1999. (in Russ.).
 25. Сац Е.А. Особенности самосознания женщин, недовольных своей внешностью: Автореф. дис. канд. психол. наук. М., 2015.
Sac E.A. Osobennosti samosoznaniya zhenshchin, nedovol'nyh svoej vneshnost'yu: Avtoref. dis. kand. psihol. nauk. M., 2015. (in Russ.).
 26. Сац Е.А., Слободчиков И.М. Особенности самосознания у женщин-клиентов косметологических услуг. Современные проблемы науки и образования. 2015;1:1563.
Sats EA, Slobodchikov IM. Features of self-consciousness in women clients of cosmetology services. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. 2015;1:1563. (in Russ.).
 27. Семичов С.Б. Предболезненные психические расстройства. Л.: Медицина, 1987.
Semichov S.B. Predbolezennyye psihicheskie rasstrojstva. L.: Medicina, 1987. (in Russ.).
 28. Тейверлаур М. Исследование восприятия времени у больных с невротическими и эндогенными депрессивными расстройствами. Автореф. дис.... канд. психол. наук. СПб., 1992.
Tejverlaur M. Issledovanie vospriyatiya vremeni u bol'nyh s nevroticheskimi i endogennymi depressivnymi rasstrojstvami. Avtoref. dis.... kand. psihol. nauk. SPb., 1992. (in Russ.).
 29. Фаустова А.Г. Динамика самооотношения при изменении внешности: Автореф. дис. ... канд. психол. наук. М., 2017.
Faustova A.G. Dinamika samootnosheniya pri izmenenii vneshnosti: Avtoref. dis. ... kand. psihol. nauk. M., 2017. (in Russ.).
 30. Шустрова Г.П. Психосемантический подход в диагностике личности и оценке динамики лечения больных с депрессивными расстройствами в пожилом возрасте. Автореф. дис.... канд. психол. наук. СПб., 2006.
Shustrova G.P. Psihosemanticheskij podhod v diagnostike lichnosti i ocenke dinamiki lecheniya bol'nyh s depressivnymi rasstrojstvami v pozhilom vozraste. Avtoref. dis.... kand. psihol. nauk. SPb., 2006. (in Russ.).
 31. Dadkhahfar S, Gheisari M, Kalantari Y, Zahedi K, Ehsani A, Ifa E. Motivations and characteristics of patients seeking minimally invasive cosmetic procedures in two Iranian dermatology centers: a cross-sectional study. Int J Womens Dermatol. 2021;7(5Part B):737-742.
 32. Dobosz M, Rogowska P, Sokołowska E, Szczerkowska-Dobosz A. Motivations, demography, and clinical

- cal features of body dysmorphic disorder among people seeking cosmetic treatments: a study of 199 patients. *J Cosmet Dermatol*. 2022. <https://doi.org/10.1111/jocd.14890>.
33. Du Mont J, Forte T. Perceived discrimination and self-rated health in Canada: an exploratory study. *BMC Public Health*. 2016;16:742. <https://doi.org/10.1186/s12889-016-3344-y>.
 34. Hamilton HK, Lilly E, Arndt KA, Dover JS. No difference in psychotropic medication use in cosmetic and general dermatology patients. *J Drugs Dermatol*. 2016;15(7):858-861.
 35. Husain W, Zahid N, Jehanzeb A, Mehmood M. The psychodermatological role of cosmetic dermatologists and beauticians in addressing charismaphobia and related mental disorders. *J Cosmet Dermatol*. 2022;21(4):1712-1720. <https://doi.org/10.1111/jocd.14317>.
 36. Lee H, Son I, Yoon J, Kim SS. Lookism hurts: appearance discrimination and self-rated health in South Korea. *Int J Equity Health*. 2017;16(1):204. <https://doi.org/10.1186/s12939-017-0678-8>.
 37. Loron AM, Ghaffari A, Poursafargholi N. Personality disorders among individuals seeking cosmetic botulinum toxin type A (BoNTA) injection: a cross-sectional study. *Eurasian J Med*. 2018;50(3):164-167.
 38. Masch L, Gassner A, Rosar U. Can a beautiful smile win the vote?: The role of candidates' physical attractiveness and facial expressions in elections. *Politics Life Sci*. 2021;40(2):213-223.
 39. Rumsey N, Harcourt D. *The psychology of appearance*. McGraw-Hill, Open University Press. 2005.
 40. Ryali CK, Goffin S, Winkielman P, Yu AJ. From likely to likable: The role of statistical typicality in human social assessment of faces. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(47):29371-29380.
 41. Shah P, Rieder EA. Observer-reported outcomes and cosmetic procedures: a systematic review. *Dermatol Surg*. 2021;47(1):65-69.
 42. Sobanko JF, Taglienti AJ, Wilson AJ, Sarwer DB, Margolis DJ, Dai J, Percec I. Motivations for seeking minimally invasive cosmetic procedures in an academic outpatient setting. *Aesthet Surg J*. 2015;35(8):1014-1020.
 43. Todorov A, Olivola Ch, Mende-Siedlecki P. Social attributions from faces: determinants, consequences, accuracy and functional significance. *Annual Review of Psychology*. 2014;66(1). <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143831>.

Сведения об авторе

Багненко Елена Сергеевна — к.м.н., врач дерматолог-косметолог Института красоты "Талактика" (194044, Санкт-Петербург, ул. Пироговская набережная, 5/2). E-mail: e_bagnenko@mail.ru

Поступила 22.09.2022

Received 22.09.2022

Принята в печать 16.12.2022

Accepted 16.12.2022

Дата публикации 29.03.2024

Date of publication 29.03.2024

Динамика эмоционального состояния и качества жизни пациентов на 2-м этапе медицинской реабилитации после острого периода COVID-19: пилотное исследование

Демидов П.М.¹, Яковлева М.В.², Зеленская И.А.¹, Демченко Е.А.¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

²Санкт-Петербургский государственный университет, Россия

Оригинальная статья

Резюме. Пандемия COVID-19 оказала колоссальное влияние на сферу здравоохранения и на многие другие общественные институты. Несмотря на то что заболевание модифицируется, новые штаммы не демонстрируют прежней летальности, а коронавирусные ограничения частично отменяются, проблема не теряет своей актуальности. Важным аспектом изучения COVID-19 является процесс восстановления пациентов, в том числе в условиях программ стационарной реабилитации. Целью настоящего пилотного исследования стало изучение психосоциальных характеристик и динамики показателей эмоционального состояния (тревоги, симптомов депрессии) и качества жизни пациентов, проходящих программу медицинской реабилитации после COVID-19 (N=36; средний возраст 63,72±12,78 лет; 33,33% мужчины, 66,67% женщины). Методы исследования включали структурированное интервью для сбора данных о социально-демографических и психосоциальных характеристиках пациентов, Шкалу Спилбергера-Ханина (STAI), Шкалу депрессии Бека (BDI), Шкалу качества жизни (SF-36).

Установлено, что пациенты достаточно объективно оценивают свое физическое состояние, при этом наблюдается их недостаточная информированность как в отношении заболевания, так и в отношении реабилитации; ситуация болезни и восстановления является для пациентов выражено стрессогенной. За период прохождения стационарной реабилитации у пациентов отмечается положительная динамика в отношении реактивной тревожности, депрессивных симптомов и качества жизни ($p<0,001$). Динамика указанных характеристик практически не различается в группах пациентов мужского и женского пола, за исключением показателей тревожности, различия в которых до и после реабилитации более выражены у женщин. Полученные данные могут быть использованы для оценки эффективности программ реабилитации и ее повышения, а также указывают на первостепенную роль клинического психолога в сопровождении данного контингента пациентов.

Ключевые слова: медицинская реабилитация, COVID-19, постковид, динамика эмоционального состояния, тревога, депрессия, качество жизни

Информация об авторах

Демидов Петр Михайлович* — e-mail: Demidov_PM@almazovcentre.ru; petrmdemidovx@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6860-196X>

Яковлева Мария Викторовна. — e-mail: m.v.yakovleva@spbu.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5035-4382>

Зеленская Ирина Александровна — e-mail: zelenskaya_ia@almazovcentre.ru

Демченко Елена Алексеевна — e-mail: demchenko_ea@almazovcentre.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7173-0575>

Как цитировать. Демидов П.М., Яковлева М.В., Зеленская И.А., Демченко Е.А. Динамика эмоционального состояния и качества жизни пациентов на 2-м этапе медицинской реабилитации после острого периода COVID-19: пилотное исследование. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2024; 58:1:103-114. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2024-1-707>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pilot study of the dynamics of emotional state and quality of life of patients in stage 2 of medical rehabilitation after acute COVID-19

Petr M. Demidov¹, Maria V. Iakovleva², Irina A. Zelenskaya¹, Elena A. Demchenko¹

¹Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

²Saint Petersburg State University, Russia

Research article

Summary. The COVID-19 pandemic has had an enormous impact on public health and many other social institutions. Although the disease continues evolving, new strains do not exhibit the previous lethality, and coronavirus limitations are being lifted, the problem is still relevant. An important aspect of the study of COVID-19 is the process of patient recovery, including inpatient rehabilitation programs. The aim of this pilot study was to examine the psychosocial characteristics and dynamics of the indicators of emotional state (anxiety, depression) and quality of life in patients undergoing a medical rehabilitation program after COVID-19 (N=36; mean age 63.72±12.78 years; 33.33% male, 66.67% female).

Research methods included a structured interview to collect data on patients' sociodemographic and psychosocial characteristics, the State-Trait Anxiety Inventory (STAI), the Beck's Depression Inventory (BDI), and the 36-Item Short Health Survey (SF-36). The patients were found to have an objective perception of their physical condition, with a lack of awareness of both the disease and the rehabilitation; the illness and recovery situation was markedly stressful for the patients. During the in-patient rehabilitation period, there was a positive change in state anxiety, depressive symptoms and quality of life ($p<0.001$). The dynamics of the specified characteristics almost do not differ in groups of male and female patients, except for indicators of anxiety, in which differences before and after rehabilitation are more expressed among women. The findings can be used to assess the effectiveness of rehabilitation programs and to improve it, and also indicate the primary role of the clinical psychologist in managing this group of patients.

Keywords: medical rehabilitation, COVID-19, post-COVID, emotional state dynamics, anxiety, depression, quality of life

Information about the authors

Petr M. Demidov* — e-mail: Demidov_PM@almazovcentre.ru; petr-demidovx@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6860-196X>

Maria V. Iakovleva — e-mail: m.v.iakovleva@spbu.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5035-4382>

Irina A. Zelenskaya — e-mail: zelenskaya_ia@almazovcentre.ru

Elena A. Demchenko — e-mail: demchenko_ea@almazovcentre.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7173-0575>

To cite this article: Demidov PM, Iakovleva MV, Zelenskaya IA, Demchenko EA. Pilot study of the dynamics of emotional state and quality of life of patients in stage 2 of medical rehabilitation after acute COVID-19. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2024; 58:103-114. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2024-1-707>. (In Russ.)

Conflict of interest: the authors declare no conflicts of interest

Пандемия COVID-19 оказала колоссальное влияние на сферу здравоохранения и на многие другие общественные институты. Острая коронавирусная инфекция — COVID-19, вызываемая коронавирусом SARS-CoV-2, — может протекать как в форме респираторной инфекции легкого течения, так и в тяжелой форме. По состоянию на август 2022 года в мире зарегистрировано свыше 548 млн случаев заболевания, а также более 6,3 млн летальных исходов [23]. Несмотря на то что заболевание модифицируется, новые штаммы не демонстрируют прежней летальности, а коронавирусные ограничения частично отменяются, проблема не теряет своей актуальности — в особенности на территории Северо-Западного федерального округа РФ [4, 21], в котором показатель смертности на 100 тыс. населения самый высокий в стране.

Согласно временным методическим рекомендациям Минздрава РФ, COVID-19 по тяжести те-

чения подразделяется на легкий, среднетяжелый, тяжелый и крайне тяжелый [7]. К наиболее часто встречающимся осложнениям заболевания относятся вирусную пневмонию. При неблагоприятном течении возможно развитие острой дыхательной недостаточности, вследствие чего больному становится необходима респираторная поддержка [1]. Пациенты, находящиеся на стационарном лечении в палатах интенсивной терапии, испытывают крайне выраженный эмоциональный дискомфорт, который, в частности, сопровождается нарушениями эмоционального фона, повышенной тревогой, страхом смерти и т. д. [31].

Нахождение пациентов в длительной изоляции само по себе является неблагоприятным психологическим фактором. Длительная социальная и эмоциональная депривация приводит к психическим расстройствам как у них, так и у их родственников и близких [2]. Как в период острого заболевания, так и на этапе реабилитации боль-

ные нередко демонстрируют признаки посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) [17, 37]. В условиях отделений реанимации и в палатах интенсивной терапии пациенты вынужденно оказываются свидетелями того, как их соседи по палате уходят из жизни, нередко случаи утраты близких (в случаях совместной госпитализации) [29]. Данные обстоятельства крайне негативно влияют на их психику, приводя в том числе к психической травматизации и другим психическим последствиям [19, 23, 28, 30].

Последствия коронавирусной инфекции, а также последствия самой ситуации пандемии COVID-19 в целом проявляются в различных аспектах функционирования человека, оказывая влияние как на соматическом, так и на психическом и социальном уровнях. Около 20% людей, перенесших коронавирусную инфекцию, испытывают долгосрочные симптомы, длящиеся до 12 недель. Помимо этого, примерно в 2,3% случаев реконвалесценты страдают от последствий болезни дольше, чем 12 недель [35]. Данное состояние получило название постковидный синдром. Постковидный синдром был внесен в Международную классификацию болезней (МКБ) под кодом рубрики U09.9 «Состояние после COVID-19 неуточненное».

Постковидный синдром чаще диагностируется в случаях тяжелого и среднетяжелого течения острого периода заболевания, когда требовалось стационарное лечение, в том числе в палатах интенсивной терапии, отделениях реанимации [26]. К наиболее распространенным общим симптомам этого состояния относятся: общая слабость, снижение толерантности к физической нагрузке (ТФН) (оба — около 60%), болевой синдром (около 35%), миалгия и артралгия (примерно в 20% случаев), снижение веса (более 10% случаев) [27]. При постковидном синдроме также важно учитывать нейрокогнитивные расстройства. Они представлены такими симптомами, как общее нарушение когнитивных функций (от 15 до 30%), снижение концентрации внимания (более 20%), дефицит памяти (более 20%); anosmia, дисгевзия и агевзия встречаются примерно в 15% случаев, головные боли с разной периодичностью (от 5 до 15%) [10, 22].

Отдельно стоит упомянуть о психических расстройствах при постковидном синдроме. К ним относятся: тревожные расстройства — встречаемость от 20 до 40% случаев, диссомния (тесно связанная с тревогой) — около 30% случаев, снижение эмоционального фона (депрессия) — в 20% случаев, признаки ПТСР демонстрируют около 20% пациентов [27, 37]. Отмечается, что симптомы депрессии в период пандемии получили широкое распространение не только среди переболевших COVID-19, но и среди населения в целом [6], что представляет дополнительные сложности в диагностике и коррекции подобных состояний в группах риска.

Одной из ключевых составляющих успешного восстановления после коронавирусной инфекции

является медицинская реабилитация. Пациенты могут нуждаться в реабилитации как после острого периода коронавирусной инфекции, так и после выписки из стационара и/или после выздоровления, когда отмечают длительное сохранение симптомов, проявившихся после перенесенной инфекции. Во временных методических рекомендациях Министерства здравоохранения подчеркивается необходимость комплексного подхода к реабилитации пациентов на всех этапах реабилитационного процесса. Применение телемедицинских технологий, продолжение в случае необходимости реабилитационных мероприятий на амбулаторном этапе являются залогом успешности реабилитации. Для повышения эффективности медицинской реабилитации акцентируется необходимость индивидуального подхода к каждому пациенту, учитывается как его соматический статус, так и не менее важный — психический. Работа медицинского психолога совместно с другими специалистами мультидисциплинарной бригады заключается в психодиагностических и психокоррекционных мероприятиях, направленных на диагностику и коррекцию психических нарушений у пациентов. Не меньшую актуальность приобретает психологическая поддержка медицинского персонала.

Значимым вопросом, также рассматриваемым в контексте описанной проблемы, является гендерная специфичность последствий перенесения коронавирусной инфекции, которая, предположительно, в большей степени проявляется в отношении психологических эффектов, чем соматических.

В связи с актуальностью вышеизложенного была сформулирована цель настоящего исследования — изучение динамики показателей эмоционального состояния (тревоги, симптомов депрессии) и качества жизни (КЖ) пациентов, проходящих программу стационарной медицинской реабилитации (2-й этап) после COVID-19.

Материалы и методы

Методы исследования. В соответствии с задачами исследования для определения клинических, социальных и психологических особенностей пациентов, проходящих реабилитацию после COVID-19, использовался комплекс клинико-психологических и психометрических методов.

Предварительно у всех пациентов было получено информированное согласие на участие в психологическом исследовании. Клинико-психологическая часть исследования включала изучение медицинской документации и структурированное интервью, проводимое с пациентами с целью получения данных об их демографических, клинических, психосоциальных характеристиках, об их отношении к ситуации болезни и лечения.

В исследовании были использованы следующие психометрические методики:

1. Шкала Спилбергера-Ханина (STAI) для исследования уровня тревожности — реактивной (ситуативной) и личностной — пациентов [34].

2. Шкала депрессии Бека (BDI) для оценки выраженности симптомов депрессии у пациентов [20].

3. Шкала качества жизни (SF-36) для оценки комплексных показателей КЖ пациентов [38].

Математико-статистическая обработка данных проводилась с помощью программ SPSS 25.0 и Excel XP. Различия количественных показателей психодиагностических методик определялись с помощью одновыборочного Т-критерия.

Характеристика выборки. Выборку на этапе пилотного исследования составили 36 пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию (COVID-19), вызванную коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома-2 (SARS-CoV-2), и находящихся в отделении реабилитации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России.

Средний возраст выборки составил $63,72 \pm 12,78$ лет; 12 пациентов — мужчины (33,33%), 24 — женщины (66,67%). Установлено, что 72% пациентов имеют высшее образование, 47,22% состоят в браке (официальном и гражданском). Распределение пациентов по показателю трудовой деятельности (до поступления в стационар в связи с COVID-19) было следующим: 58,33% работают (постоянно); 38,89% — пенсионеры, из них 21,43% работают. Большинство работающих пациентов (77,27%) после выписки из стационара вернулось к прежней работе (остальные планируют к ней вернуться в ближайшее время (9,09%), 9,09% сменили место работы, 4,55% отказались от работы в связи с медицинскими показаниями). 77,78% опрошенных отметили, что в настоящее время не испытывают финансовых затруднений.

Срок от начала заболевания до момента психодиагностического обследования составил от 12 до 13 недель. Показанием к прохождению стационарной реабилитации послужили жалобы пациентов на общую слабость и снижение ТФН, одышка и кашель, неприятные ощущения в области грудной клетки и др. У обследованных пациентов стоял диагноз U09.9 «Состояние после COVID-19 неуточненное».

В связи с задачами исследования психодиагностические мероприятия с пациентами проводились в два этапа: при поступлении на отделение (оценка исходного состояния, начальный этап реабилитации) и перед выпиской с отделения (через 10–21 день, оценка динамики психологических показателей, завершающий этап реабилитации). Подобный временной разброс связан прежде всего с организационным фактором — различиями в сроках выписки пациентов из стационара. Стоит отдельно упомянуть, что при расширении выборки данный показатель будет приводиться к большему единообразию. Стационарная программа комплексной медицинской реабилитации проводилась при участии специалистов мультидисциплинарной реабилитационной бригады (лечащий врач, врач ЛФК, врач-физиотерапевт, инструктор-методист по лечебной физкультуре,

палатная медсестра, медицинский психолог, врач психотерапевт и др.).

Программа комплексной реабилитации включала наблюдение лечащим врачом, адекватную медикаментозную терапию в соответствии с показаниями, информирование пациента по вопросам, связанным с заболеванием и его лечением, физическую реабилитацию — ЛФК, дыхательная гимнастика, тренажерные тренировки (кардиотренажеры — велотренажер, тредмил, степпер, стабиллоплатформа, дыхательные тренажеры), массаж грудной клетки, физиотерапию (индивидуально — аэроионотерапия, вибромассаж, светотерапия, в том числе лазеротерапия, магнитотерапия, сухие углекислые ванны), психодиагностические и, при необходимости, психокоррекционные мероприятия. В рамках проводимой реабилитации психокоррекционные мероприятия оказываются пациентам по запросу. В выборку настоящего исследования пациенты, получавшие психологическую помощь, не были включены.

Результаты исследования

Клинико- и социально-психологические характеристики

В процессе проведения клинической беседы психологом прояснялись детальные обстоятельства болезни пациентов, стрессогенность ситуации болезни и лечения, некоторые особенности отношения к перенесенному заболеванию и получаемому лечению, субъективное восприятие опыта болезни и возможной стигматизации в связи с COVID-19, информированность пациентов в отношении заболевания.

Поскольку в литературе представлены данные о специфическом восприятии болезни и реагировании на нее медицинскими работниками [12], то пациенты опрашивались на предмет наличия у них медицинской подготовки и специфических знаний в области здравоохранения. Было установлено, что у 62,86% пациентов нет медицинского образования, 5,71% пациентов проходили курсы первой помощи или сходные программы, 8,57% имеют образование по смежным с медицинской специальностям, у 2,86% есть медицинское образование и работа по специальности. 20% госпитализированных пациентов сообщили, что имеют медицинское образование и работали с больными COVID-19.

Большинство пациентов отметило, что точно идентифицирует источник своего инфицирования COVID-19, т. е. обстоятельства, в которых произошло заражение. Наиболее распространенные ответы указывали на заражение на рабочем месте (27,78%), в общественном месте или через знакомых (27,78%), от кого-либо из членов семьи (13,89%). Чуть более 20% пациентов не могли идентифицировать источник заражения.

Стрессогенность ситуации болезни для пациентов во многом была обусловлена страхом за жизнь и здоровье не только свои, но и своих близких. 24 пациента (66,67%) отметили, что во время

их болезни существовал непосредственный риск заражения близких, что негативно сказывалось на их эмоциональном состоянии. Одновременно или практически одновременно с исследованными пациентами болели их близкие родственники: у 55,56% — в легкой или средней форме, у 22,22% — болели тяжело, в том числе были госпитализированы.

Оптимистичные данные получены в отношении социальной поддержки, получаемой пациентами в период болезни: так, 72,22% отметили, что близкие их поддерживали, относились к их состоянию с пониманием и заботой; еще 19,44% отметили, что близкие их поддерживали, но при этом охарактеризовали эту поддержку как недостаточную.

Изучение актуального вопроса стигматизации больных COVID-19, их возможной дискриминации позволило выявить, что почти 40% пациентов в той или иной мере сталкивались со стереотипами, «клеймением» или нарушением их прав, причем значительная часть подобных случаев была связана с трудовой деятельностью: нарушение санитарно-эпидемиологических норм, ухудшение отношений в коллективе, принуждение к работе в очном режиме вопреки документально подтвержденной болезни.

Изучение уровня информированности пациентов в отношении заболевания позволило установить, что 33,33% больных имеют четкое представление о коронавирусной инфекции (ее симптомах, течении, прогнозе), а 47,22% — только общее представление. При этом 50% пациентов имеют четкое представление о процессе реабилитации, 36,11% — общее представление, 13,89% отметили, что не осведомлены о процессе реабилитации.

На вопрос о причинах развития заболевания, т. е. об ответственности за инфицирование, пациенты отвечали, что это было «стечение обстоятельств» (47,22%) или «чей-то злой умысел» (36,11%), значительно реже они признавали собственную ответственность («сам виноват», 13,89%).

Изучение мнения пациентов о причинах развития у них осложнений после болезни позволило установить, что в основном респонденты связывают их с предрасположенностью своего организма, его уязвимостью (44,44%) и с особенностями данного заболевания, считая это естественным явлением для этапа восстановления после COVID-19 (38,89%). Однако 13,89% пациентов связали появление у себя осложнений после болезни с недостаточным и/или неправильным лечением в острый период болезни.

Наряду с фиксированием сведений об объективной тяжести протекания COVID-19, было исследовано субъективное мнение пациентов о тяжести их болезни. В целом, субъективное представление о тяжести болезни совпадало с объективно оцененным состоянием пациентов. 66,67% обследованных отметили, что очень тяжело перенесли болезнь, 30,56% — что средне тяжело, и лишь 1 респондент указал на легкую степень тяжести.

Зонами наибольшей фрустрации в связи с заболеванием пациентами назывались физическое состояние (55,56%) и работоспособность (19,44%).

В ходе клинической беседы пациенты нередко отмечали, что перенесение COVID-19 стало для них «переломным моментом», заставило пересмотреть некоторые взгляды на жизнь, по-иному расставить приоритеты. В процессе обсуждения субъективного смысла болезни пациенты указали, что ковид «стал для них испытанием» (36,11%), охарактеризовали болезнь как «препятствие» (25,00%), как «наказание» (16,67%), по 8,33% пациентов указали варианты «болезнь как проклятие» и «болезнь как ресурс».

Нахождение в реабилитационном стационаре, несмотря на более благоприятную обстановку, чем в период госпитализации в остром состоянии, и отсутствие непосредственной угрозы жизни и здоровью, вызывает у пациентов выраженный стресс. Только 14,29% пациентов характеризуют уровень стресса, связанного со стационарной реабилитацией, как легкий, в то время как 31,43% определяют его как средний и 54,29% — как тяжелый.

Тем не менее значимость реабилитации пациентами обычно не ставится под сомнение, а наиболее позитивный эффект, по их мнению, оказывает именно комплекс реабилитационных мероприятий (физиотерапия, фармакотерапия, охранительный режим, ЛФК и проч.), а не какое-либо одно конкретное вмешательство (52,78%).

Клинические характеристики

В исследовании был учтен ряд клинических характеристик пациентов. Среди них особенности инфицирования, протекания заболевания, ход лечения и наличие осложнений после болезни.

Для 35 из 36 обследованных больных инфицирование COVID-19 было первичным. Большинство пациентов, находящихся на реабилитации, во время болезни было госпитализировано в стационар (34 человека, 94,44%). Среднее время нахождения в ковид-стационаре составило $23,71 \pm 10,91$ дней. В отделении реанимации в связи с заболеванием находились 7 пациентов (19,44%); 3 пациента (8,33%) за время госпитализации прошли через опыт подключения к аппарату ИВЛ.

73,53% пациентов сообщили, что были доставлены в стационар экстренно, по скорой помощи; 26,47% прибыли в стационар самостоятельно, по рекомендации участкового врача.

Распределение пациентов по степени тяжести пневмонии было следующим: легкая форма — 2,78%, средняя форма — 38,89%, тяжелая форма — 50,00%, крайне тяжелая форма — 8,33%. Средняя степень поражения легких (по данным КТ) составляла $56,81 \pm 28,78\%$.

За время прохождения программы реабилитации у пациентов наблюдалось значимое снижение веса (c $84,19 \pm 14,08$ кг до $77,89 \pm 15,02$ кг ($p < 0,001$)), что могло быть связано с побочным действием медикаментозной терапии, вирусной интоксикацией, стрессом, депрессией, астенией и др.

Результаты психодиагностического исследования

В соответствии с задачами исследования показатели эмоционального состояния пациентов и их КЖ были изучены на начальном этапе реабилитации и перед выпиской из стационара, после прохождения программы реабилитации. Полученные данные были подвергнуты сравнительному анализу (Т-критерий); таким образом была предпринята попытка отслеживания динамики изучаемых параметров.

Исследование динамики показателей тревоги пациентов с помощью шкалы Спилбергера-Ханина (STAI) позволило установить, что ситуативная (реактивная) тревожность пациентов после прохождения реабилитации существенно ниже, чем на ее начальном этапе ($p < 0,001$) (Табл.1). Отмечается, что средние показатели реактивной тревожности в обоих замерах попадают в диапазон значений умеренной тревожности, в то время как средние показатели личностной тревожности — в диапазон высоких значений [34].

Исследование динамики выраженности депрессивных симптомов, оцененных с помощью методики «Шкала депрессии Бека» (BDI) (Табл.2), показало значимое снижение уровня депрессивных переживаний пациентов к концу реабилитации по общей шкале ($p = 0,001$). При этом средний общий показатель симптомов депрессии как до, так и после реабилитации находится на границе нормативных значений, в диапазоне значений, соответствующих слабо выраженным проявлениям депрессивного состояния, при которых может наблюдаться пониженная фрустрационная толерантность, эмоциональное напряжение с вегетативной неустойчивостью [20].

Исследование динамики КЖ, измеренного с помощью методики SF-36, показало значимое повышение КЖ пациентов в процессе реабилитации по всем шкалам методики ($p < 0,001$; Табл.3). Следует, однако, отметить, что изучение КЖ должно быть продолжено и после выписки, поскольку нахождение в больничных условиях накладывает определенные ограничения на оценку воспринимаемого пациентами КЖ.

С целью более детального исследования особенностей динамики психического состояния пациентов в процессе реабилитации группы пациентов мужского и женского пола были рассмотрены по отдельности.

Отмечается, что в отношении динамики показателей КЖ пациентов мужского и женского пола принципиально не различаются: в обеих группах наблюдается значимое повышение значений по всем восьми шкалам опросника SF-36 (см. табл. 4, 5). В группе женщин, однако, изменения статистически более значимые (см. табл. 5). В то же время картина изменений эмоционального состояния пациентов несколько разнится в зависимости от пола. Так, в группе пациентов мужского пола снижение было выявлено только по общему показателю депрессивных переживаний ($p < 0,05$; табл. 4), в то время как в группе пациентов женского пола

наблюдались снижение реактивной тревожности ($p < 0,01$), снижение общей выраженности депрессивных симптомов ($p = 0,01$) и их соматического компонента ($p < 0,01$).

Обсуждение результатов

Результаты настоящего пилотного исследования высветили несколько аспектов, требующих дополнительного внимания при рассмотрении проблемы восстановления пациентов после COVID-19 и прохождения ими реабилитационных программ. Обращает на себя внимание высокая стрессогенность ситуации нахождения в стационарном отделении медицинской реабилитации, связанная, возможно, как с переживанием повторной госпитализации при имеющемся у пациентов тяжелом опыте нахождения в стационаре для больных с COVID-19, с объективно тяжелым физическим и психическим состоянием и неясными прогнозами в отношении перспектив его улучшения, так и с психологической травматичностью ситуации болезни. Большое число пациентов отметили, что кроме неблагоприятного физического самочувствия во время болезни они испытывали значительные психологические и социально-психологические трудности, среди которых стигматизация в связи с COVID-19. В настоящее время, когда, согласно новейшим данным, большинство случаев COVID-19 протекает в легкой или вовсе бессимптомной форме, а многие государства снимают требование изоляции болеющих, сокращая срок больничных листов по COVID-19, данная проблема может потерять свою актуальность. Однако те травматические переживания в связи со стигматизацией, с которыми столкнулись пациенты/родственники/медицинский персонал в первые месяцы пандемии, могут иметь долгосрочные последствия для их психологического благополучия [18, 33].

Представляют интерес результаты, касающиеся невысокой осведомленности пациентов — согласно их собственной субъективной оценке — в отношении процесса реабилитации, в котором они принимают участие. Указанные данные значимы для понимания степени вовлеченности пациентов в проводимую им программу реабилитации, их активной/пассивной позиции в восстановительных мероприятиях, желания и готовности принимать на себя ответственность за результат этих мероприятий и существующих сложностей в коммуникации между пациентами и медицинским персоналом.

В ходе исследования было также установлено, что у пациентов, проходящих программу стационарной комплексной реабилитации после перенесения COVID-19, наблюдается положительная динамика показателей эмоционального состояния и КЖ: значимо снижается выраженность тревожных и депрессивных переживаний. При этом было установлено, что как на начальном, так и на завершающем этапах реабилитации средние показатели реактивной тревожности и средние

Таблица 1. Показатели тревоги пациентов, перенесших COVID-19, на начальном и завершающем этапах реабилитации**Table 1. Anxiety scores in COVID-19 patients at baseline and end of rehabilitation**

Шкалы STAI	М (SD) до	М (SD) после	Т-критерий	р-значимость
Реактивная тревожность	42,19 (10,33)	37,83 (7,00)	3,97	0,000
Личностная тревожность	48,17 (8,87)	47,03 (7,64)	1,54	0,132

Таблица 2. Показатели симптомов депрессии пациентов, перенесших COVID-19, на начальном и завершающем этапах реабилитации**Table 2. Rates of depression symptoms in COVID-19 patients at baseline and end of rehabilitation**

Шкалы BDI	М (SD) до	М (SD) после	Т-критерий	р-значимость
BDI (общая шкала)	11,50 (5,76)	10,61 (5,14)	3,63	0,001
BDI (когнитивная)	5,33 (3,76)	5,19 (3,45)	0,87	0,392
BDI (соматическая)	6,17 (3,68)	5,42 (3,30)	3,42	0,002

Таблица 3. Показатели качества жизни пациентов, перенесших COVID-19, на начальном и завершающем этапах реабилитации**Table 3. Quality of life indicators for COVID-19 patients at baseline and end of rehabilitation**

Шкалы SF-36	М (SD) до	М (SD) после	Т-критерий	р-значимость
Физическое функционирование (PF)	48,61 (27,01)	77,92 (17,78)	-9,66	0,000
Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP)	14,58 (29,51)	69,50 (17,98)	-14,33	0,000
Интенсивность боли (BP)	54,39 (30,18)	82,67 (17,36)	-7,68	0,000
Общее состояние здоровья (GH)	56,06 (13,67)	62,08 (14,40)	-4,25	0,000
Жизненная активность (VT)	47,69 (20,48)	70,69 (11,72)	-9,99	0,000
Социальное функционирование (SF)	49,22 (28,24)	81,07 (15,40)	-8,04	0,000
Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE)	25,97 (36,74)	72,67 (17,71)	-9,63	0,000
Психическое здоровье (MN)	57,67 (24,54)	74,89 (12,71)	-7,16	0,000

Таблица 4. Значимые различия в показателях эмоционального состояния и качества жизни пациентов мужского пола, перенесших COVID-19, на начальном и завершающем этапах реабилитации**Table 4. Significant differences in emotional state and quality of life in male COVID-19 patients at baseline and end of rehabilitation**

Психометрические шкалы	М (SD) до	М (SD) после	Т-критерий	р-значимость
BDI (общая шкала)	9,42 (4,461)	8,42 (4,209)	2,253	0,046
SF-36 — PF	53,33 (27,164)	81,67 (21,462)	-5,304	0,000
SF-36 — RP	20,83 (29,835)	68,75 (24,133)	-7,374	0,000
SF-36 — BP	68,58 (28,716)	90,00 (14,918)	-3,646	0,004
SF-36 — GH	64,75 (11,153)	72,92 (13,661)	-2,874	0,015
SF-36 — VT	57,67 (17,681)	74,58 (12,332)	-4,385	0,001
SF-36 — SF	51,25 (28,043)	81,00 (19,614)	-4,018	0,002
SF-36 — RE	42,00 (43,222)	77,42 (21,961)	-4,674	0,001
SF-36 — MN	70,67 (19,472)	81,33 (10,421)	-3,697	0,004

Таблица 5. Значимые различия в показателях эмоционального состояния и качества жизни пациентов женского пола, перенесших COVID-19, на начальном и завершающем этапах реабилитации
Table 5. Significant differences in the emotional state and quality of life of female COVID-19 patients at baseline and end of rehabilitation

Психометрические шкалы	M (SD) до	M (SD) после	T-критерий	p-значимость
STAI (Реактивная тревожность)	44,96 (10,519)	39,67 (6,578)	3,552	0,002
BDI (общая шкала)	12,54 (6,129)	11,71 (5,287)	2,788	0,010
BDI (соматическая)	6,75 (4,152)	6,04 (3,653)	2,991	0,007
SF-36 — PF	46,25 (27,197)	76,04 (15,810)	-7,913	0,000
SF-36 — RP	11,46 (29,469)	69,88 (14,594)	-12,501	0,000
SF-36 — BP	47,29 (28,875)	79,00 (17,604)	-6,896	0,000
SF-36 — GH	51,71 (12,865)	56,67 (11,597)	-3,133	0,005
SF-36 — VT	42,71 (20,269)	68,75 (11,156)	-9,615	0,000
SF-36 — SF	48,21 (28,879)	81,10 (13,302)	-6,923	0,000
SF-36 — RE	17,96 (30,971)	70,29 (15,138)	-8,751	0,000
SF-36 — MN	51,17 (24,544)	71,67 (12,699)	-6,543	0,000

показатели симптомов депрессии выражены умеренно или незначительно, они немного превосходят нормативные значения. Как уже отмечалось ранее, в зарубежных и отечественных исследованиях было выявлено, что состояние, называемое постковидом, у многих пациентов характеризуется повышенными показателями тревоги и депрессии, причем симптомы эмоциональных нарушений сохраняются на протяжении длительного периода и даже акцентируются именно после завершения острой фазы заболевания [16]. В настоящем исследовании не было выявлено выраженных симптомов тревоги и депрессии, однако это согласуется с существующими данными, свидетельствующими о том, что, несмотря на распространенность подобных особенностей, у большого числа пациентов они не наблюдаются [25].

Выявленное в настоящем исследовании снижение КЖ пациентов, поступающих на реабилитацию, согласуется с имеющимися данными о снижении КЖ пациентов, перенесших COVID-19 [15, 25, 36], причем это касается как физических, так и психологических аспектов КЖ [32]. Прослеживаемая положительная динамика всех показателей КЖ в процессе реабилитации подтверждается и в других исследованиях [11, 13] и может свидетельствовать о важности реабилитации для объективного и субъективного благополучия пациентов, причем авторами подчеркивается роль именно комплексной реабилитации [14].

Многие работы в настоящее время посвящены изучению изменений в эмоциональном состоянии пациентов в результате применения специфической фармакотерапии [3, 5], однако роль психологической коррекции и психологического сопровождения не должна преуменьшаться. Пациенты, принимавшие участие в настоящем исследовании, не получали специфической психологической по-

мощи; положительная динамика изучаемых психологических характеристик может быть связана как с общим улучшением состояния их здоровья, с эффективностью лечебных мероприятий, так и со временем, прошедшим с момента выхода из острой фазы заболевания, с естественным восстановлением организма. Несмотря на вышесказанное, роль клинического психолога в сопровождении пациентов чрезвычайно важна, а включение психологического консультирования или психотерапии в план программ реабилитации позволит достигать более существенного улучшения психологического (и, соответственно, физического) благополучия пациентов, в том числе за счет предоставления им инструментов для самостоятельной работы после выписки из стационара (напр., техники нормализации эмоционального состояния и под.).

Были проанализированы психологические характеристики пациентов, проходящих реабилитацию, отдельно в группах мужчин и женщин. Подобное деление может быть актуальным при изучении различных психических особенностей и нарушений в долгосрочном периоде после COVID-19, в частности эмоционального состояния пациентов, т. к. эмоциональное реагирование на ситуацию болезни, на госпитализацию может быть различным у пациентов разного пола. Существующие на сегодняшний день данные не дают однозначного ответа на вопрос о распространенности психических нарушений, в том числе тревожно-депрессивных, у пациентов разных полов; так, некоторые исследования установили, что женский пол ассоциирован с большим риском развития коморбидных психических нарушений в отдаленном периоде после перенесения COVID-19 [32]; согласно другим данным, гендерной разницы в возникновении психических расстройств после

перенесения COVID-19 не выявлено [9]. Существующие данные о более тяжелом протекании периода реабилитации после острой фазы болезни среди мужчин и более позднем проявлении признаков осложнений после COVID-19 среди женщин [8], однако, не позволяют с уверенностью говорить о специфичности протекания процесса восстановления после перенесения COVID-19 у мужчин и женщин, в особенности о специфичности восстановлении психического благополучия пациентов мужского и женского пола.

Описанные особенности требуют дальнейшего изучения на расширенной выборке (а также с учетом возрастного фактора) с применением более точных методов математико-статистической обработки данных.

Тем не менее полученные результаты подтверждают актуальность рассмотрения динамики психологических показателей в процессе реабилитации после COVID-19, в том числе с учетом пола.

Заключение

Изучение психологических характеристик лиц, перенесших COVID-19, актуально не только и не

столько в остром периоде заболевания, сколько в долгосрочной перспективе. Исследование динамики показателей эмоциональной сферы, когнитивной сферы, КЖ и некоторых других позволяет оценить отдаленные последствия заболевания и планировать программы реабилитации и восстановления для пациентов.

Полученные в настоящем исследовании предварительные данные о положительной динамике эмоционального состояния и КЖ пациентов в контексте медицинской реабилитации, в том числе с учетом различий по полу, свидетельствуют о ее эффективности и необходимости, однако к настоящему моменту остается открытым вопрос о внедрении психологического аспекта в программы реабилитации, который, по мнению авторов, позволит добиться еще большей эффективности подобных программ, особенно в долгосрочной перспективе, после выписки пациентов из стационара.

Литература / References

1. Авдеев С.Н., Царева Н.А., Мерзоева З.М. и др. Практические рекомендации по кислородотерапии и респираторной поддержке пациентов с COVID-19 на дореанимационном этапе. Пульмонология. 2020;30(2):151–163. Avdeev SN, Tsareva NN, Merzhoeva ZM et al. Practical guidance for oxygen treatment and respiratory support of patients with COVID-19 infection before admission to intensive care unit. Pulmonologiya. 2020;30(2):151–163. (In Russ.). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-2-151-163>.
2. Айзеништейн А.Д., Воловик Д.Д., Абдурахманов Р.А. и др. Особенности оказания психологической помощи родственникам пациентов в условиях инфекционного стационара при работе с COVID-19. Вестник восстановительной медицины. 2020;6(100):4–13. Aizenshtein AD, Volovik DD, Abdurakhmanov RA et al. Features of Providing Psychological assistance to relatives of Patients in Infectious Hospital when Working with COVID-19. Vestnik vosstanovitel'noy mediciny. 2020;6(100):4–13. (In Russ.). <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2020-100-6-4-13>.
3. Александрова Е.А., Паришина Е.В., Бородачева И.В. и др. Возможности дневных анксиолитиков в коррекции остаточных неврологических проявлений COVID-19. Медицинский совет. 2021;12:50–60. Aleksandrova EA, Parshina EV, Borodacheva IV et al. Possibilities of daytime anxiolytics in the correction of residual neurological manifestations of COVID-19. Meditsinskiy sovet. 2021;12:50–60. (In Russ.).
4. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-50-60>.
5. Беляков Н.А., Боева Е.В., Симакина О.Е. и др. Пандемия COVID-19 и ее влияние на течение других инфекций на Северо-Западе России. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2022;14(1):7–24. Belyakov NA, Boeva EV, Simakina OE et al. The COVID-19 pandemic and its impact on the course of other infections in Northwestern Russia. VICH-infekciya i immunosupressii. 2022;14(1):7–24. (In Russ.). <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2022-14-1-7-24>.
6. Боголепова А.Н., Осиновская Н.А., Коваленко Е.А. и др. Возможные подходы к терапии астенических и когнитивных нарушений при постковидном синдроме. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(4):88–93. Bogolepova AN, Osinovskaya NA, Kovalenko EA et al. Fatigue and cognitive impairment in post-COVID syndrome: possible treatment approaches. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika. 2021;13(4):88–93. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-4-88-93>.
7. Васильева А.В. Эволюционная модель депрессии в период пандемии. Альянс психо- и фармакотерапии. Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. 2021;1:91–101. Vasileva AV. Evolutional depression model in the time of pandemic. Psychotherapy and psychopharmacotherapy alliance. Obzrenie psikiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M. Bekhtereva. 2021;1:91–101. (In Russ.). <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2021-1-91-101>.

7. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 15. Министерство здравоохранения Российской Федерации [minzdrav.gov.ru]. Minzdrav; 2022 [прочитано 27 июня 2022]. Доступно: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V15.pdf
8. Гуляев П.В., Реснянская С.В., Островская И.В. Выявление постковидного синдрома у пациентов, перенёвших новую коронавирусную инфекцию. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2022;2:107–128. Gulyaev PV, Resnyanskaya SV, Ostrovskaya IV. Detection of Post-coronavirus syndrome in patients who have had a new coronavirus infection. *Sovremennye problemy zdravooohraneniya i medicinskoj statistiki*. 2022;2:107–128. (In Russ.). <https://doi.org/10.24412/2312-2935-2022-2-107-128>.
9. Емельянцева Т.А., Смычек В.Б., Мартыненко А.И. и др. COVID-19 и психические расстройства: анализ данных и перспективы. Психиатрия, психотерапия и клиническая психология. 2021;12(3):383–390. Yemelyantsava TA, Smychek VB, Martynenko AI et al. COVID-19 and Mental Disorders: Data Analysis and Perspectives. *Psihiatriya, psikhoterapiya i klinicheskaya psikhologiya*. 2021;12(3):383–390. (In Russ.).
10. Захаров Д.В., Буряк Ю.В. Постковидные когнитивные расстройства. Современный взгляд на проблему, патогенез и терапию. Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. 2021;55(4):97–105. Zakharov DV, Buriak YV. The Post-COVID-19 cognitive impairment. A modern view of the problem, pathogenesis and treatment. *Obozrenie psihiatrii i medicinskoj psikhologii imeni V.M. Bekhtereva*. 2021;55(4):97–105. (In Russ.). <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2021-57-4-97-105>.
11. Исакова Л.А., Пенина Г.О., Суханова О.Б. и др. Реабилитация пациентов после новой коронавирусной инфекции Covid-19 на амбулаторном этапе. Вестник Сыктывкарского университета. Серия 2: Биология. Геология. Химия. Экология. 2021;3(19):9–17. Isakova LA, Penina GO, Sukhanova OB et al. Rehabilitation of patients after new coronavirus infection Covid-19 at the outpatient stage. *Vestnik Syktyvkarskogo universiteta. Seriya 2: Biologiya. Geologiya. Himiya. Ekologiya*. 2021;3(19):9–17. (In Russ.). <https://doi.org/10.34130/2306-6229-2021-3-9>.
12. Короткова И.С., Яковлева М.В., Щелкова О.Ю. и др. Особенности психологического реагирования и механизмы адаптации к стрессу, вызванному пандемией COVID-19. Консультативная психология и психотерапия. 2021;29(1):9–27. Korotkova IS, Yakovleva MV, Shchelkova OYu et al. Psychological Response and Mechanisms of Adaptation to Stress Caused by COVID-19 Pandemic. *Konsul'tativnaya psikhologiya i psikhoterapiya*. 2021;29(1):9–27. (In Russ.). <https://doi.org/10.17759/cpp.2021290102>.
13. Крюков Е.В., Савушкина О.И., Малащенко М.М. и др. Влияние комплексной медицинской реабилитации на функциональные показатели системы дыхания и качество жизни у больных, перенесших COVID-19. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020;78:84–91. Kryukov EV, Savushkina OI, Malashenko MM et al. Influence of complex medical rehabilitation on pulmonary function and quality of life in patients after COVID-19. *Byulleten' fiziologii i patologii dyhaniya*. 2020;78:84–91. (In Russ.). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2020-78-84-91>.
14. Несина И.А., Головкин Е.А., Шакула А.В. и др. Опыт амбулаторной реабилитации пациентов, перенесших пневмонию, ассоциированную с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Вестник восстановительной медицины. 2021;20(5):4–11. Nesina IA, Golovko EA, Shakula AV et al. Experience of Outpatient Rehabilitation of Patients after Pneumonia Associated with the New Coronavirus Infection COVID-19. *Vestnik vosstanovitel'noy mediciny*. 2021;20(5):4–11. (In Russ.). <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2021-20-5-4-11>.
15. Петров М.В., Белугина Т.Н., Бурмистрова Л.Ф. и др. Сравнительная оценка качества жизни пациентов со старческой астенией и перенесенным COVID-19 через 3 и 6 месяцев после выписки из стационара. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2022;37(1):123–128. Petrov MV, Belugina TN, Burmistrova LF et al. Comparative characteristics of the quality of life in patients with senile asthenia and history of COVID-19 three and six months after discharge from the hospital. *Sibirskij zhurnal klinicheskoy i eksperimental'noj mediciny*. 2022;37(1):123–128. (In Russ.). <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-1-123-128>.
16. Тяпаева А.Р., Семенова О.Н., Ташкенбаева Э.Н. и др. Клинико-лабораторные проявления и психологические особенности COVID-19 у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и средней степенью тяжести коронавирусной инфекции через месяц после выписки из стационара. Российский кардиологический журнал. 2021;26(4):8–16. Tyapayeva AR, Semenova ON, Tashkenbaeva EN et al. Clinical, laboratory and psychological aspects of moderate COVID-19 in cardiovascular patients one month after discharge from the hospital. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal*. 2021;26(4):8–16. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4603>.

17. Холмогорова А.Б., Рахманина А.А., Пуговкина О.Д. и др. Посттравматический стресс у пациентов с COVID-19 после лечения в стационаре. Современная терапия психических расстройств. 2021;3:58–67. Kholmogorova AB, Rakhmanina AA, Pugovkina OD et al. Post-Traumatic Stress in COVID-19 Patients after Inpatient Treatment. *Sovremennaya terapiya psichicheskikh rasstrojstv*. 2021;3:58–67. (In Russ.). <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2021.90.34.006>.
18. Baldassarre A, Giorgi G, Alessio F et al. Stigma and Discrimination (SAD) at the Time of the SARS-CoV-2 Pandemic. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(17):6341. <https://doi.org/10.3390/ijerph17176341>
19. Baumann BM, Cooper RJ, Medak AJ et al. Emergency physician stressors, concerns, and behavioral changes during COVID-19: A longitudinal study. *Acad Emerg Med*. 2021;28(3):314–324. <https://doi.org/10.1111/acem.14219>.
20. Beck AT, Beamesderfer A. Assessment of depression: the Depression Inventory. *Psychological Measurements in Psychopharmacology. Modern Probl Pharmacopsychiatry*. 1974;7:151–169.
21. Bouzid D, Visseaux B, Kassasseya C et al. Comparison of Patients Infected With Delta Versus Omicron COVID-19 Variants Presenting to Paris Emergency Departments: A Retrospective Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2022;175(6):831–837. <https://doi.org/10.7326/M22-0308>.
22. Ceban F, Ling S, Lui LMW et al. Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun*. 2022;101:93–135. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.12.020>.
23. Coşkun Şimşek D, Günay U. Experiences of nurses who have children when caring for COVID-19 patients. *Int Nurs Rev*. 2021;68(2):219–227. <https://doi.org/10.1111/inr.12651>.
24. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). Johns Hopkins University & Medicine Coronavirus research centre [coronavirus.jhu.edu]. Coronavirus; 2022 [обновлено 2 августа 2022; процитировано 4 августа 2022]. Доступно: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
25. Daher A, Balfanz P, Cornelissen C et al. Follow up of patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): Pulmonary and extrapulmonary disease sequelae. *Respir Med*. 2020;174:106197. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106197>.
26. Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J Infect*. 2020;81(6):e4–e6. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.08.029>.
27. Groff D, Sun A, Ssentongo AE et al. Short-term and Long-term Rates of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review. *JAMA Netw Open*. 2021;4(10):e2128568. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.28568>.
28. Kaplan Serin E, Bülbüloğlu S. The Effect of Attitude to Death on Self-Management in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus During the COVID-19 Pandemic. *Omega (Westport)*. 2021;302228211020602. <https://doi.org/10.1177/00302228211020602>.
29. Liu W, Liu J. Living with COVID-19: a phenomenological study of hospitalised patients involved in family cluster transmission. *BMJ Open*. 2021;11(2):e046128. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-046128>.
30. Luquiens A, Morales J, Bonneville M et al. Mental Burden of Hospital Workers During the COVID-19 Crisis: A Quanti-Qualitative Analysis. *Front Psychiatry*. 2021;12:622098. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.622098>.
31. Mazza MG, De Lorenzo R, Conte C et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav Immun*. 2020;89:594–600. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.07.037>.
32. Méndez R, Balanzá-Martínez V, Luperdi SC et al. Short-term neuropsychiatric outcomes and quality of life in COVID-19 survivors. *J Intern Med*. 2021;290(3):621–631. <https://doi.org/10.1111/joim.13262>.
33. Saeed F, Mihan R, Mousavi SZ et al. A Narrative Review of Stigma Related to Infectious Disease Outbreaks: What Can Be Learned in the Face of the Covid-19 Pandemic? *Front Psychiatry*. 2020;11:565919. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.565919>
34. Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene, R et al. *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Palo Alto: Consulting Psychologists Press; 1983.
35. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med*. 2021;27(4):626–631. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01292-y>.
36. van den Borst B, Peters JB, Brink M et al. Comprehensive Health Assessment 3 Months After Recovery From Acute Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis*. 2021;73(5):e1089–e1098. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1750>.
37. Vindegaard N, Benros ME. COVID-19 pandemic and mental health consequences: Systematic review of the current evidence. *Brain Behav Immun*. 2020;89:531–542. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.05.048>.
38. Ware Jr. JE, Sherbourne CD. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36). I. Conceptual Framework and Item Selection. *Medical Care*. 1992;30:473–483.

Сведения об авторах

Деми́дов Петр Михайлович — медицинский психолог, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова Минздрава России (Санкт-Петербург, 197341, ул. Аккуратова 2). E-mail: Demidov_PM@almazovcentre.ru; petrdemidovx@gmail.com

Яковлева Мария Викторовна — кандидат психологических наук, доцент кафедры медицинской психологии и психофизиологии Санкт-Петербургского государственного университета (Санкт-Петербург, 199034, Университетская наб. 7–9). E-mail: m.v.yakovleva@spbu.ru

Зеленская Ирина Александровна — медицинский психолог, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова Минздрава России. E-mail: zelenskaya_ia@almazovcentre.ru

Демченко Елена Алексеевна — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник НИЛ реабилитации, профессор кафедры факультетской терапии с клиникой Национального медицинского исследовательского центра имени В.А. Алмазова Минздрава России. E-mail: demchenko_ea@almazovcentre.ru

Поступила 03.10.2022

Received 03.10.2022

Принята в печать 12.01.2023

Accepted 12.01.2023

Дата публикации 29.03.2024

Date of publication 29.03.2024

Сравнительный фармакогенетический анализ эффективности дисульфирама и цианамид при стабилизации ремиссии при синдроме зависимости от алкоголя: ключевая роль полиморфизма генов дофаминовой нейромедиации

Кибитов А.О.^{1,2}, Рыбакова К.В.¹, Бродянский В.М.³, Бернцев В.А.¹, Скурат Е.П.¹, Крупицкий Е.М.^{1,2}

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

²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

³Национальный медицинский центр психиатрии и наркологии им В.М. Сербского, Москва, Россия

Оригинальная статья

Резюме. Актуальным направлением повышения эффективности терапии алкогольной зависимости (АЗ) является поиск возможностей индивидуализации терапии с применением фармакогенетических маркеров с целью стратификации пациентов для выбора наиболее оптимальной терапевтической тактики. **Цель исследования:** провести анализ ассоциации фармакогенетических маркеров с показателями эффективности дисульфирама и цианамид для стабилизации ремиссии у пациентов с АЗ. Материалы и методы. Фармакогенетическое исследование проведено на основе двойного слепого рандомизированного сравнительного плацебо-контролируемого клинического исследования эффективности и переносимости дисульфирама и цианамид в терапии синдрома зависимости от алкоголя. Основным показателем эффективности терапии: длительность удержания пациентов в программе терапии (в ремиссии), выбывание из программы терапии по любой причине считали негативным исходом. Вторичные показатели эффективности: время до срыва и время до рецидива. В исследование было включено 150 прошедших детоксикацию пациентов с АЗ (ср. возраст — 40,65±1,09 лет, 19,3% женщин), которые были рандомизированы в три группы терапии: дисульфирам, цианамид и плацебо. Длительность программы лечения составила 12 недель с еженедельным амбулаторным посещением исследовательского центра, все пациенты дополнительно получали стандартизованные сеансы психотерапии. **Генетическая панель исследования состояла из 15-ти полиморфных локусов в 9-ти генах:** рецепторы дофамина 2 (DRD2) и 4 (DRD4) типа, белок-трансмембранный переносчик дофамина (DAT), ферменты дофамин-бета-гидроксилаза (DBH) и катехол-орто-метил-трансфераза, а также ряд полиморфизмов в генах эндогенной опиоидной системы и генетического кластера фермента альдегиддегидрогеназы. Результаты. Для дисульфирама маркер DBH rs1108580 ассоциирован с большей ($p=0,053$, тренд), а маркер риска DRD4 48 bp — с меньшей длительностью ремиссии ($p=0,006$). Для цианамид маркер риска DAT VNTR 40 bp ассоциирован с меньшей длительностью ремиссии ($p=0,006$) и быстрым рецидивом ($p=0,045$). Маркер DAT rs27072 имеет эффект одновременно в двух группах, при этом направление эффекта противоположное: для цианамид маркер ассоциирован с большей длительностью ремиссии ($p=0,082$, тренд), большим временем до срыва ($p=0,063$, тренд) и большим временем до рецидива ($p=0,083$, тренд). Для плацебо этот же маркер, напротив, ассоциирован с меньшим временем до рецидива ($p=0,066$, тренд). Для плацебо маркер риска DRD2rs1799732 ассоциирован с меньшей длительностью ремиссии ($p=0,001$), с меньшим временем до срыва ($p=0,018$) и с меньшим временем до рецидива ($p=0,001$). Заключение. Выявлены предварительные фармакогенетические маркеры эффективности лечения алкогольной зависимости в генах, контролирующей дофаминэргическую нейромедиацию. После независимой валидации полученные маркеры могут быть использованы для фармакогенетической стратификации пациентов в целях выбора оптимального варианта терапии алкогольной зависимости.

Ключевые слова: алкогольная зависимость, фармакотерапия, сенсibiliзирующая терапия, дисульфирам, цианамид, генетика, фармакогенетика, дофамин

Информация об авторах:

Кибитов Александр Олегович* — e-mail: druggen@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8771-625X>

Рыбакова Ксения Валерьевна — e-mail: ksenia@med122.com; ; <https://orcid.org/0000-0003-1797-1121>

Бродянский Вадим Маркович — e-mail: vb2001@yandex.ru
Бернцев Владимир Александрович — e-mail: berntsev@go.ru
Скурат Евгения Петровна — e-mail: skuratevgenia@gmail.com; [https:// orcid.org/ 0000-0001-9734-5344](https://orcid.org/0000-0001-9734-5344)
Крупницкий Евгений Михайлович — e-mail: kruenator@gmail.com; [https:// orcid.org/0000-0002-0529-4525](https://orcid.org/0000-0002-0529-4525)

Как цитировать: Кибитов А.О., Рыбакова К.В., Бродянский В.М., Бернцев В.А., Скурат Е.П., Крупницкий Е.М. Сравнительный фармакогенетический анализ эффективности дисульфирама и цианамида при стабилизации ремиссии при синдроме зависимости от алкоголя: ключевая роль полиморфизма генов дофаминовой нейромедиации. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2024; 58:1:115-130. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2024-1-833>.

Конфликт интересов: А.О. Кибитов и Е.М. Крупницкий являются заместителями главного редактора

Comparative pharmacogenetic study of disulfiram or cyanamide efficacy for alcohol dependence: the key role of dopamine neurotransmission gene polymorphisms

Alexander O. Kibitov^{1,2}, Ksenia V. Rybakova¹, Vadim M. Brodyansky³, Vladimir A. Berntsev¹, Evgenia P. Skurat¹, Evgeny M. Krupitsky^{1,2}

¹V.M.Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia

²Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

³V.P. Serbsky National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology, Moscow, Russia

Research article

Summary. The actual direction of increasing the efficacy of alcohol dependence (AD) treatment is the search for opportunities for individualization of therapy using pharmacogenetic markers to stratify patients in order to select the most optimal therapeutic tactics. **Aims.** To test an associations of possible pharmacogenetic markers with indicators of the efficacy of disulfiram and cyanamide to stabilize remission in patients with AD. **Materials and methods.** A pharmacogenetic study was conducted on the basis of a double-blind, randomized, comparative, placebo-controlled clinical study of the efficacy and tolerability of disulfiram and cyanamide in the treatment of alcohol dependence syndrome. The main outcome: the duration of retention of patients in the treatment program (in remission), and withdrawal from the treatment program for any reason was considered a negative outcome. Secondary outcomes: time to relapse to alcohol use and time to recurrence to AD. 150 patients with AD (ICD-10 criteria) (av. age—40.65±1.09 y.o., 19.3% females) were randomly assigned to one of three treatment groups (50 subjects in each): Disulfiram, Cyanamid and Placebo. All patients had weekly (12 weeks) visits to research clinic for brief counselling session. The genetic panel of the study consisted of 15 polymorphic loci in 9 genes: dopamine receptors 2 (DRD2) and 4 (DRD4) types, transmembrane dopamine transporter (DAT), enzymes dopamine-beta-hydroxylase (DBH) and catechol-ortho -methyl-transferase, as well as a two polymorphisms in the genes of the endogenous opioid system and the aldehyde dehydrogenase enzyme gene cluster.

Results. For disulfiram, the DBH rs1108580 is associated with a longer remission ($p=0.053$, trend), and DRD4 VNTR 48 bp is associated with a shorter remission ($p=0.006$). For cyanamide, DAT VNTR 40 bp was associated with shorter remission ($p=0.006$) and rapid recurrence to AD ($p=0.045$). DAT rs27072 has an effect simultaneously in two treatment groups, while the direction of the effect is opposite. For cyanamide, the marker is slightly associated with a longer remission ($p = 0.082$, trend), a longer time to relapse ($p = 0.063$, trend) and a longer time to recurrence to AD ($p = 0.083$, trend). For placebo, DAT rs27072, on the contrary, is associated with a shorter time to to recurrence to AD ($p = 0.066$, trend). For placebo, DRD2 rs1799732 was associated with a shorter remission ($p = 0.001$), a shorter time to relapse ($p = 0.018$), and a shorter time to recurrence to AD ($p = 0.001$). **Conclusion.** Preliminary pharmacogenetic markers of the efficacy of alcohol dependence treatment have been identified in genes that control dopaminergic neurotransmission. After independent validation, the obtained genetic markers may be used for pharmacogenetic stratification of patients in order to select the optimal treatment options for alcohol dependence.

Keywords: alcohol dependence, pharmacotherapy, aversive medications, disulfiram, cyanamide, genetics, pharmacogenetics, dopamine.

Information about the authors

Alexander O. Kibitov* — e-mail: druggen@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8771-625X>

Ksenia V. Rybakova — e-mail: ksenia@med122.com; ; <https://orcid.org/0000-0003-1797-1121>

Vadim M. Brodyansky — e-mail: vb2001@yandex.ru

Vladimir A. Berntsev — e-mail: berntsev@go.ru

Evgenia P. Skurat — e-mail: skuratevgenia@gmail.com ; [https:// orcid.org/ 0000-0001-9734-5344](https://orcid.org/0000-0001-9734-5344)
Evgeny M. Krupitsky — e-mail: kruenator@gmail.com [https:// orcid.org/0000-0002-0529-4525](https://orcid.org/0000-0002-0529-4525)

To cite this article: Kibitov AO, Rybakova KV, Brodyansky VM, Berntsev VA, Skurat EP, Krupitsky EM. Comparative pharmacogenetic study of disulfiram or cyanamide efficacy for alcohol dependence: the key role of dopamine neurotransmission gene polymorphisms. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2024; 58:1:115-130. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2024-1-833>. (In Russ.)

Conflict of Interest: Alexander O. Kibitov and Evgeny M. Krupitsky are deputy editors-in-chief

Алкогольная зависимость (АЗ) является хроническим мультифакториальным полигенным заболеванием наследственного предрасположения с высоким уровнем генетического влияния [6]. АЗ поражает в течение жизни до 10-12% популяции, и является одним из важных факторов инвалидизации, повышения уровня смертности, высокого риска развития ряда соматических заболеваний. Затраты на лечение пациентов с АЗ составляют значительную долю государственных расходов на здравоохранение [65]. Важнейшим условием снижения затрат на лечение является повышение эффективности терапии АЗ. Основными проблемами терапии АЗ являются низкий уровень комплаенса, высокие частоты срывов и рецидивов заболевания, в целом низкая эффективность психофармакотерапии [13]. Хорошо известно, что стойкой ремиссии длительно — 12 и более месяцев достигают только 10–12% пациентов [13,18,50].

Отмечается значительная вариабельность терапевтического эффекта, не связанная с полом, возрастом, возрастом манифеста, длительностью заболевания, а также с вариантами психофармакотерапии, дозировками и схемами приема препаратов, что дает основания предполагать важную роль генетических и фармакогенетических механизмов в формировании этой вариабельности [5;42]. Актуальным направлением повышения эффективности терапии является поиск возможностей индивидуализации терапии АЗ на основе генетических маркеров [5; 14; 40].

Официально одобренными препаратами для лечения АЗ являются дисульфирам, цианамид, налтрексон и акампрокат, эффективным также признается актиконвульсант топирамат [50]. На сегодняшний день проведено единственное и первое в своем роде фармакогенетическое полногеномное ассоциативное исследование (GWAS) эффективности терапии АЗ, включающее анализ применения акампросата и налтрексона [26]. В связи с большими трудностями проведения подобных исследований, связанными прежде всего с гетерогенностью выборок, различиями в дизайне исследований и частой невозможностью стандартизации схем терапии для получения гомогенных информативных фенотипов для проведения корректных фармакогенетических GWAS, актуальным остается применение подхода с использованием генов-кандидатов [5;42].

В результате интенсивного изучения биологических механизмов формирования болезней зависимости от психоактивных веществ (ПАВ)

и, прежде всего, алкоголя, установлено, что их патофизиологической основой являются нарушения обмена нейромедиатора дофамина (ДА) в мезокортиколимбической системе головного мозга — важнейшей части системы «награды» мозга (reward system) [1;4;64]. Система награды имеет высокий уровень генетического контроля и принимает активное участие в формировании поствосстановительных расстройств, сопровождающих актуализацию патологического влечения к ПАВ и увеличивающих риск срыва, а также в механизмах регуляции ответа на стресс, и влияния стрессоров на риск развития как самого аддиктивного поведения, так и на риск срыва и рецидива аддиктивных расстройств [6].

Гены, контролирующие ДА нейромедиаторную систему, являются важнейшими для исследования механизмов формирования болезней зависимости от ПАВ и эффективности их терапии [6,31;37]. Учитывая физиологическую близость, взаимный контроль, модулирующие влияния и множественные взаимосвязи дофаминовой и эндогенной опиоидной систем головного мозга [34], логично рассматривать полиморфизмы генов этих систем в комплексе.

Фармакогенетические исследования эффективности терапии химической аддикции также выявляет значительный вклад генов, контролирующих ДА нейромедиацию [7,16,56]. Фармакогенетический анализ на основе патогенетически обоснованной генетической панели, включающей полиморфные варианты ключевых генов системы дофамина и эндогенной опиоидной системы, а также генов — непосредственных мишеней препаратов, может быть полезен для генетической стратификации пациентов в отношении эффективности терапии [5]. Ранее в исследованиях с применением патогенетически обоснованной генетической панели, мы показали, что полиморфные варианты генов ДА системы ассоциированы с показателями ремиссии у пациентов с АЗ [21] и эффективностью терапии АЗ, в частности с использованием препарата прегабалин [7].

Методы лечения пациентов с АЗ продолжают развиваться по мере появления результатов новых исследований эффективности терапии и совершенствования терапевтических методик, уже внедренных в практику. Однако, ни один из современных подходов еще не доказал свое превосходство среди прочих вариантов лечения [50].

Одним из известных и традиционных направлений психофармакотерапии АЗ является сенситизирующая терапия, основанная на при-

менении средств, резко повышающих чувствительность организма к спиртным напиткам, что приводит к затруднению или невозможности употребления алкоголя [50]. В результате применения сенсibilизирующей терапии при употреблении пациентом алкоголя у него развиваются токсические эффекты этанола, что приводит к формированию «условно-рефлекторных» реакций избегания употребления алкоголя. Два основных препарата с сенсibilизирующим эффектом – дисульфирам (антабус) и цианамид, остаются одними из самых распространенных лекарственных средств для стабилизации ремиссии и профилактики рецидивов при алкогольной зависимости с умеренной эффективностью. [27;47]. Эти препараты имеют близкие, но не одинаковые фармакологические механизмы.

Дисульфирам, впервые одобренный для лечения АЗ в 1949 году [61] является необратимым (неконкурентным) ингибитором фермента альдегиддегидрогеназы, который метаболизирует ацетальдегид, токсичный метаболит алкоголя. В результате приема дисульфирама на фоне употребления алкоголя концентрация ацетальдегида быстро увеличивается и вызывает реакцию «дисульфирам-этанол», характеризующуюся тошнотой, покраснением кожи, рвотой, потливостью, гипотензией, учащенным сердцебиением и, в редких случаях, серьезными реакциями, включая сердечно-сосудистый коллапс. [47].

Дисульфирам также ингибирует важнейший элемент дофаминовой нейромедиаторной системы – фермент дофамин-бета-гидроксилазу (dopamine beta hydroxylase, DBH), конвертирующий дофамин (ДА) в норадреналин (НА) [24], что может существенно влиять на функционирование ДА нейромедиации и изменять эффективность терапии АЗ. Важнейшей функцией DBH считается «сопряжение» НА и ДА нейромедиаторных систем в норме и патологии, что особенно важно в связи важной ролью системы норадреналина в формировании тяжелых соматических симптомов синдрома отмены алкоголя [6]. Цианамид является обратимым (конкурентным) ингибитором фермента альдегиддегидрогеназы, но не ингибирует фермент DBH.

Отмечается, что терапевтические эффекты дисульфирама в значительной мере зависят от ряда факторов, среди которых наиболее важными признаны установка больного на трезвость и контроль приверженности терапии (комплаенса) в отношении регулярного приема препаратов согласно назначениям лечащего врача со стороны родственников или ближайшего окружения [27,28]. Эффективность дисульфирама продемонстрирована в отдельных исследованиях, в особенности в случае контроля приверженности терапии (supervised disulfiram) [27,28;47]. Однако в большинстве исследований [66] и мета-анализов [45;50] отмечается, что эффективность дисульфирама нельзя считать доказанной (в основном, в силу низкого уровня приверженности терапии), а сам препарат был изначально зарегистрирован на

основании своих фармакологических свойств в то время, когда требования к доказательности научных исследований были сравнительно невысоки.

Метаанализы, которые рассматривают исследования, посвященные эффективности дисульфирама в отношении стабилизации ремиссии при АЗ [45;50,61], указывают на методологические проблемы дизайна проведенных исследований, включая отсутствие ослепления, рандомизации, измерения приверженности лечению. В целом, результаты исследований, свидетельствуют об умеренной эффективности дисульфирама без проведения поддерживающей психотерапии и строгого контроля комплаенса.

Исследования цианамида весьма ограничены и большинство из них имеет сравнительно невысокий уровень доказательности [25]. В единственном двойном слепом рандомизированном исследовании цианамида [55.], положительный эффект препарата был продемонстрирован на небольшой выборке из 26 подростков с АЗ. В силу ограниченности доказательной базы цианамид зарегистрирован как средство лечения АЗ только в некоторых странах Европы и СНГ, но не в США. В отечественной наркологии было проведено несколько сравнительных исследований дисульфирама и цианамида [2;3]. Во всех этих исследованиях отмечалась большая эффективность цианамида по сравнению с дисульфирамом, однако уровень доказательности этих работ был относительно невысоким: все исследования были открытыми.

Таким образом, в научной наркологии отсутствовали корректные доказательные сравнительные исследования эффективности и переносимости цианамида и дисульфирама, что и послужило для нас основанием провести двойное слепое рандомизированное сравнительное плацебо-контролируемое исследование с двойной маскировкой эффективности и переносимости дисульфирама и цианамида в терапии АЗ [15]. По результатам этого исследования мы показали, что ведущую роль в определении эффективности сенсibilизирующей терапии играет контроль приверженности терапии. Показана большая эффективность цианамида по сравнению с плацебо в стабилизации ремиссии. Эффективность дисульфирама в сравнении как с цианамидом, так и с плацебо, даже при хороших установках на трезвость и контроле приверженности терапии, остается статистически не доказанной. Не выявлено влияния исследуемых препаратов на лечение к алкоголю.

С учетом высокого уровня межиндивидуальной вариабельности терапевтического эффекта и существенного вклада (45-60%) генетических факторов в этиологию и патогенезе АЗ [6], вероятно, имеются генетические маркеры, связанные с эффективностью сенсibilизирующей терапии АЗ. Убедительных данных о влиянии генов систем биотрансформации (фармакокинетики) на эффективность фармакотерапии дисульфирамом и цианамидом для стабилизации ремиссии при АЗ не имеется и, возможно, генетические различия в фармакодинамических системах могут оказаться

критическими в плане влияния на эффективность фармакотерапии, причем эти эффекты могут быть разными у цианамида и дисульфирама за счет различия в фармакологических мишенях.

В качестве гипотезы нашего исследования мы предположили, что: 1) эффективность дисульфирама и цианамида может быть различна в связи с тем, что дисульфирам, в отличие от цианамида, активно изменяет функционирование ДА нейромедиации; 2) различия в эффективности могут быть связаны с генетическими полиморфизмами генов, контролирующих ДА нейромедиацию; 3) возможно выявление общих или специфических генетических маркеров эффективности двух препаратов сенсibiliзирующей терапии алкогольной зависимости.

Генетическая панель исследования сформирована на основе патогенетического подхода, с включением полиморфных вариантов генов, контролирующих важнейшие звенья дофаминовой нейромедиации — рецепторы дофамина 2 и 4 типа, белок-трансмембранный переносчик дофамина, ферменты дофамин-бета-гидроксилаза и катехол-орто-метил-трансфераза, а также ряд полиморфизмов в генах эндогенной опиоидной системы [6].

В качестве генетического маркера, связанного с непосредственной фармакологической мишенью изучаемых препаратов, был выбран генетический полиморфизм rs1789891 в генетическом кластере альдегиддегидрогеназы (ADH gene cluster), находящийся между генами ADH1B и ADH1C, найденный в масштабном полногеномном GWAS исследовании АЗ. Лocus продемонстрировал полногеномную значимость [$P = 1.27E-8$, $OR=1.46$] и находится в полном сцеплении с функциональным маркером Arg272Gln в гене ADH1C ($P=1.24E-7$, $OR=1.31$), который модифицирует уровень окисления этанола в ацетальдегид *in vitro* [39]. В другом исследовании маркер rs1789891 продемонстрировал ассоциацию с объемами потребления алкоголя и сроками срыва после терапии у пациентов с АЗ [21].

Цель исследования: провести анализ ассоциации фармакогенетических маркеров на основе патогенетической панели с показателями эффективности дисульфирама и цианамида для стабилизации ремиссии у пациентов с алкогольной зависимостью.

Материалы и методы исследования

Фармакогенетическое исследование было проведено на основе двойного слепого рандомизированного сравнительного плацебо-контролируемого исследования эффективности и переносимости дисульфирама и цианамида в терапии синдрома зависимости от алкоголя, подробное описание дизайна и методологии было опубликовано ранее [15]. Важным преимуществом исследования является строгий подход к формированию клинических фенотипов в рамках оценки эффективности терапии, проспективный дизайн, позво-

ляющий оценить истинные эффекты терапии и анализ амбулаторного контингента пациентов в естественных условиях их жизни.

Пациенты и группы терапии. В исследование включались мужчины и женщины в возрасте от 18 до 65 лет с отрицательным тестом на алкоголь в выдыхаемом воздухе, имевшие диагностированную согласно критериям МКБ-10 алкогольную зависимость (АЗ) и воздерживавшиеся от употребления алкоголя не менее 7 дней (купированный синдром отмены алкоголя). Участники исключались из исследования в случае рецидива АЗ, в качестве которого рассматривалось возобновление массивного ежедневного пьянства — четырех и более дней «тяжелого пьянства» подряд (согласно международным стандартам «тяжелое пьянство» — heavydrinking — 5 и более стандартных порций алкоголя в день для мужчин, и 4 и более — для женщин), а также в случае пропуска трех и более визитов подряд.

После включения в исследование пациенты были в случайном порядке распределены (рандомизированы) в три группы. Первая группа получала курс дисульфирама (500 мг один раз в сутки) и плацебо цианамида (группа «дисульфирам»), вторая — плацебо дисульфирама и цианамид (75 мг два раза в сутки) (группа «цианамид»), третья — плацебо дисульфирама и плацебо цианамида (группа «плацебо»). Исследователи, врачи и другой персонал, участвующий в исследовании, так же, как и пациенты, не знали о принадлежности испытуемого к той или иной группе лечения.

Исследуемые препараты назначались на 3 месяца (12 недель), в течение которых испытуемые еженедельно должны были посещать исследовательский центр для контроля ремиссии, приверженности фармакотерапии (по наличию флуоресцентного рибофлавинового маркера в моче и по количеству непринятых лекарств), для клинических и психометрических оценок, а также для еженедельных сеансов психотерапии. Всем больным (независимо от группы терапии) на каждом из еженедельных визитов проводился стандартизированный курс рациональной психотерапии в соответствии с руководством по консультированию наркологических больных [57].

Показатели эффективности терапии. В качестве основного показателя эффективности терапии учитывали длительность (в неделях) удержания пациентов в программе терапии (в ремиссии), выбывание из программы терапии по любой причине считали негативным исходом. Вторичные показатели эффективности: 1) время до срыва (дни); 2) время до рецидива (дни).

Этические аспекты. Исследование проведено в Отделе наркологии ФГБУ «Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии (НМИЦ ПН) им. В.М.Бехтерева». Пациенты включались в исследование при условии подписания добровольного информированного согласия. Исследование было одобрено в Этическом Комитете при НМИЦ ПН им. В.М.Бехтерева. Конфиденциальность персональных данных

участников обеспечивалась использованием защищенных кодами компьютеров и баз данных, вся информация о пациентах в базе данных была закодирована, а имена и фамилии нигде не упоминались, кроме информированного согласия.

Генетические исследования. Генетическое исследование выполнялось путем генотипирования ДНК участников исследования, выделенной фенол-хлороформным методом из биоматериала (венозная кровь), по полиморфным локусам генов в составе генетической панели исследования (Табл.1). Забор пробы биоматериала проводили при включении пациента в исследование.

Генотипирование ДНК проводили методами аллель-специфичной полимеразной цепной реакции (ПЦР) для однонуклеотидных замен (Single Nucleotide Polymorphism, SNP) и стандартной ПЦР для полиморфизмов типа переменного числа tandemных повторов (Variable Number Tandem Repeat, VNTR) с последующей электрофоретической детекцией в 2% агарозном геле. Анализ результатов электрофореза осуществляли на геледокументирующей системе GelDocXR+ (BioRad, США). Дизайн олигонуклеотидных праймеров для проведения ПЦР был разработан нами самостоятельно, синтез праймеров проводился ООО «ДНК-синтез» (Россия). Исследование проведено с использованием генетической панели, состоящей из 15 полиморфных локусов в 9-ти генах (Табл.1). Названия аллелей для однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) соответствовали замене нуклеотидов, для полиморфизма *DRD4* exon 3 VNTR (*DRD4* 48): S—все аллели с количеством повторов менее 7, L—все аллели с количеством повторов 7 и более; для полиморфизма *DRD4*_120: L-дупликация, S-нет дупликации; для полиморфизма *DAT*_40: количество повторов 9 (A9) и количество повторов 10 (A10).

Дизайн фармакогенетического исследования. После проведения генотипирования, все участники были разделены на две генетические группы в рамках доминантной модели по каждому из полиморфизмов в рамках генетической панели отдельно: носители минорного аллеля (гомозиготы и гетерозиготы) и гомозиготы по мажорному аллелю. Далее проводили анализ ассоциации полиморфизмов в рамках генетических групп с эффективностью терапии. Анализ был проведен независимо для каждого из 15-ти полиморфных маркеров в рамках генетической панели исследования в каждой из групп терапии отдельно.

Статистическая обработка. Статистический анализ осуществлялся с помощью IBM SPSS 21. Для анализа показателей эффективности были построены кривые дожития и применен метод Каплана-Мейера для сравнения генетических групп в рамках доминантной модели по этим показателям. В качестве статистических характеристик приведены средние значения и медианы. В качестве критического уровня значимости выбрано значение — 0.05 (различия считаются статистически значимыми при *p*-значениях менее 0,05). *P*-значения в промежутке от 0.05 до 0.1 приняты

как тенденция к значимости и рассматриваются только в качестве дополнительной информации.

Результаты

На этапе скрининга было обследовано 172 больных, соответствующих критериям МКБ-10 «Синдром зависимости от алкоголя» (F10.2x) давностью не менее 1 года, из них 85,7% (150 человек) соответствовали всем критериям включения, не имели ни одного критерия невключения, дали добровольное согласие на участие в исследовании. Эти пациенты были включены в исследование и составили когорту исследования, средний возраст — $40,65 \pm 1,09$ лет, доля женщин составила 19,3% (29 чел.). Участники исследования были случайным образом распределены (рандомизированы) в одну из трёх групп терапии. Количество пациентов в каждой из групп составило 50 чел. Группы терапии после рандомизации не различались по социо-демографическим и клиническим переменным [15].

Полученные в результате генотипирования частоты аллелей и генотипов соответствуют равновесию Харди-Вайнберга, частоты минорных аллелей соответствуют среднепопуляционным для европейской популяции. По результатам генотипирования были сформированы генетические группы в рамках доминантной модели и проведено сравнение участников генетических групп по показателям эффективности терапии с использованием анализа выживаемости Каплана-Мейера.

По результатам фармакогенетического исследования были выявлены разнонаправленные эффекты генетических маркеров в генах дофаминовой нейромедиаторной системы в отношении показателей эффективности терапии зависимости от алкоголя. (Табл.2). Не выявлено эффектов полиморфизмов в генах опиоидных рецепторов, фермента катехол-орто-метилтрансферазы и в генетическом кластере фермента альдегиддегидрогеназы.

Группа «дисульфiram». Выявлена ассоциация генетического полиморфизма rs1108580 в гене дофамин-бета-гидроксилазы (*DBH*). с большим временем удержания в программе только в группе «дисульфiram» ($p=0,053$). Напротив, маркер риска *DRD4* 48 bp в гене дофаминового рецептора типа 4 ассоциирован с меньшим временем удержания в программе в группе «дисульфiram» ($p=0,006$).

Группа «цианамид». Выявлено два маркера в гене белка-переносчика дофамина (*DAT*). Маркер *DAT* rs27072 в группе «цианамид» является прогностическим и ассоциирован со всеми показателями эффективности терапии: с длительным временем удержания в программе лечения ($p=0,082$, тренд), большим временем до срыва ($p=0,063$) и большим временем до рецидива ($p=0,083$, тренд). Маркер риска *DAT* VNTR 40 bp ассоциирован с меньшим временем удержания в программе ($p=0,006$) и быстрым рецидивом ($p=0,045$) только в группе «цианамид». Маркер риска *DRD4* 120 bp в гене дофаминового рецептора типа 4 ассоциирован с меньшим временем до срыва в группе «цианамид» ($p=0,063$).

Таблица 1. Генетическая панель исследования.
Table 1. The genetic panel of the study

№ п\п	продукт гена (ген)	Полиморфизм
	Опиоидный рецептор типа мю (μ) (OPRM1)	rs1799971 (A118G,AsnAsp)
	Опиоидный рецептор типа каппа (OPRK1)	rs6473797 (C>T)
	Фермент катехол-орто-метил-трансфераза (COMT).	rs4680 (Val158Met вэкзоне II)
	Дофаминовый рецептор 4 типа (DRD4);	DRD4экзон III 48 bp VNTR (DRD448)
		rs1800955 (5' промотер -521C/T, DRD4_521),
		rs 4646984 (5' UTR 120 bp дупликация, DRD4_120)
	Дофаминовый рецептор 2 типа (DRD2)	rs 6275 (NcO, экзон VII (C/T His313His, DRD2_NcO),
		rs 1799732 (5' промотер -141C Ins\Del, DRD2_141C),
		rs 6277 (C957T, DRD2_957)
	Ankyrin repeat and kinase domain containing 1 (ANKK1)	rs1800497 (экзон VIII Lys713Glu, C/T(бывшийTaq IA DRD2, DRD2_Taq I);
	Фермент дофамин-бета-гидроксилаза (DBH);	rs1611115 (-1021 C/T)
		rs1108580 (444 G\A)
	Белок-переносчик (трансмембранный транспортер) дофамина (SLC6A3, DAT1),	экзон III 40 bp VNTR (DAT_40)
		rs 2702 (C/T 3'UTRэкзонXV
	ADH cluster	rs1789891

Группа «плацебо». Маркер *DAT* rs27072 в гене в гене белка- переносчика дофамина в группе «плацебо», в отличие от группы «цианамид», ассоциирован с меньшим временем до рецидива ($p=0,066$, тренд). Маркер риска *DRD4* rs1800955 в гене дофаминового рецептора типа 4 ассоциирован с меньшим временем до срыва в группе «плацебо» ($p= 0,05$).

Обсуждение результатов

В нашем исследовании выявлены ряд генетических маркеров, ассоциированных с эффективностью двух препаратов сенсibiliзирующей терапии алкогольной зависимости- дисульфирама и цианамид, а также обнаружены генетические маркеры эффективности терапии для пациентов, получавших плацебо.

При анализе фармакогенетических маркеров эффективности терапии по группам терапии в рамках сравнительного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования можно сделать несколько важных выводов.

Эффект дисульфирама в наименьшей степени связан с генетическими маркерами, и генетические маркеры влияют на оценку эффективности только по времени удержания в программе, независимо от причин выбывания. Выявлена ассоциация с маркером в гене вторичной фармакологической мишени препарата- фермента дофамин-бета-гидроксилазы, а также с маркером в гене дофаминового рецептора типа 4.

Эффект цианамид в большей степени, чем дисульфирама, связан с генетическими маркерами как на уровне удержания в программе терапии, так и на уровне времени до срыва и рецидива. Ассоциация обнаружена для маркеров в генах белка-переносчика дофамина и дофаминового рецептора типа 4.

Эффект плацебо также связан с генетическими маркерами в отношении как удержания в программе терапии, так и на уровне времени до срыва и рецидива. Выявлена ассоциация с маркерами в генах белка-переносчика дофамина и дофаминового рецептора типа 4, а также в гене дофаминового рецептора типа 2.

Важно отметить, что все генетические маркеры находятся в генах, контролирующих функционирование дофаминовой нейромедиаторной системы, что может быть подтверждением ключевой роли дофаминовой нейромедиации в формировании ответа на терапию при АЗ, независимо от вариантов психофармакотерапии. Ранее мы показали, что у пациентов с АЗ полиморфизмы генов системы дофамина ассоциированы с разным уровнем социальной адаптации (образование, трудовой статус), которая в определённой мере отражает мотивационные черты пациентов, с клинико-динамическими проявлениями АЗ (ранний возраст начала заболевания, псевдозапойный тип течения) и с семейной отягощённостью по наркологическим заболеваниям, что подтверждает значение нарушений ДА нейромедиации в системе награды мозга как базового механизма формиро-

Таблица 2. Выявленные фармакогенетические маркеры эффективности терапии
Table 2. Identified pharmacogenetic markers of the efficacy of alcohol dependence treatment

Продукт гена, (ген), полиморфный маркер	Генетические группы	Дисульфирам (N=50)	Цианамид (N=50)	Плацебо (N=50)	P (Log Rank (Mantel-Cox))	Минорный аллель, направление эффекта
Длительность удержания в программе лечения (недели (SE))						
Фермент дофамин-бета-гидроксилаза (DBH) rs1108580	G (GG+GA)	8,67(0,67)			0,053	G, протективный
	AA	5,86 (1,13)				
Дофаминовый рецептор тип 4 (DRD4) VNTR48 bp	L (LL+LS)	6,09 (0,97)			0,006	L, маркер риска раннего выбывания
	SS	8,97 (0,69)				
Белок-трансмембранный переносчик дофамина (SLC6A3,DAT1) VNTR 40 bp	A9 (A9\A9+ A9\A10		7,67(0,88)		0,043	A9, маркер риска раннего выбывания
	A10\A10		9,68 (0,90)			
Белок-трансмембранный переносчик дофамина (SLC6A3,DAT1) rs27072(Msp I)	T (TT+TC)		10,50 (0,95)		0,082	T, протективный
	CC		8,00 (0,77)			
Дофаминовый рецептор тип2 (DRD2) rs1799732 (-141C)	Del (Del. Del+Del.C)			3,67 (0,76)	0,001	Del, маркер риска раннего выбывания
	CC			7,69 (0,76)		
Время до срыва (дни(SE))						
Белок-трансмембранный переносчик дофамина (SLC6A3,DAT1) rs27072(Msp I)	T (TT+TC)		68,70 (7,55)		0,063	T, протективный
	CC		47,63 (5,61)			
Дофаминовый рецептор тип 4 (DRD4)120 bp	S (SS+SL)		40,00 (8,76)		0,063	S, маркер риска быстрого срыва
	LL		57,20 (5,53)			
Дофаминовый рецептор тип 4 (DRD4) rs1800955 (-521 c(t)	C (CC+CT)			36,84 (6,41)	0,05	C, маркер риска быстрого срыва
	TT			60,50 (9,60)		
Дофаминовый рецептор тип2 (DRD2) rs1799732 (-141C)	Del (Del.Del+ Del.C)			24,78 (8,16)	0,018	Del, Маркер риска быстрого срыва
	CC			50,12 (6,58)		
Время до рецидива (дни(SE))						
Белок-трансмембранный переносчик дофамина (SLC6A3,DAT1) VNTR 40 bp	A9 (A9\A9+ A9\A10		50,33 (6,60)		0,045	A9, маркер риска быстрого рецидива
	A10\A10		66,63 (6,73)			
Белок-трансмембранный переносчик дофамина (SLC6A3,DAT1) rs27072(Msp I)	T (TT+TC)		(72,60 (7,22)	37,82 (7,49)	цианамид 0,083 Плацебо 0,066	T Цианамид протективный T Плацебо — Маркер риска быстрого рецидива
	CC		53,23 (5,79)	58,11 (7,03)		
Дофаминовый рецептор тип2 (DRD2) rs1799732 (-141C)	Del (Del.Del+Del.C)			24,78 (8,16)	0,001	Del Маркер риска быстрого рецидива
	CC			56,39 (5,93)		

вания АЗ и важнейшего модулятора преморбидных личностных черт.[11].

Единственный маркер, расположенный в гене фермента дофамин-бета-гидроксилазы (DBH)—непосредственной мишени дисульфирама, ассоциирован с большей эффективностью дисульфирама, но не цианамидом или плацебо, так как именно дисульфиром, в отличие от цианамидом является ингибитором этого фермента. Важно, что этот эффект имеется только для времени удержания в программе терапии, но не наблюдается при анализе времени до срыва и времени до рецидива. Вероятно, выбывание из программ терапии у носителей этого маркера чаще происходит по другим причинам.

Фермент DBH конвертирует дофамин (ДА) в норадреналин (НА). Уровень активности фермента регулирует действующие в ЦНС концентрации ДА и осуществляет контроль над депо нейромедиатора по принципу обратной связи. В то же время, DBH является стартовым ферментом цепи синтеза НА, важнейшего нейромедиатора, обеспечивающего взаимодействие системы подкрепления и нейроэндокринной системы. Полиморфизм rs1108580 может быть потенциально функциональным и влиять на уровень экспрессии гена [23]. В нашем предыдущем исследовании[11] маркер DBH rs1108580 у пациентов с АЗ оказался протективным маркером в отношении семейной отягощенности по наркологическим заболеваниям, которая представляет собой мощный фактор риска развития АЗ [6]. Ранее мы показали, что этот полиморфизм связан с динамикой развития АЗ: у носителей генотипа GG ускорено развитие СОА с момента начала злоупотребления алкоголем по сравнению с генотипом AA, у носителей генотипа AG злоупотребление алкоголем и СОА развиваются раньше, чем у носителей генотипа AA при начале первых проб алкоголя в возрасте около 15 лет [9]. В нашем предыдущем фармакогенетическом плацебо-контролируемом исследовании эффективности прегабалина для лечения АЗ DBH rs1108580 GG оказался генетическим маркером количества дней тяжелого пьянства [7]. Вероятно, пациентам с АЗ—носителям протективного маркера—аллеля G целесообразно назначать дисульфиром, а не цианамид при проведении десенсибилизирующей терапии.

В гене белка—переносчика дофамина (DAT) обнаружены маркеры с разнонаправленными эффектами в зависимости от принимаемого препарата. У пациентов—носителей аллеля A9 полиморфизма DAT VNTR 40 bp, принимавших цианамид, зафиксировано достоверное снижение времени удержания в программе терапии и быстрый рецидив АЗ, но не срыв. Вероятно, выбывание из программы у этих пациентов происходило чаще по причине рецидива АЗ.

Белок-переносчик (транспортёр) ДА обеспечивает трансмембранный механизм обратного захвата ДА из синаптической щели, его функция связана с лимитированием времени и пространственных эффектов синаптической ДА нейромед-

дации. Согласно многочисленным исследованиям, ген DAT (SLC6A3) связан с множеством нейropsychиатрических и неврологических расстройств [59], в том числе с АЗ [63].

Полиморфизм DAT VNTR 40 bp ассоциирован с тяжелыми осложнениями синдрома отмены алкоголя [44;63], с семейной отягощенностью по АЗ[8], ранним возрастом начала систематического злоупотребления алкоголем, короткой длительностью ремиссий и выраженной терапевтической резистентностью у пациентов с АЗ [6]. Ранее мы показали, что DAT VNTR 40 bp был ассоциирован с повышенным риском формирования псевдозапойной формы потребления алкоголя [11].

Данные метаанализа подтверждают тот факт, что DAT VNTR 40 bp A9 аллель у человека связан с повышенной активностью белка DAT в стриатуме, не зависимо от наличия или отсутствия психиатрического\наркологического диагноза [33], а также влияет на функционирование префронтальной коры[29], что на клиническом уровне выражено в способности контроля над импульсивным поведением. У пациентов с АЗ—носителей A9, влечение к алкоголю в условиях лабораторного эксперимента после приема первичной дозы алкоголя более выражено [20].

Кроме того, по данным фМРТ у носителей A9 нет связи между чувствительностью к награде (reward sensitivity) как черты личности и активностью стриатума, связанной с наградой (reward-related activity) в процессе предвкушения награды, в то время, как у гомозигот A10/A10 обнаруживается выраженная положительная связь между ними[41], что, вероятно, может отражаться на интенсивности влечения к алкоголю, скорости формирования АЗ и трудностями в поддержании ремиссии.

Другой маркер в гене DAT rs27072 продемонстрировал противоположные эффекты на уровне тенденции в зависимости от варианта терапии: носители этого маркера, получавшие цианамид дольше удерживались в программе терапии, и срыв и рецидив у них наблюдались позже. Если же они получали плацебо, то, напротив, рецидив у них наблюдался раньше.

В экспериментах *in vitro* показано, что минорный аллель Т полиморфизма DAT rs27072 связан с более активным вариантом белка-переносчика ДА [58]. Ранее мы показали, что у пациентов с АЗ DAT rs27072 обнаружил ассоциацию с семейной отягощенностью по наркологическим заболеваниям [11], и что аллель Т rs27072 у мужчин связан с возрастом первых проб алкоголя и увеличивает риск тяжелых осложнений СОА в виде сочетания делирия и судорожных припадков, но только при наличии у пациента семейной отягощенности по АЗ [10].

Вероятно, большая активность белка-переносчика дофамина связана с активацией ДА нейромедиаии до начала первых проб алкоголя, повышает риск тяжелых осложнений СОА и имеет отношение к семейной агрегации АЗ, что может приводить к быстрым рецидивам при применении

психотерапии без фармакологической поддержки. Большая эффективность цианамида может быть связана с повышенной чувствительностью таких пациентов с негативным эффектом препарата. Вероятно, для носителей этого фармакогенетического маркера назначение цианамида будет более эффективно, чем применение дисульфирама.

В нашем исследовании обнаружены односторонние эффекты с ухудшением результатов терапии для трех разных полиморфных локусов в структуре гена дофамина рецептора типа 4 (DRD4), специфичные для разных групп терапии. Дофаминовый рецептор типа 4 (DRD4) является основным акцептором нейронального импульса в дофаминовой нейротрансмиттерной системе, он расположен на терминали нейрона, принимающего нервный импульс, и опосредует эффекты дофамина как нейромедиатора. DRD4 экспрессирован на высоких уровнях в префронтальной коре и является доминирующим ДА рецептором, локализованным в этой области мозга.

Согласно данным многочисленных исследований, ген *DRD4* широко вовлечен в механизмы физиологии поведения, психопатологии, реакции на психофармакотерапию [6].

Ген *DRD4* представляет собой один из самых вариативных по структуре генов, что связано в основном с наличием полиморфного сайта в экзоне 3 (*DRD4* 48 VNTR), где последовательность из 48 пар нуклеотидов повторяется от 2 до 11 раз, что отражается на структуре белка рецептора, но не приводит к изменению его аффинности [48]. Наиболее частыми являются варианты А7 и А4 (семь и четыре повтора). В большинстве исследований принято обозначать все аллели с количеством повторов < 7 как короткие (S), а все аллели с количеством повторов 7 и более как длинные (L), причем среди последних максимальная частота именно А7. Полиморфные варианты рецептора отличаются структурой третьей внутриклеточной петли, но снижение аффинности к дофамину показано только для варианта 4.7. [54], также имеются доказательства влияния варианта 4.7. на уровень экспрессии гена [60]. Имеются доказательства существенной ассоциации варианта А7 с импульсивностью и нарушениями контроля импульсов, при этом наиболее устойчивые ассоциации были установлены между вариантом 4.7. и синдромом дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) и расстройствами, связанными с употреблением ПАВ [35]. Согласно данным обширного мета-анализа, подтверждена ассоциация *DRD4* 48 с чертой личности «поиск новизны» (novelty-seeking) [43], выраженность которой считается важным предиктором риска развития аддиктивного поведения и раннего срыва и рецидива в процессе терапии АЗ [38].

В нашем исследовании пациенты-носители минорного варианта *DRD4* 48 L (все аллели с количеством повторов 7 и более, фактически носители варианта А7), получавшие дисульфирам, достоверно быстрее выбывали из программы лечения, что можно объяснить, вероятно, за счет большей

выраженности импульсивности и сниженной способности таких лиц к поведенческому контролю. Наши данные соотносятся с результатами мета-анализа данных 28 исследований об ассоциации полиморфизма *DRD4* 48 bp VNTR с алкогольной зависимостью (АЗ) показал, что аллель L ассоциирован с большей тяжестью АЗ, большей длительностью запоев и большим количеством дней употребления алкоголя [30].

Другой важный полиморфизм — последовательность повторов размером в 120 нуклеотидных пар в 5'-регуляторной области гена *DRD4* (*DRD4* 120bp), предполагают, что он может изменять транскрипционную активность гена [32], например, в экспериментах *in vitro* было обнаружено, что вариант с одним повтором (S-аллель) имеет более высокую транскрипционную активность, чем вариант с двумя повторами (L аллель) [49]. В нашем исследовании у носителей минорного S-аллеля с одним повтором, получавших цианамид, имеется тенденция на границе значимости к более быстрому срыву, что также можно объяснить эффектами повышенной экспрессии гена *DRD4*, проявляющимися в виде нарушений контроля импульсов, способствующим быстрому срыву на фоне терапии.

Еще один полиморфизм в гене *DRD4*—rs1800955 (-521 C/T) расположен в промоторной области гена и может влиять на уровень экспрессии гена. Согласно полученным нами данным, у носителей минорного аллеля С, получавших плацебо, срыв происходил достоверно быстрее. Эти результаты хорошо объясняются известными данными о связи этого полиморфизма с чертами личности, в частности с зависимостью от вознаграждения [19]. Выявлена связь этого полиморфизма с эффективностью управляющих функций префронтальной коры головного мозга [53], а также с импульсивностью и рядом черт, связанных с импульсивностью [22].

Мы обнаружили эффекты только одного из маркеров в гене дофамина рецептора 2 типа (*DRD2*). Дофаминовый рецептор *DRD2* в значительном количестве выявляется в лимбической системе головного мозга и играет важную роль в функционировании центральной нервной системы. *DRD2* считается ауторецептором к дофамину (ДА), он расположен на терминали нейрона, передающего нервный импульс и регулирует концентрацию ДА в синаптической щели. Описана ведущая роль *DRD2* в запуске и регуляции системы обратной связи посредством каскада внутриклеточных мессенджеров всех уровней, включая факторы регуляции транскрипции генов. Показано участие *DRD2* в регуляции экспрессии нескольких генов ДА системы, прежде всего гена тирозингидроксилазы, ключевого фермента биосинтеза всего семейства катехоламинов. Ген *DRD2* считается одним из важнейших в генетике аддикций в целом и АЗ, в частности [6].

Мы обнаружили эффект маркера риска *DRD2* rs1799732 (-141C). Локус находится в промоторе гена и может влиять на его экспрессию. В нашем

исследовании носители минорного аллеля DEL, получавшие плацебо, имели достоверно более высокий риск низкой эффективности терапии по всем трем оценкам эффективности: быстрее выбывали из программы терапии, у них быстрее развивался срыв и рецидив АЗ.

Основная масса результатов обнаруживает ассоциацию преимущественно в азиатских популяциях с шизофренией [67], и АЗ[51], а также с эффективностью терапии шизофрении антипсихотиками [52]. Имеются данные фМРТоб ассоциации DRD2 rs1799732 с модуляцией нейрональных процессов в структурах мозга у лиц с злоупотреблением алкоголем и с АЗ, лежащих в основе ингибирования реакции и процессов самоконтроля и могут быть связаны с импульсивным поведением[36]. Кроме того, показаны ассоциации этого локуса с чертой личности «самонаправленность» у мужчин [62], а также с выраженностью «отстраненности» и «отсутствия уверенности в себе» у здоровых лиц [46]. Все эти эффекты могут быть важны при формировании ремиссии и в разных сочетаниях и комбинациях оказывать существенное влияние на результат терапии, особенно в ситуации применения плацебо на фоне стандартизированной психотерапии. В целом, генетические эффекты в отношении черт личности являются важным элементом формирования комплекса условий для общего уровня риска его развития на основе высокого генетического риска и оказывают значительные эффекты на эффективность терапии психических расстройств в рамках современного понимания биопсихосоциальной модели психических расстройств в целом и аддикций в частности [17].

Важно, что не выявлены маркеры с идентичным эффектом как для дисульфирама, так и для цианамиды и плацебо. Однако, имеются маркеры, специфичные для дисульфирама (DBH rs1108580 и DRD4 48 bp), цианамиды (DAT VNTR 40 bp и DRD4 120 bp) и плацебо (DRD2 rs1799732). Имеется маркер с противоположными эффектами DAT rs27072: 1) как маркер риска быстрого срыва для плацебо и, 2) напротив, протективный маркер в отношении быстрого срыва для цианамиды.

Таким образом, в результате сравнительного двойного слепого плацебо-контролируемого фармакогенетического исследования эффективности дисульфирама и цианамиды в терапии алкогольной зависимости мы выявили ряд генетических маркеров, ассоциированных с удержанием в программе терапии, а также риском раннего срыва и рецидива заболевания. Все выявленные фармакогенетические маркеры находятся в генах, контролирующих дофаминовую нейромедиацию — патофизиологическую основу аддиктивных расстройств. Для дисульфирама выявлены генетические маркеры, ассоциированные только с удержанием в программе, для цианамиды и плацебо имеются генетические маркеры для удержания в программе терапии, срыва и рецидива. После валидации результатов путем проведения исследования с предварительным генотипированием и стратификацией пациентов на основании наличия фармакогенетических маркеров эффективности сенсibilизирующей терапии алкогольной зависимости, возможно использование валидных маркеров в клинической практике для выбора вариантов фармакотерапии алкогольной зависимости.

Литература / References

1. Анохина И.П. Основные биологические механизмы зависимости от психоактивных веществ. *Вопросы наркологии*. 2013;6:40-59. Anokhina IP. Main biological mechanisms of psychoactive substance addiction. *Voprosy narkologii*. 2013;6:40-59. (In Russ.).
2. Артемчук К.А., Минко А.И., Линский И.В., Кузьминов В.Н., Самойлова Е.С., Голощапов В.В. Сравнительный анализ результатов трёхмесячной сенсibilизирующей терапии дисульфирамом и цианамидом (Колме). *Український вісник психоневрології* 2010;18(2):81-91. Artemchuk KA, Minko AI, Linskij IV, Kuz'minov VN, Samojlova ES, Goloshchapov VV. Comparative analysis of the results of three-month sensitizing therapy with disulfiram and cyanamide (Kolme). *Ukrains'kij visnik psihonevrologії* 2010;18(2):81-91. (In Russ.).
3. Винникова М.А., Мохначев С.О., Ненастьева А. Ю., Усманова Н. Н., Козырева А. В., Лобачева А.С., Русинова О.И., Жердева М.А., Пинская Н.В., Сивач Т.В. Терапевтическая эффективность и безопасность цианамиды в сравнении с дисульфирамом при лечении больных с зависимостью от алкоголя: сравнительное открытое рандомизированное мультицентровое клиническое исследование. *Вопросы наркологии*. 2013;(1):46-64. Vinnikova MA, Mokhnachev SO, Nenast'yeva AYu, Usmanova NN, Kozyreva AV, Lobacheva AS, Rusinova OI, Zherdeva MA, Pinskaya NV, Syvach TV. Therapeutic effectiveness and safety of cyanamide comparing with disulfiram in the treatment of alcohol dependent patients: comparative open-labeled randomized multicenter clinical trial. *Voprosy narkologii*. 2013;(1):46-64. (In Russ.).
4. 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. *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2022;56(3):13-29. Grinevich VP, Nemets VV, Krupitsky EM, Gainetdinov RR, Budygin EA. Dopamine and norepinephrine role in alcohol-addictive behavior: from correlations to mechanisms. *Obozrenie psikhiiatrii i mediczinskoj psikhologii imeni V.M. Bekhtereva*. 2022;56(3):13-29. (In Russ.).

- <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2022-56-3-13-29>
5. Кибитов А.О. Возможности и перспективы фармакогенетических исследований в наркологии: профилактика, терапия, реабилитация. *Вопросы наркологии*. 2016;3:3-29.
Kibitov AO. Scope and prospects of pharmacogenetic research in narcology: prevention, therapy, rehabilitation. *Voprosy narkologii*. 2016;3:3-29. (In Russ.).
 6. Кибитов А.О. Генетические аспекты наркологических заболеваний Москва.: Прометей; 2021.
Kibitov A.O. Geneticheskie aspekty narkologicheskikh zabolevanij Moskva.: Prometej; 2021. (In Russ.).
 7. Кибитов А.О., Бродянский В.М., Рыбакова К.В., Соловьева М.Г., Скурат Е.П., Чупрова Н.А., Николишин А.Е., Крупницкий Е.М. Фармакогенетические маркеры эффективности терапии алкогольной зависимости прегабалином — модулятором систем ГАМК и глутамата. *Вопросы наркологии*. 2018;10-11:101-150
Kibitov AO, Brodyansky VM, Rybakova KV, Solovieva MG, Skurat EP, Chuprova NA, Nikolishin AE, Krupitsky EM. Pharmacogenetic markers of the efficiency of alcohol dependence therapy with pregabalin, a modulator of the GABA and glutamate systems. *Voprosy narkologii*. 2018;10-11:101-150 (In Russ.).
 8. Кибитов А.О., Воскобоева Е.Ю., Бродянский В.М., Чупрова Н.А., Смирнова Е.В. Полиморфизм гена транспортера дофамина (DAT1) у больных алкоголизмом и героиновой наркоманией с отягощенной наследственностью. *Вопросы наркологии*. 2009;3:78-90
Kibitov AO, Voskoboeva EYu, Brodyanskij VM, Chuprova NA, Smirnova EV. Polymorphism of the dopamine transporter gene (DAT1) in patients with alcoholism and heroin addiction with a family history. *Voprosy narkologii*. 2009;3:78-90 (In Russ.).
 9. Кибитов А.О., Воскобоева Е.Ю., Чупрова Н.А. Полиморфные варианты 444 G/A и -1021 C/T гена дофамин-β-гидроксилазы (DBH) изменяют траекторию развития зависимости от алкоголя. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015; 115(5-1): 68–75.
Kibitov AO, Voskoboeva EY, Chuprova NA. The 444G/A and -1021 C/T polymorphisms of the dopamine-beta-hydroxylase gene modulate the trajectory of alcohol dependence development. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015;115(5):68-75.
<https://doi.org/10.17116/jnevro20151155168-75>. (In Russ.).
 10. Кибитов А.О., Иващенко Д.В., Бродянский В.М., Чупрова Н.А., Шувалов С.А. Сочетание полиморфизма генов DAT и DBH с семейной отягощенностью по алкогольной зависимости увеличивает риск развития судорожных приступов и алкогольных психозов у мужчин. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(12):68-80
Kibitov AO, Ivashchenko DV, Brodyansky VM, Chuprova NA, Shuvalov SA. Combination of DAT and DBH gene polymorphisms with a family history of alcohol use disorders increases the risk of withdrawal seizures and delirium tremens during alcohol withdrawal in alcohol-dependent men. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116(12):68-80.
<https://doi.org/10.17116/jnevro201611612168-80>. (In Russ.).
 11. Кибитов А.О., Рыбакова К.В., Соловьева М.Г., Скурат Е.П., Чупрова Н.А., Меркулова Т.В., Крупницкий Е.М. Социально-демографические и анамнестические характеристики пациентов с алкогольной зависимостью и полиморфизм генов систем ГАМК-глутамата и дофамина. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2021;31(1):5-19.
Kibitov AO, Rybakova KV, Solov'eva MG, Skurat EP, Chuprova NA, Merkulova TV, Krupitsky EM. Socio-demographic and case history characteristics of patients with alcohol addiction and gene polymorphism in GABA-glutamate and dopamine systems. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya*. 2021;31(1):5-19. (In Russ.).
 12. Кибитов А.О., Чупрова Н.А., Бродянский В.М., Воскобоева Е.Ю. Длительность терапевтической ремиссии у больных с алкогольной зависимостью: роль полиморфизма генов дофаминовой системы и степени семейной отягощенности. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(4-2):51-58.
Kibitov AO, Chuprova NA, Brodyansky VM, Voskoboeva EY. Duration of therapeutic remission alcohol dependence: a role of dopamine system genes polymorphism and family history density. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015;115(4-2):51-58.
<https://doi.org/10.17116/jnevro20151154251-58>. (In Russ.).
 13. Крупницкий Е.М. Применение фармакологических средств для стабилизации ремиссий и профилактики рецидивов при алкоголизме: зарубежные исследования. *Вопросы наркологии*. 2003;1:51-61.
Krupitsky EM. The use of pharmacological agents to stabilize remissions and prevent relapses in alcoholism: foreign studies. *Voprosy narkologii*. 2003;1:51-61. (In Russ.).
 14. Крупницкий Е.М., Ахметова Э.А., Асадуллин А.Р. Фармакогенетика химических зависимостей. *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2019;(4-1):12-20.
<https://doi.org/10.31363/2313-7053-2019-4-1-12-20>
Krupitsky EM, Akhmetova EA, Asadullin AR. Pharmacogenetics of chemical addictions. *Obozrenie psikiatrii i mediczinskoj psikhologii imeni V.M. Bekhtereva*. 2019;(4-1):12-20.

- <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2019-4-1-12-20> (In Russ.).
15. Крупницкий Е.М., Бернцев В.А., Рыбакова К.В., Киселев А.С. Двойное слепое рандомизированное сравнительное плацебо-контролируемое исследование эффективности и переносимости дисульфирама и цианамида в терапии синдрома зависимости от алкоголя. *Наркология*. 2020;19(8):41-55.
Krupitsky EM, Berntsev VA, Rybakova KV, Kiselev AS. A double blind placebo controlled randomized comparative clinical trial of efficacy and safety of disulfiram and cyanamid for alcohol dependence. *Narkologiya*. 2020;19(8):41-55. (In Russ.).
<https://doi.org/10.25557/1682-8313.2020.08.41-55>
 16. Крупницкий Е.М., Кибитов А.О., Блохина Е.А., Вербицкая Е.В., Бродянский В.М., Алексеева Н.П., Бушара Н.М., Ярославцева Т.С., Палаткин В.Я., Масалов Д.В., Бураков А.М., Романова Т.Н., Сулимов Г.Ю., Костен Т., Ниелсен Д., Звартау Э.Э., Вуди Д. Стабилизация ремиссий у больных опиоидной наркоманией имплантатом налтрексона: фармакогенетический аспект. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(4-2):14-23.
Krupitsky EM, Kibitov AO, Blokhina EA, Verbitskaya EV, Brodyansky VM, Alekseeva NP, Bushara NM, Yaroslavtseva TS, Palatkin VY, Masalov DV, Burakov AM, Romanova TN, Sulimov GY, Kosten T, Nielsen D, Zvartau EE, Woody D. Stabilization of remission in patients with opioid dependence with naltrexone implant: a pharmacogenetic approach. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015;115(4-2):14-23. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/jnevro20151154214-23>
 17. Незнанов Н.Г., Рукавишников Г.В., Касьянов Е.Д., Филиппов Д.С., Кибитов А.О., Мазо Г.Э. Биопсихосоциальная модель в психиатрии как оптимальная парадигма для современных биомедицинских исследований. *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2020;(2):3-15.
<https://doi.org/10.31363/2313-7053-2020-2-3-15>
Neznanov NG, Rukavishnikov GV, Kasyanov ED, Philippov DS, Kibitov AO, Mazo GE. Biopsychosocial model in psychiatry as an optimal paradigm for relevant biomedical research. *Obozrenie psikiatrii i mediczinskoj psikhologii imeni V.M. Bekhtereva*. 2020;(2):3-15. (In Russ.).
<https://doi.org/10.31363/2313-7053-2020-2-3-15>
 18. Рыбакова К.В., Дубинина Л.А., Рыбакова Т.Г., Киселев А.С., Незнанов Н.Г., Зубова Е.Ю., Крупницкий Е.М. Предикторы длительности ремиссии алкогольной зависимости у больных с различным качеством ремиссии. *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2014; 3:31-37.
Rybakova KV, Dubinina LA, Rybakova TG, Kiselev AS, Neznanov NG, Zubova EYu, Krupitsky EM. Predictors of duration of remission of alcohol dependence in patients with different quality of remission. *Obozrenie psikiatrii i mediczinskoj psikhologii imeni V.M. Bekhtereva*. 2014;3:31-37. (In Russ.).
 19. Abrahams S, McFie S, Lacerda M, Patricios J, Suter J, September AV, Posthumus M. Unravelling the interaction between the DRD2 and DRD4 genes, personality traits and concussion risk. *BMJ Open Sport Exerc Med*. 2019;5(1):000465.
<https://doi.org/10.1136/bmjsem-2018-000465>.
 20. Anton RF, Voronin KK, Randall PK, Myrick H, Tiffany A. Naltrexone modification of drinking effects in a subacute treatment and bar-lab paradigm: influence of OPRM1 and dopamine transporter (SLC6A3) genes. *Alcohol Clin Exp Res*. 2012;36(11):2000-7.
<https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2012.01807.x>.
 21. Bach P, Zois E, Vollstädt-Klein S, Kirsch M, Hoffmann S, Jorde A, Frank J, Charlet K, Treutlein J, Beck A, Heinz A, Walter H, Rietschel M, Kiefer F. Association of the alcohol dehydrogenase gene polymorphism rs1789891 with gray matter brain volume, alcohol consumption, alcohol craving and relapse risk. *Addict Biol*. 2019;24(1):110-120.
<https://doi.org/10.1111/adb.12571>.
 22. Balestri M, Calati R, Serretti A, De Ronchi D. Genetic modulation of personality traits: a systematic review of the literature. *Int Clin Psychopharmacol*. 2014;29(1):1-15.
<https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e328364590b>.
 23. Barrie ES, Weinshenker D, Verma A, Pendergrass SA, Lange LA, Ritchie MD, Wilson JG, Kuivaniemi H, Tromp G, Carey DJ, Gerhard GS, Brilliant MH, Hebring SJ, Cubells JE, Pinsonneault JK, Norman GJ, Sadee W. Regulatory polymorphisms in human DBH affect peripheral gene expression and sympathetic activity. *Circ Res*. 2014;115(12):1017-25.
<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.304398>.
 24. Barth KS, Malcolm RJ. Disulfiram: an old therapeutic with new applications. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2010;9(1):5-12.
<https://doi.org/10.2174/187152710790966678>
 25. Bell RL, Franklin KM, Hauser ShR, Zhou FC. Introduction to the Special Issue "Pharmacotherapies for the Treatment of Alcohol Abuse and Dependence" and a Summary of Patents Targeting other Neurotransmitter Systems. *Recent Pat CNS Drug Discov*. 2012;7(2):93-112.
<https://doi.org/10.2174/157488912800673155>
 26. Biernacka JM, Coombes BJ, Batzler A, Ho AM, Geske JR, Frank J, Hodgkinson C, Skime M, Colby C, Zillich L, Pozsonyiova S, Ho MF, Kiefer F, Rietschel M, Weinshilboum R, O'Malley SS, Mann K, Anton R, Goldman D, Karpyak VM. Genetic contributions to alcohol use disorder treatment outcomes: a genome-wide pharmacogenomics study. *Neuropsychopharmacology*. 2021;46(12):2132-2139.
<https://doi.org/10.1038/s41386-021-01097-0>.
 27. Brewer C., Treel D. *Antabuse treatment for alcoholism*. Create Space Independent Publishing Platform: Kindle Edition, 2018.

28. Brewer C. Supervised disulfiram is more effective in alcoholics than naltrexone or acamprosate or even psychotherapy: How it works and why it matters. *Adicciones*. 2005;17(4):285-296.
29. Caldú X, Vendrell P, Bartrés-Faz D, Clemente I, Bargalló N, Jurado MA, Serra-Grabulosa JM, Junqué C. Impact of the COMT Val108/158 Met and DAT genotypes on prefrontal function in healthy subjects. *Neuroimage*. 2007;37(4):1437-44.
30. Daurio AM, Deschaine SL, Modabbernia A, Leggio L. Parsing out the role of dopamine D4 receptor gene (DRD4) on alcohol-related phenotypes: A meta-analysis and systematic review. *Addict Biol*. 2020;25(3):e12770. <https://doi.org/10.1111/adb.12770>
31. Dreher JC, Kohn P, Kolachana B, Weinberger DR, Berman KF. Variation in dopamine genes influences responsivity of the human reward system. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 2009;106(2):617-622. <https://doi.org/10.1073/pnas.0805517106>
32. D'Souza UM, Russ C, Tahir E, Mill J, Peter McGuffin P, Asherson PJ, Craig I W. Functional effects of a tandem duplication polymorphism in the 5'flanking region of the DRD4 gene. *Biol. Psychiatry*. 2004;56(9):691-697. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.08.008>.
33. Faraone SV, Spencer TJ, Madras BK, Zhang-James Y, Biederman J. Functional effects of dopamine transporter gene genotypes on in vivo dopamine transporter functioning: a meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2014;19(8):880-9. <https://doi.org/10.1038/mp.2013.126>.
34. Femenía T, Manzanares J. Increased ethanol intake in prodynorphin knockout mice is associated to changes in opioid receptor function and dopamine transmission. *Addict. Biol*. 2012;17(2):322-337. <https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2011.00378.x>
35. Ferré S, Belcher AM, Bonaventura J, Quiroz C, Sánchez-Soto M, Casadó-Anguera V, Cai NS, Moreno E, Boateng CA, Keck TM, Florán B, Earley CJ, Ciruela F, Casadó V, Rubinstein M, Volkow ND. Functional and pharmacological role of the dopamine D4 receptor and its polymorphic variants. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1014678. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1014678>.
36. Filbey FM, Claus ED, Morgan M, Forester GR, Hutchison K. Dopaminergic genes modulate response inhibition in alcohol abusing adults. *Addict Biol*. 2012;17(6):1046-56. <https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2011.00328.x>.
37. Forero DA, López-León S, Shin HD, Park BL, Kim DJ. Meta-analysis of six genes (BDNF, DRD1, DRD3, DRD4, GRIN2B and MAOA) involved in neuroplasticity and the risk for alcohol dependence. *Drug Alcohol Depend*. 2015;149:259-63. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2015.01.017>.
38. Foulds J, Newton-Howes G, Guy NH, Boden JM, Mulder RT. Dimensional personality traits and alcohol treatment outcome: a systematic review and meta-analysis. *Addiction*. 2017;112(8):1345-1357. <https://doi.org/10.1111/add.13810>.
39. Frank J, Cichon S, Treutlein J, Ridinger M, Mattheisen M, Hoffmann P, Herms S, Wodarz N, Soyka M, Zill P, Maier W, Mössner R, Gaebel W, Dahmen N, Scherbaum N, Schmä C, Steffens M, Lucae S, Ising M, Müller-Myhsok B, Nöthen MM, Mann K, Kiefer F, Rietschel M. Genome-wide significant association between alcohol dependence and a variant in the ADH gene cluster. *Addict Biol*. 2012;17(1):171-80. <https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2011.00395.x>.
40. Graham DP, Harding MJ, Nielsen DA. Pharmacogenetics of Addiction Therapy. *Methods Mol Biol*. 2022;2547:437-490. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2573-6_16.
41. Hahn T, Heinzel S, Dresler T, Plichta MM, Renner TJ, Markulin F, Jakob PM, Lesch KP, Fallgatter AJ. Association between reward-related activation in the ventral striatum and trait reward sensitivity is moderated by dopamine transporter genotype. *Hum Brain Mapp*. 2011;32(10):1557-65. <https://doi.org/10.1002/hbm.21127>.
42. Hartwell EE, Kranzler HR. Pharmacogenetics of alcohol use disorder treatments: an update. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2019;15(7):553-564. <https://doi.org/10.1080/17425255.2019.1628218>.
43. He Y, Martin N, Zhu G, Liu Y. Candidate genes for novelty-seeking: a meta-analysis of association studies of DRD4 exon III and COMT Val158Met. *Psychiatr Genet*. 2018;28(6):97-109. <https://doi.org/10.1097/YPG.0000000000000209>.
44. Ivashchenko DV, Shuvalov SA, Chuprova NA, Kibitov AO. The association of polymorphisms in DAT (40 bp VNTR, C>T 3'UTR) and DBH (-1021 C/T) genes with the severe complications of alcohol withdrawal state. *Psychiatric Genetics*. 2015;25(6):268-269.
45. Jonas DE, Amick HR, Feltner C, Bobashev G, Thomas K, Wines R, Kim MM, Shanahan E, Gass CE, Rowe CJ, Garbutt JC. Pharmacotherapy for Adults With Alcohol Use Disorders in Outpatient Settings. A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2014;311(18):1889-1900. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.3628>
46. Jönsson EG, Cichon S, Gustavsson JP, Grünhage F, Forslund K, Mattila-Evenden M, Rylander G, Asberg M, Farde L, Propping P, Nöthen MM. Association between a promoter dopamine D2 receptor gene variant and the personality trait detachment. *Biol Psychiatry*. 2003;53(7):577-84. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(02\)01732-8](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(02)01732-8).
47. Jørgensen CH, Pedersen B, Tønnesen H. The Efficacy of Disulfiram for the Treatment of Alcohol Use Disorder. *Alcohol Clin Exp Res*. 2011;35(10):1749-1758. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2011.01523.x>
48. Jovanovic V, Guan HC, Van Tol HH. Comparative pharmacological and functional analysis of the human dopamine D4.2 and D4.10 receptor variants. *Pharmacogenetics*. 1999;9(5):561-568.

49. Kereszturi E, Kiraly O, Csapo Z, Tárnok Z, Gádos J, Sasvári-Székely M, Nemoda Z. Association between the 120-bp duplication of the dopamine D4 receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder: genetic and molecular analyses. *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 2007;144(2):231–236. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30444>
50. 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>.
51. Lee SH, Lee BH, Lee JS, Chai YG, Choi MR, Han DM, Ji H, Jang GH, Shin HE, Choi IG. The association of DRD2 -141C and ANKK1 TaqIA polymorphisms with alcohol dependence in Korean population classified by the Lesch typology. *Alcohol and Alcoholism.* 2013;48(4):426–32. <https://doi.org/10.1093/alcac/agt029>.
52. Ma L, Zhang X, Xiang Q, Zhou S, Zhao N, Xie Q, Zhao X, Zhou Y, Cui Y. Association between dopamine receptor gene polymorphisms and effects of risperidone treatment: A systematic review and meta-analysis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2019;124(1):94–104. <https://doi.org/10.1111/bcpt.13111>.
53. Mitaki S, Isomura M, Maniwa K, Yamasaki M, Nagai A, Nabika T, Yamaguchi S. Impact of five SNPs in dopamine-related genes on executive function. *Acta Neurol Scand.* 2013;127(1):70–6. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2012.01673.x>.
54. Mulligan RC, Kristjansson SD, Reiersen AM, Parra AS, Anokhin AP. Neural correlates of inhibitory control and functional genetic variation in the dopamine D4 receptor gene. *Neuropsychologia.* 2014;62:306–318. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2014.07.033>.
55. Niederhofer H, Staffen W, Mair A. Comparison of Cyanamide and Placebo in the Treatment of Alcohol Dependence of Adolescents. *Alcohol and Alcoholism.* 2003;38(1):50–53. <https://doi.org/10.1093/alcac/agg011>
56. Patriquin MA, Bauer IE, Soares JC, Graham DP, Nielsen DA. Addiction pharmacogenetics: a systematic review of the genetic variation of the dopaminergic system. *Psychiatr. Genet.* 2015;25(5):181–193. <https://doi.org/10.1097/YPG.0000000000000095>.
57. Pettinati H.M., Weiss R.D., Miller W.R., Dundon W. Medical Management Treatment Manual: A Clinical Research Guide for Medically Trained Clinicians Providing Pharmacotherapy as Part of the Treatment for Alcohol Dependence. Bethesda, MD: US Department of Health and Human Services, 2004.
58. Pinsonneault JK, Han DD, Burdick KE, Katakami M, Bertolino A, Malhotra AK, et al. Dopamine transporter gene variant affecting expression in human brain is associated with bipolar disorder. *Neuropsychopharmacol: Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* 2011;36:1644–55.
59. Reith MEA, Kortagere S, Wiers CE, Sun H, Kurian MA, Galli A, Volkow ND, Lin Z. The dopamine transporter gene SLC6A3: multidisease risks. *Mol Psychiatry.* 2022;27(2):1031–1046. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01341-5>.
60. Schoots O, Van Tol HH. The human dopamine D4 receptor repeat sequences modulate expression. *The Pharmacogenomics Journal.* 2003;3(6):343–348. <https://doi.org/10.1038/sj.tpj.6500208>
61. Suh JJ, Pettinati HM, Kampman KM, O'Brien CP. The status of disulfiram: a half of a century later. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2006;26(3):290–302.
62. Tsuchimine S, Yasui-Furukori N, Sasaki K, Kaneda A, Sugawara N, Yoshida S, Kaneko S. Association between the dopamine D2 receptor (DRD2) polymorphism and the personality traits of healthy Japanese participants. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2012;38(2):190–3. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2012.03.008>
63. van der Zwaluw CS, Engels RC, Buitelaar J, Verkes RJ, Franke B, Scholte RH. Polymorphisms in the dopamine transporter gene (SLC6A3/DAT1) and alcohol dependence in humans: a systematic review. *Pharmacogenomics.* 2009;10(5):853–66. <https://doi.org/10.2217/pgs.09.24>
64. Volkow ND, Morales M. The Brain on Drugs: From Reward to Addiction. *Cell.* 2015; 162(4): 712–725. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.07.046>.
65. World Health Organization 2011. Global status report on alcohol and health. WHO Press. [www.who.int]. who; 2011 [cited 18 June 2023]. Available: https://www.who.int/substance_abuse/publications/alcohol_2011/en/
66. Yoshimura A, Kimura M, Nakayama H, Matsui T, Okudaira F, Akazawa Sh, Ohkawara M, Cho T, Kono Y, Hashimoto K, Kumagai M, Sahashi Y, Roh S, Higuchi S. Efficacy of Disulfiram for the Treatment of Alcohol Dependence Assessed with a Multicenter Randomized Controlled Trial. *Alcoholism Clinical and Experimental Research* 2014;38(2):572–578. <https://doi.org/10.1111/acer.12278>.
67. Zhao X, Huang Y, Chen K, Li D, Han C, Kan Q. -141C insertion/deletion polymorphism of the dopamine D2 receptor gene is associated with schizophrenia in Chinese Han population: Evidence from an ethnic group-specific meta-analysis. *Asia Pac Psychiatry.* 2016;8(3):189–98. <https://doi.org/10.1111/appy.12206>.

Сведения об авторах

Кибитов Александр Олегович — д.м.н., руководитель отделения геномики психических расстройств ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.М. Бехтерева» Минздрава России (192019, Санкт-Петербург, ул.Бехтерева, 3); ведущий научный сотрудник лаборатории клинической фармакологии аддитивных состояний Института фармакологии им. А.В. Вальдмана ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова Минздрава России» (197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8). E-mail: druggen@mail.ru;

Рыбакова Ксения Валерьевна — д.м.н., руководитель отделения терапии стационарных больных с аддитивными расстройствами ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: ksenia@med122.com;

Бродянский Вадим Маркович — к.б.н., научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики ФГБУ «Национальный медицинский центр психиатрии и наркологии им В.М. Сербского» Минздрава России (Москва, Кропоткинский пер.д.23). E-mail: vb2001@yandex.ru

Бернцев Владимир Александрович — ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: berntsev@go.ru

Скурат Евгения Петровна — специалист, научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: skuratevgenia@gmail.com

Крупницкий Евгений Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе, директор Института аддиктологии НМИЦ ПН имени В.М. Бехтерева Минздрава России, директор Института фармакологии им. А.В. Вальдмана Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова Минздрава России. E-mail: krueator@gmail.com

Поступила 22.03.2023

Received 22.03.2023

Принята в печать 10.10.2023

Accepted 10.10.2023

Дата публикации 29.03.2024

Date of publication 29.03.2024

ПОДПИСКА

НА НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**«Обозрение психиатрии и медицинской психологии
им. В.М. Бехтерева»**

Учредителем журнала, основанного в 1896 году Владимиром Михайловичем Бехтеревым, является ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. Издание входит в рекомендованный ВАК РФ перечень научных журналов для опубликования основных научных результатов диссертаций. Выходит 4 раза в год.

В редакционный совет журнала входят известные российские ученые, врачи-психиатры и психологи, а также представители ведущих научных учреждений в области психиатрии и психологии из стран дальнего и ближнего зарубежья.

Подписаться на журнал можно в любом почтовом отделении.

Подписной индекс в Объединенном каталоге Пресса России **70232**
В интернет-каталоге Пресса рф.ru https://www.pressa-rf.ru/cat/1/edition/y_e70232/

