



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 57 № 3 (2023)
Vol 57 № 3 (2023)**

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

МЕТАДОКСИЛ – ЕДИНСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ, УСКОРЯЮЩИЙ ВЫВЕДЕНИЕ АЛКОГОЛЯ, С НЕЙРО- И ГЕПАТОПРОТЕКТИВНЫМ ЭФФЕКТАМИ^{1,2}



ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ²:



Острая и/или
хроническая
алкогольная
интоксикация



Хронический
алкоголизм

ДЕЙСТВИЕ МЕТАДОКСИЛА^{2,5}:

- Ускоряет выведение алкоголя, облегчая симптомы интоксикации
- Защищает печень и мозг от пагубного воздействия алкоголя
- Облегчает течение абстинентного синдрома
- Снижает тягу к алкоголю

СХЕМА СТЕП-ТЕРАПИИ



ПРИ ОСТРОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ²

1-2 ампулы в/м
или в/в



ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ АЛКОГОЛИЗМЕ²

по 1 таблетке 2 раза в сутки
за 15-30 минут до еды,
курс не менее 90 дней



Материал предназначен для сотрудников здравоохранения.

1. Официальный сайт Государственного реестра лекарственных средств (ГРЛС), дата доступа 13.07.2023; 2. ИМП Метадоксил ПП-№(001075)-(РГ-РУ); 3. Приказ МЗ РФ №375н от 01/05/22 4. Addolorato G. et al. Alcohol associated liver disease 2020: A clinical practice guideline by the Italian Association for the Study of the Liver (AISF). Dig Liver Dis. 2020 5. Addolorato G et al. Int J Immunopathol Pharmacol. 2003 Sep-Dec;16(3):207-14

РЕКЛАМА

**ОБОЗРЕНИЕ ПСИХИАТРИИ И МЕДИЦИНСКОЙ ПСИХОЛОГИИ
имени В.М. Бехтерева**

Т. 57, № 3, 2023

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. Крупицкий, 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. Бехтерев» Минздрава России, Санкт-Петербург, РФ

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

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

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

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

А.П. Коцюбинский, д.м.н., профессор, руководитель отделения биопсихосоциальной реабилитации психически больных ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский

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 клинико-патогенетических исследований в психиатрии МНИИП — филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, РФ

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

rology 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 NMITs PN im. V.P. Serbian «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 meditsinskoj psikhologii imeni V.M. Bekhtereva

Журнал основан в 1896 г. В.М. Бехтеревым

История переименований:

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

Обозрение психиатрии, неврологии и рефлексологии 1926–1928 г.

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

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

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

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

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

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

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

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

Журнал участвует в проекте CrossRef. Все статьи рецензируются

Журнал выходит 4 раза в год.

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

Подписной индекс в Объединенном каталоге Пресса России 70232
В интернет-каталоге Пресса рф.ru https://www.pressa-rf.ru/cat/1/edition/y_e70232/

© ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, 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 09.10.2023 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: spbinstb@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 pφ.ru https://www.pressa-rf.ru/cat/1/edition/y_e70232/

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

Ministry of Health of Russia, 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

SCIENTIFIC REVIEWS

- Cognitive decline in patients with essential tremor** 8
Marina M. Ermakova, Zuleikha A. Zalyalova
- Resting-state functional magnetic resonance imaging in bipolar affective disorder. A systematized review** 15
Kirill V. Markin
- Transitional loss of consciousness as an interdisciplinary problem of diagnosis** 30
Nataliya N. Petrova, Nataliya V. Semenova

DEBATING CLUB

- From Publications of the Difficult Years of Soviet Psychiatry (quotes and comments)** 41
Aleksandrovsky Yuri A.

RESEARCH

- Dynamics of mental state and prolactin levels in patients with chronic schizophrenia during aripiprazole therapy** 48
Lyudmila N. Gorobets, Igor V. Dorovskikh, Alexander V. Litvinov, Vadim S. Bulanov, Salam K. Gamdullaev, Tat'yana A. Pavlova
- A dimensional approach to assessing delirium in COVID-19 in the elderly** 59
Vladimir E. Pashkovskiy, Natalia N. Petrova, Mariya S. Sivashova, Alexandr Ya. Vuks, Galina A. Prokopovich
- On the development of a systemic (biopsychosocial) prediction model for cardiovascular disease. Part II** 70
Olga Yu. Shchelkova, Maria V. Iakovleva, Daria A. Eremina, Roman Yu. Shindrikov, Nadezhda E. Kruglova, Ivan A. Gorbunov, Elena A. Demchenko

GUIDELINES FOR THE PRACTITIONER

- Pharmacotherapy algorithm for post-traumatic stress disorder** 80
Anna V. Vasileva, Tatiana A. Karavaeva, Dmitriy S. Radionov
- Cariprazine in the treatment of schizophrenia spectrum disorders in a hospital setting** 92
Oleg V. Limankin, Konstantin K. Koniushenko, Lidiya P. Linova, Mihail V. Bernikov, Egor A. Golosov, Aleksandr V. Bugorskiy
- Pleiotropic effects of Metadoxil in the treatment of acute and chronic alcohol intoxications** 98
Yuri V. Bykov, Roman A. Bekker

PSYCHIATRIC NEWSPAPER

- Honorary Doctor of the Institute of Experimental Medicine, Professor V.M. Klimenko is 80 years old** 107

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Когнитивное снижение у пациентов с эссенциальным тремором 8
Ермакова М.М., Залялова З.А.

Функциональная магнитно-резонансная томография покоя при биполярном аффективном расстройстве. Систематизированный обзор 15
Маркин К.В.

Транзиторные потери сознания как междисциплинарная проблема диагностики 30
Петрова Н.Н., Семенова Н.В.

ДИСКУССИОННЫЙ КЛУБ

Из публикаций трудных лет советской психиатрии (цитаты и комментарии) 41
Александровский Ю.А.

ИССЛЕДОВАНИЯ

Динамика психического состояния и уровней пролактина у пациентов с хронической шизофренией в процессе терапии арипипразолом 48
Горобец Л.Н., Доровских И.В., Литвинов А.В., Буланов В.С., Гамдуллаев С.К., Павлова Т.А

ДимENSIONАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ОЦЕНКЕ ДЕЛИРИЯ ПРИ COVID-19 У ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ 59
Пашковский В.Э., Петрова Н.Н., Сивашова М.С., Вукс А.Я., Прокопович Г.А.

О разработке системной (биопсихосоциальной) модели прогноза при сердечно-сосудистых заболеваниях. Часть 2 70
Щелкова О.Ю., Яковлева М.В., Еремина Д.А., Шиндриков Р.Ю., Круглова Н.Е., Горбунов И.А., Демченко Е.А.

В ПОМОЩЬ ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ

Алгоритм лекарственной терапии посттравматического стрессового расстройства 80
Васильева А.В., Караваева Т.А., Радионов Д.С.

Опыт использования антипсихотика карипразина при лечении расстройств шизофренического спектра в условиях психиатрического стационара 92
Лиманкин О.В., Конюшенко К.К., Линова Л.П., Берников М.В., Голосов Е.А., Бугорский А.В.

Плейотропные эффекты Метадоксила в лечении острых и хронических алкогольных интоксикаций 98
Быков Ю.В., Беккер Р.А.

ПСИХИАТРИЧЕСКАЯ ГАЗЕТА

Почетному доктору Института экспериментальной медицины профессору В.М. Клименко — 80 лет 107

Когнитивное снижение у пациентов с эссенциальным тремором

Ермакова М.М.^{1,2}, Залялова З.А.^{1,3}

¹ Казанский государственный медицинский университет, Россия

² Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования, Чебоксары, Россия

³ Центр научной медицины «Сихат», Казань, Россия

Обзорная статья

Резюме. Эссенциальный тремор (ЭТ)-гетерогенное заболевание с высокой частотой распространения и инвалидизации. Традиционно, заболевание считалось доброкачественным с наличием тремора, выраженность которого увеличивается в течение времени наблюдения. Выраженность дрожания широко варьируется от незначительного, не требующего терапии, до инвалидизирующего. Это затрудняет оценку истинной распространенности заболевания. Однако инвалидизация у пациентов с ЭТ может наступать не только в силу выраженности тремора. Недооценённой стороной заболевания, несмотря на многолетнюю историю изучения, остаются немоторные проявления, в том числе когнитивное снижение. Когнитивное снижение при эссенциальном треморе, в сравнении с популяцией, имеет большой риск трансформации в деменцию. У пациентов с ЭТ, в сравнении с остальными когнитивными доменами, преимущественно страдают исполнительные функции. Также характерна низкая осведомленность и обеспокоенность пациентов относительно изменений интеллекта. При исследовании головного мозга с помощью воксельной морфометрии было выявлено гетерогенная группа изменений, противоречащих друг другу. Чаще всего выявляется изменение плотности коры разных отделов головного мозга в сравнении с группой контроля. Наиболее поражаемой областью мозга является прекинфия. Это может объяснять исполнительную дисфункцию у пациентов и вероятный нейродегенеративный характер эссенциального тремора. Отсутствие превентивной терапии, высокая частота встречаемости изменений интеллекта выявляет необходимость пристального наблюдения за пациентами.

Ключевые слова: эссенциальный тремор, когнитивное снижение, воксельная морфометрия

Информация об авторах

Ермакова Марина Михайловна*: e-mail — esenia171@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7533-3801>

Залялова Зулейха Абдуллыязовна: e-mail — z.zalyalova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8718-7266>

Как цитировать: Ермакова М.М., Залялова З.А. Когнитивное снижение у пациентов с эссенциальным тремором. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева.* 2023; 57:3:8-14. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2023-674>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Cognitive decline in patients with essential tremor

Marina M. Ermakova^{1,2}, Zuleikha A. Zalyalova^{1,3}

¹Kazan State Medical University, Russia

²Federal Center for Traumatology, Orthopedics and Endoprosthesis, Cheboksary, Russia

³Center for Scientific Medicine "Sikhat", Kazan, Russia

Review article

Summary. Essential tremor (ET) is a heterogeneous disease with a high prevalence and disability. Traditionally, the disease was considered benign with the presence of tremor, the severity of which increases during the observation period. The severity of trembling varies widely from mild, not requiring therapy, to disabling. That is making difficulties to assess the prevalence of the disease. However, disability in patients with ET can occur not only due to the severity of tremor.

The underestimated side of the disease, despite a long history of study, remains non-motor manifestations, including cognitive decline. Cognitive decline in essential tremor, compared with the general population, has a

Автор, ответственный за переписку: Ермакова Марина Михайловна — e-mail: esenia171@rambler.ru

Corresponding author: Marina M. Ermakova — e-mail: esenia171@rambler.ru

greater risk of transformation into dementia. In patients with ET, in comparison with other cognitive domains, executive functions are predominantly affected. Patients are also characterized by low awareness and concern about changes in intelligence. In the study of the brain using voxel morphometry, a heterogeneous group of changes that contradict each other was revealed. Most often, a change in the density of the cortex of different parts of the brain is detected in comparison with the control group. The most affected area of the brain is the precuneus. This may explain the executive dysfunction in patients and highlight the likely neurodegenerative nature of essential tremor. The absence of preventive therapy, the high incidence of changes in intelligence emphasizes the need for close monitoring of patients.

Keywords: essential tremor, cognitive decline, voxel morphometry

Information about the authors

Marina M. Ermakova*: e-mail: esenia171@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7533-3801>

Zuleikha A. Zalyalova: e-mail: z.zalyalova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8718-7266>

To cite this article: Ermakova MM, Zalyalova ZA. Cognitive decline in patients with essential tremor. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2023; 57:3:8-14. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2023-674>. (In Russ.)

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

В начале двадцатого столетия большинство исследователей считали эссенциальный тремор моносимптомным доброкачественным заболеванием с медленной прогрессией и семейным характером. Так Лазар Минор отмечал, что пациенты с эссенциальным тремором живут долго, плодовиты, характеризуются высоким интеллектом. К сожалению, эта теория не нашла подтверждения [4]. Эссенциальный тремор — наиболее распространенный вид расстройства движений с частотой до 0,9%, в то же время, частота распространенности тремора достигает 25% в популяционных исследованиях населения старше 65 лет. Истинную распространенность оценить сложно в связи с тем, что пациенты с легким дрожанием как правило за медицинской помощью не обращаются. По данным последних исследований, группа пациентов с эссенциальным тремором чрезвычайно гетерогенна [3, 6].

Согласно новой классификации, предложенной обществом по изучению расстройств движений от 2017г, пациенты делятся на две категории. У пациентов первой категории с эссенциальным тремором (ЭТ) в клинике присутствует только дрожание различной модальности. Дрожание может постуральным, кинетическим или смешанным с вовлечением обеих рук и возможным распространением на голову, голосовые связки, нижние конечности длительностью более 3 лет. Выделяют также эссенциальный тремор плюс (ЭТ плюс). Для этих пациентов наряду с дрожанием характерно изменение походки, паркинсонический синдром, повышение мышечного тонуса, дистонические гиперкинезы, изменения настроения, в том числе, тревожность, апатия, депрессия, также мягкие когнитивные расстройства с высоким риском развития деменции [31].

Исследования ЭТ неоднократно выявляли склонность к когнитивному снижению и аффективным нарушениям. При этом самой частой причиной деменции у этой группы пациентов была болезнь Альцгеймера [10, 12, 26]. По данным ряда

исследований, риск развития нарушений памяти у пациентов с ЭТ выше в 2 раза, чем в популяции [10, 26, 32]. Ограничением исследований, выявивших когнитивные нарушения у пациентов с эссенциальным тремором, зачастую, было отсутствие группы контроля, молодой возраст участников [16, 20, 29].

До настоящего времени, к сожалению, нет достоверных данных о патогенезе развития когнитивного снижения у пациентов с эссенциальным тремором. В свою очередь, исследования пациентов с болезнью Паркинсона (БП) показывают, что патогенез развития когнитивного снижения у пациентов с расстройством движений отличается от сопоставимых по возрасту и образованию пациентов общей популяции, подчеркивая нейродегенеративный характер изменения интеллекта. Предполагается нейродегенеративный характер и самого ЭТ. Аргументом в пользу такого предположения служит, в частности то, что риск развития болезни Паркинсона в 4 раза выше у пациентов с эссенциальным тремором и их родственников в сравнении с популяцией [27, 32]. Патоморфологические исследования головного мозга пациентов с ЭТ выявляют уменьшение количества клеток Пуркинье, изменения зубчатых ядер, тельца Леви в голубоватом пятне ствола мозга [8]. В небольшом патоморфологическом постмортальном исследовании Пан Дж. и коллеги выявили большой объем накопления тау-протеина у 40 пациентов с эссенциальным тремором без деменции, в сравнении с 32 пациентами группы контроля. Таким образом, накопление тау-белка может играть роль в патоморфологии когнитивного снижения у пациентов с дрожанием. Однако в исследовании не оценивалась роль сосудистых факторов, наличия тельца Леви [28]. Взаимосвязь деменции с наличием тельца Леви, как признака нейродегенерации была выявлена и обсуждается в постмортальных исследованиях [8, 27, 28].

Патогенез не только когнитивного снижения, но и дрожания, как основного проявления эс-

сенциального тремора обсуждается до сих пор, несмотря на многолетнюю историю изучения и большое количество пациентов. В качестве механизма, объясняющего патогенез тремора предполагают функциональную гипервозбудимость и ритмические колебания петель нейронов при отсутствии структурных изменений вещества мозга. Патоморфологической основой исполнительской дисфункции у пациентов с ЭТ предполагалось нарушение церебелло-кортикальных путей. Функциональный характер изменений подтверждается исследованиями Fields и Troster [2,15,33,34]. По результатам других исследований, темп выполнения заданий, скорость переключения между заданиями, уровень внимания и беглость речи были выше при выполнении тестов в ON- состоянии после проведения DBS, нежели, чем в OFF при проведении глубокой стимуляции головного мозга у пациентов с инвалидизирующим тремором. Однако, это не объясняет механизм возникновения выраженного когнитивного снижения у пациентов с ЭТ [34].

Помимо мягкого когнитивного снижения с высоким риском развития деменции для пациентов с эссенциальным тремором характерны и другие немоторные симптомы. Venito-Leon с коллегами обратили внимание на то, что аффективные расстройства, снижение обоняния и умеренное когнитивное снижение возникают у пациентов за несколько лет до развития дрожания. Авторы предполагают наличие “премоторной фазы” эссенциального тремора [10, 25].

Изменения интеллекта у пациентов с эссенциальным тремором в сравнении с сопоставимой по возрасту группой контроля были подтверждены несколькими популяционными исследованиями в северной Америке, Европе и Азии. Этот дефицит был выявлен не только у пациентов старшей возрастной группы, но также и у молодых пациентов с ЭТ. К примеру, при оценке МОСА-теста у 45 молодых пациентов с дрожанием в сопоставлении с группой контроля (возраст участников 24,6+5,4 л) было выявлено, что средний балл у пациентов с ЭТ составил 25,8 в сравнении с 28 баллами у группы контроля [10, 25, 26, 32].

Когнитивная недостаточность при ЭТ имеет прогрессирующее течение. Эпидемиологические исследования показали, как увеличение частоты умеренного когнитивного снижения (УКР), так и впервые выявленной деменции у пациентов с дрожанием в сопоставлении с группой контроля. В популяционном исследовании людей старше 65 лет в Испании деменция встречалась у 11,4% пациентов в группе эссенциального тремора в сравнении с 6,0% в группе контроля. Частота выявления деменции при исследовании людей старше 65 лет в Нью-Йорке составила 25,0% у пациентов с эссенциальным тремором в сравнении с 9,0% в группе контроля. В проспективных, лонгитудинальных исследованиях риск развития деменции у пациентов был в 1,64-1,89 раз выше, чем в сопоставимой по возрасту группе контроля. Согласно некоторым данным, риск деменции

возрастает при более позднем дебюте заболевания [10, 31].

Темпы изменений когнитивных функций чрезвычайно разнообразны. Так в общей популяции переход от нормы к умеренному когнитивному снижению составляет около 5% в год. У пациентов с болезнью Паркинсона этот показатель выше—от 7,2 до 12,1% в год [1, 5, 36]. В то же время, исследования темпа изменений когнитивного статуса у пациентов с ЭТ скудны и разнообразны. В одном из исследований, характеризующемся малочисленностью выборки, за 2 года наблюдения половина пациентов перешла из нормального когнитивного статуса в УКР [20]. В популяционном исследовании пожилых людей в Нью-Йорке, включавшем в себя 1 604 пациента конверсия нормального когнитивного статуса в УКР составила 11,9%, что сопоставимо с результатами, полученными у пациентов без дрожания (10%). Данных о темпах перехода УКР в деменцию по пациентам с ЭТ нет [32].

Определенный интерес составляет время начала когнитивного снижения у пациентов с ЭТ в сопоставлении с моторным дефицитом. Проспективное исследование в Испании под руководством Venito-Leon показало, что у пациентов с эссенциальным тремором когнитивное снижение предшествовало развитию дрожания, предполагая наличие “премоторной” стадии заболевания. Наличие сопоставимой по возрасту группы контроля, большое количество участников исследования подтверждает тот факт, что когнитивные изменения, включая УКР и деменцию, являются неотъемлемой чертой заболевания, но не изменениями, возникающими с возрастом [9, 10, 25].

Предпринимаются попытки детализации особенностей когнитивного снижения у пациентов с ЭТ. Например, Gasparini M., Thawani S. P. и Sanges-Ferro T. в разное время выявили дефицит исполнительных функций. Были снижены переключение между заданиями, беглость речи, принятие решений. Схожий дефицит встречается и у пациентов с болезнью Паркинсона. Так в исследовании Higginson C. и Lacritz L. Н исполнительная дисфункция у пациентов с БП и ЭТ встречается чаще, чем в группе контроля. При более детальном исследовании исполнительных функций оказалось, что у пациентов с болезнью Паркинсона преимущественно страдает беглость речи в то время, как у пациентов с ЭТ снижается скорость обработки информации [18-20, 22-24].

Наряду с исполнительной дисфункцией, ранние исследования Lombardi и коллег продемонстрировали изменение и других доменов высших психических функций, в том числе речи, памяти, зрительно-пространственных функций. Более того, при оценке когнитивных функций у пациентов с эссенциальным тремором без жалоб на нарушение памяти чаще встречается амнестический тип умеренного когнитивного снижения, нежели чем неамнестический [22].

Особенностью ЭТ является то, что несмотря на наличие клиники, исследования головного

мозга пациентов с ЭТ, как правило, не выявляют значимых изменений. Для уточнения характера изменений мозговой ткани необходимы дополнительные исследования. Одним из методов, выявляющих изменения в плотности серого и белого вещества мозга, является воксельная морфометрия (voxel-based morphometry, VBM). Это методика нейровизуализационного анализа, применение которой позволяет изучать фокусные различия в структурах головного мозга, используя статистический подход – сопоставление непараметрических данных. Согласно исследованиям, у пациентов с ЭТ получены чрезвычайно разнородные данные. Bhalsing K. C. в 2014 исследовал 25 пациентов с ЭТ, разделенных на 2 подгруппы по результатам нейropsychологического тестирования, в сравнении с группой контроля, сопоставимой по возрасту. По результатам VBM обнаружено снижение плотности серого вещества у пациентов в группе эссенциального тремора с когнитивным снижением [11].

Dyke J. P. и коллеги с помощью VBM оценивали плотность серого вещества мозжечка у пациентов с ЭТ в сравнении с группой контроля. Было выявлено значительное уменьшение плотности коры мозжечка у пациентов с ЭТ [14].

В исследовании пациентов с болезнью Паркинсона, эссенциальным тремором в сравнении с сопоставимой группой контроля были выявлены значительные изменения согласно VBM. У пациентов с БП выявлено только уменьшение объема серого вещества в сравнении с группой контроля. У пациентов с ЭТ, в свою очередь, получены неоднородные данные. Выявлено уменьшение области хвостатого ядра, предклинья, но увеличение в средней теменной извилине, области прецентральной извилины в сравнении с группой контроля [6,13].

При оценке плотности коры головного мозга у пациентов моложе 65 лет было установлено увеличение некоторых зон мозга в сравнении с группой контроля. Обнаружено увеличение таламуса, среднего мозга, области предклинья, полушарий мозжечка и незначительное уменьшение левой височной доли. Для оценки когнитивных нарушений исследователи использовали краткую шкалу оценки психического статуса (MMSE), при выполнении тестирования исследователи отметили увеличения темпа выполнения заданий и уменьшение результатов по MMSE в группе пациентов с ЭТ. Увеличение объемов мозжечка авторы объяснили компенсаторной гипертрофией, возникшей из-за тремора пациентов. Уменьшение левой височной доли может объяснять снижение баллов по MMSE и являться предиктором нейродегенерации [6].

Мета-анализ исследований объема головного мозга у пациентов с ЭТ выявил, что столь разнородные результаты изменений объема головного мозга могут быть вызваны в том числе различными способом обработки данных. Выявленные результаты зависят от протокола выполнения исследования, от разрешающей способности аппарата, на котором проводилось исследование, от того оце-

нивался объем серого вещества всего мозга или таргентной зоны [17].

Наиболее вовлеченными зонами согласно сопоставимым по критериям включения протоколам, возрасту, методикам исследования являются преклинье и задняя часть поясной извилины. В исследованиях выявлена латерализация изменений и более выраженная вовлеченность левой половины мозга. Уменьшение объема преклинья и задней части поясной извилины объясняют наличие исполнительных дисфункций и аффективных расстройств у пациентов с ЭТ. Преклинье имеет широкую взаимосвязь с фронто-париетальными сетями и является важным звеном в выполнении исполнительных функций. Изменения этой зоны часто выявлялись при депрессивных расстройствах и нейродегенеративных заболеваниях, таких как болезнь Паркинсона и болезнь Альцгеймера. В то же время, в 2 из 10 исследований, которые выявили уменьшение объема серого вещества в области преклинья и задней части поясной извилины, не было установлено когнитивное снижение и аффективные расстройства при ЭТ. Это может быть объяснено низкой чувствительностью тестов, которые оценивают наличие депрессии и когнитивного снижения [10, 17].

Изменения объема мозжечка являются отдельной темой обсуждения. Патоморфологические изменения мозжечка, выявление торпед и телец Леви при аутопсии пациентов с ЭТ говорят о нейродегенеративной природе заболевания [8]. При оценке мозжечка с помощью VBM значимых изменений выявлено не было. Обнаружено увеличение отдельных долек мозжечка у пациентов с длительным стажем заболевания в сопоставлении с группой контроля. Ограничением этих исследований является внутригрупповая неоднородность пациентов. Все исследования мозжечка были выполнены до введения новой классификации, что может объяснять неоднородность данных [6].

Только изменения мозжечка не могут объяснить наличие вовлечения разных когнитивных доменов. Так при выполнении структурной МРТ было выявлено снижение объема коры головного мозга, характерного для ранних стадий болезни Альцгеймера [24].

Таким образом, исследования последних десятилетий подчеркивают вероятный нейродегенеративный характер заболевания. Но, несмотря на широкую распространенность и яркую клинику, не известна точная частота его распространения. Множество пациентов не обращаются за медицинской помощью в силу деликатности тремора. В то же время, когнитивное снижение может длительно протекать скрыто и не тревожить пациента, приводя к тяжелой инвалидности из-за развития деменции. Исследования пациентов с эссенциальным тремором свидетельствуют о частом сочетании дрожания и изменения интеллекта. Причины и механизмов развития эссенциального тремора плюс с когнитивным снижением не выявлено, что требует дальнейшего дообследования для назна-

чения корректной терапии и определения верного прогноза течения заболевания.

Заключение

Эссенциальный тремор одно из самых распространенных заболеваний с вероятно благоприятным течением. Критерии диагностики просты и опираются преимущественно на клинику пациента и длительность заболевания. Выраженность дрожания у пациентов различная: от незначительного до выраженного, ограничивающего самообслуживание пациента. Согласно новой классификации, эссенциальный тремор подразделяют на 2 категории: пациенты с дрожанием (ЭТ) и пациенты, в статусе которых помимо дрожания присутствует другая неврологическая симптоматика, выраженность которой недостаточна для постановки диагноза (ЭТ плюс). Группа пациентов с ЭТ плюс чрезвычайно разнообразна и нет данных о сочетании неврологических симптомов у пациентов и, соответственно, нет предикторов и прогнозов течения заболевания.

Исследования последних десятилетий опровергают простоту диагноза и благоприятность течения ЭТ. Неоднократно обсуждалась вероятная премоторная фаза заболевания, которая включает в себя изменение обоняния, аффективные расстройства, умеренное когнитивное снижение. Когнитивные расстройства при эссенциальном треморе мягкие, но с высоким риском трансформации в деменцию. Чаще всего у пациентов с ЭТ выявляют исполнительную дисфункцию. Патоморфологического субстрата наследственного дрожания, несмотря на долгую историю изучения, найдено не было. Но согласно измерениям толщины коры головного мозга с применением воксельной морфометрии мозга были выявлены неоднородные данные. Изменения мозжечка могут объяснять наличие тремора у пациентов. Наличие изменений толщины коры головного мозга в прекирью может объяснить исполнительную дисфункцию пациентов с дрожанием и быть предиктором развития нейродегенеративного заболевания головного мозга.

Литература / References

1. Залялова З.А. Дрожательные фенотипы болезни Паркинсона в кн.: *Болезнь Паркинсона и расстройства движений*. Под ред. С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина. М.: НЦН РАМН. 2011. Zalyalova Z.A. Drozhatel'nyye fenotipy bolezni Parkinsona v kn.: *Bolezni' Parkinsona i rasstrojstva dvizhenij*. Pod red. S.N. Illarioshkina, O.S. Levina. M.: NCN RAMN. 2011. (In Russ.).
2. Залялова, З.А. Что мы знаем о треморе. *Врач*. 2011;14:7-11. Zalyalova ZA. What do we know about tremor? *Vrach*. 2011;14:7-11. (In Russ.).
3. Захаров Д.В., Богачева В.А., Михайлов В.А., Ярыгина Ю.В., Хубларова Л.А. Объективизация эффективности применения противопаркинсонических препаратов в коррекции различных видов тремора. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2016;3:46-50. Zakharov DV, Bogacheva VA, Mikhaylov VA, Yarygina YuV, Khublarova LA. Objectivization of efficiency of antiparkinsonian drug administration in correction of different types of tremor. *Obozreniye psikiatrii i meditsinskoj psikhologii imeni V.M. Bekhtereva*. 2016;3:46-50. (In Russ.).
4. Иванова-Смоленская И.А., Рахмонов Р.А., Иллариошкин С.Н. Эссенциальный тремор. Душанбе: ООО «Полиграф Групп». 2007. Ivanova-Smolenskaya I.A., Rahmonov R.A., Illarioshkin S.N. *Essencial'nyj tremor*. Dushanbe: ООО «Poligraf Grupp». 2007. (In Russ.).
5. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А. Дрожательные гиперкинезы: руководство для врачей. М.: Атмосфера. 2011. Illarioshkin S.N., Ivanova-Smolenskaya I.A. *Drozhatel'nyye giperkinezy: rukovodstvo dlya vrachej*. M.: Atmosfera. 2011. (In Russ.).
6. Кудреватых А.В., Милыхина И.В. Особенности патогенеза и клинической картины болезни Паркинсона, развившейся на фоне эссенциального тремора. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(3):94-98. Kudrevatykh AV, Milyukhina IV. The features of the pathogenesis and clinical picture of parkinson's disease that has developed in essential tremor. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2019;11(3):94-98. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-3-94-98>.
7. Å Cao H, Wang R, Luo X, Li X, Hallett M, Thompson-Westra J, Yang J, Qu Q, Yang X. A Voxel-Based Magnetic Resonance Imaging Morphometric Study of Cerebral and Cerebellar Gray Matter in Patients Under 65 Years with Essential Tremor. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 2018;24:3127-3135. <https://doi.org/10.12659/MSM.906437>
8. Axelrad JE et al. Reduced Purkinje cell number in essential tremor: a postmortem study. *Arch. Neurol.* 2008;65:101-107. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2007.8>
9. Benito-León J, Louis ED, Bermejo-Pareja F. Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. Population-based case-control study of cognitive function in essential tremor. *Neurology* 2006;66:69-74 <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000192393.05850.ec>

10. Bermejo-Pareja F, Louis ED, Benito-León J. Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. Risk of incident dementia in essential tremor: a population-based study. *Mov. Disord.* 2007;22:1573-1580. <https://doi.org/10.1002/mds.21553>
11. Bhalsing KS, Upadhyay N, Kumar KJ, Saini J, Yadav R, Gupta AK, Pal PK. Association between cortical volume loss and cognitive impairments in essential tremor. *Eur J Neurol.* 2014;21(6):874-83. <https://doi.org/10.1111/ene.12399>
12. Duane DD, Vermilion KJ. Cognitive deficits in patients with essential tremor. *Neurology* 2002;58:1706. <https://doi.org/10.1212/wnl.58.11.1706>
13. Dušek P, Jech R, Sieger T, Vymazal J, Růžička E, Wackermann J, Mueller K. Abnormal activity in the precuneus during time perception in Parkinson's disease: an fMRI study. *PLoS One.* 2012;7(1):e29635. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029635>
14. Dyke JP, Cameron E, Hernandez N, Dydak U, Louis ED. Gray matter density loss in essential tremor: a lobule by lobule analysis of the cerebellum. *Cerebellum Ataxias.* 2017;4:10. <https://doi.org/10.1186/s40673-017-0069-3>
15. Fields JA et al. Neuropsychological and quality of life outcomes 12 months after unilateral thalamic stimulation for essential tremor. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2003;74:305-311. <https://doi.org/10.1136/jnnp.74.3.305>
16. Gasparini M et al. Frontal lobe dysfunction in essential tremor: a preliminary study. *J. Neurol.* 2001;248:399-402 (2001). <https://doi.org/10.1007/s004150170181>
17. Han Q, Hou Y, Shang H. A Voxel-Wise Meta-Analysis of Gray Matter Abnormalities in Essential Tremor. *Front Neurol.* 2018;9:495. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00495>
18. Higginson CI et al. Cognitive deficits in essential tremor consistent with frontosubcortical dysfunction. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 2008;15:1-6. <https://doi.org/10.1080/13803390701754738>
19. Kim JS et al. Cognitive impairment in essential tremor or without dementia. *J. Clin. Neurol.* 2009;5:81-84. <https://doi.org/10.3988/jcn.2009.5.2.81>
20. Lacritz LH, Dewey R, Giller C, Cullum CM. Cognitive functioning in individuals with "benign" essential tremor. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 2002;8:125-129. <https://doi.org/10.1017/s1355617702001121>
21. Larsson T, Sjogren T. Essential tremor. A clinical and genetic population study. *Acta Psychiatr. Neurol. Scand.* 1960;36(144):1-176.
22. Lombardi WJ, Woolston DJ, Roberts JW, Gross RE. Cognitive deficits in patients with essential tremor. *Neurology.* 2001; 57:785-790. <https://doi.org/10.1212/wnl.57.5.785>
23. Louis ED. Essential tremors. A family of neurodegenerative disorders? *Arch. Neurol.* 2009;66:1202-1208. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.217>
24. Louis ED. Essential tremor as a neuropsychiatric disorder. *J. Neurol. Sci.* 2010;289:144-148. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2009.08.029>
25. Louis ED, Benito-León J, Vega-Quiroga S, Bermejo-Pareja F. Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. Cognitive and motor functional activity in non-demented community-dwelling essential tremor cases. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2010;81:997-1001. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.202838>
26. Louis ED et al. Differences in the prevalence of essential tremor among elderly African Americans, whites, and Hispanics in northern Manhattan, NY. *Arch. Neurol.* 1995;52:1201-1205. <https://doi.org/10.1001/archneur.1995.00540360079019>
27. Louis ED. Linking Essential Tremor to the Cerebellum: Neuropathological Evidence. *Cerebellum.* 2016;15(3):235-42. <https://doi.org/10.1007/s12311-015-0692-6>
28. Pan JJ, Lee M, Honig LS, Vonsattel JP, Faust PL, Louis ED. Alzheimer's-related changes in non-demented essential tremor patients vs. controls: links between tau and tremor? *Parkinsonism Relat Disord.* 2014;20(6):655-8. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.03.003>
29. Sahin HA et al. Frontal functions in young patients with essential tremor: a case comparison study. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2006;18:64-72 (2006). <https://doi.org/10.1176/jnp.18.1.64>
30. Satija P, Ondo WG. Restless legs syndrome: pathophysiology, diagnosis and treatment. *CNS Drugs* 2008;22:497-518 (2008). <https://doi.org/10.2165/00023210-200822060-00004>
31. Sepúlveda Soto MC, Fasano A. Essential tremor: New advances. *Clin Park Relat Disord.* 2019;3:100031. <https://doi.org/10.1016/j.prdoa.2019.100031>
32. Thawani SP, Schupf N, Louis ED. Essential tremor is associated with dementia: prospective population-based study in New York. *Neurology* 2009;73:621-625. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181b389f1>
33. Tröster AI, Woods SP, Fields JA. Neuropsychological deficits in essential tremor: an expression of cerebello-thalamo-cortical pathophysiology? *Eur. J. Neurol.* 2002;9:143-151. <https://doi.org/10.1046/j.1468-1331.2002.00341.x>
34. Tröster AI et al. Neuropsychological and quality of life outcome after thalamic stimulation for essential tremor. *Neurology.* 1999;53:1774-1780 (1999). <https://doi.org/10.1212/wnl.53.8.1774>
35. Vermilion K, Stone A, Duane D. Cognition and affect in idiopathic essential tremor. *Mov. Disord.* 2001;16(1):30.
36. Wong SL, Gilmour H, Ramage-Morin PL. Parkinson's disease: Prevalence, diagnosis and impact. *Health Rep.* 2014;25(11):10-4.

Сведения об авторах

Ермакова Марина Михайловна — аспирант кафедры неврологии и реабилитации ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования, Чебоксары, Россия. E-mail: esenia171@rambler.ru

Залялова Зулейха Абдулзяновна — д.м.н., профессор кафедры неврологии и реабилитации ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, руководитель Республиканского клинико-диагностического центра экстрапирамидной патологии и ботулинотерапии Республики Татарстан, Россия. E-mail: z.zalyalova@gmail.com

Поступила 10.06.2022

Received 10.06.2022

Принята в печать 10.01.2023

Accepted 10.01.2023

Дата публикации 09.10.2023

Date of publication 09.10.2023

Функциональная магнитно-резонансная томография покоя при биполярном аффективном расстройстве. Систематизированный обзор

Маркин К.В.

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

Обзорная статья

Резюме. Сложности диагностики биполярного аффективного расстройства (БАР) обуславливают необходимость поиска его возможных маркеров. Функциональная магнитно-резонансная томография покоя (фМРТп) представляет собой перспективный неинвазивный метод, позволяющий уточнить патофизиологические характеристики психических и неврологических заболеваний *in vivo*. Объем накопленных в мировом научном сообществе данных об изменениях спонтанной активности и функциональной коннективности (ФК) областей головного мозга при БАР требует качественного синтеза для определения спектра нарушений. Проведен систематизированный обзор с целью обобщения изменений, характерных для пациентов с БАР по данным фМРТп. Качественный синтез результатов 9 систематических обзоров и 6 мета-анализов позволил определить изменения спонтанной активности и ФК наиболее характерные для БАР, подтверждая единство функциональных нарушений у пациентов с данным расстройством. При этом маниакальное состояние чаще всего ассоциировано с повышением активности миндалевидного тела и снижением его ФК с лобным отделом, снижением активности поясной коры и повышением её ФК с полосатым телом. Для депрессивной фазы наиболее характерны нарушения ФК внутри сети пассивного режима работы мозга, преимущественно связанные с задней поясной корой. Функциональные изменения при эутимии могут отражать остаточные проявления одной из экзакербационных фаз или могут быть связаны с наличием в анамнезе психотического эпизода. Кроме того, впервые в России проведен сравнительный анализ возможных методов количественного синтеза данных фМРТп.

Ключевые слова: БАР, нейровизуализация, фМРТ, мания, биполярная депрессия, функциональная коннективность.

Информация об авторе

Маркин Кирилл Валерьевич* — e-mail: vmeda.work@ya.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6242-1279>

Как цитировать: Маркин К.В. Функциональная магнитно-резонансная томография покоя при биполярном аффективном расстройстве. Систематизированный зонтичный обзор. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2023; 57:3:15-29. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2023-800>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов

Resting-state functional magnetic resonance imaging in bipolar affective disorder. A systematized review

Kirill V. Markin

S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

Review article

Summary. Bipolar affective disorder (BD) is a complex mental illness that presents diagnostic challenges due to its heterogeneous nature. As a result, identifying potential markers for the disorder is crucial for effective diagnosis and treatment. Resting-state functional magnetic resonance imaging (rs-fMRI) is a promising non-invasive technique that provides a window into the pathophysiological characteristics of psychiatric and neurological diseases *in vivo*. The amount of data accumulated in the scientific community regarding changes in spontaneous activity and functional connectivity of brain regions in BD necessitates a comprehensive synthesis to determine the spectrum of disorders. Accordingly, a systematic review of reviews was conducted to summarize the changes characteristic of patients with BD as measured by fMRI. Qualitative synthesis of results of nine systematic reviews and six meta-analyses has allowed the definition of changes in spontaneous

activity and functional connectivity most characteristic for BD, confirming the unity of functional disturbances of this nosological unit. The findings of the review indicate that the manic state in BD is often associated with increased activity of the amygdala and decreased functional connectivity between the amygdala and frontal regions. Conversely, the depressive phase is characterized by abnormalities of functional connectivity within the default mode network, particularly in relation to the posterior cingulate cortex. Changes in functional connectivity during periods of euthymia may reflect residual manifestations of one of the exacerbation phases or may be associated with a history of a psychotic episode. Furthermore, a comparative analysis of possible methods of quantitative fMRI data synthesis has been conducted for the first time in Russia, which is a valuable contribution to the field.

Keywords: BD, neuroimaging, fMRI, mania, bipolar depression, functional connectivity.

Information about the author

Kirill V. Markin* — e-mail: vmeda.work@ya.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6242-1279>

To cite this article: Markin KV. Resting-state functional magnetic resonance imaging in bipolar affective disorder. A systematized umbrella review. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2023; 57:3:15-29. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2023-800>. (In Russ.)

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

Биполярное аффективное расстройство (БАР), впервые описанное Жан-Пьером Фальре еще в 1854-м году [42], характеризуется наличием чередующихся маниакальных и депрессивных эпизодов [11]. Дебют заболевания, преимущественно, в 20-ти летнем возрасте [28], чаще протекает в виде депрессивного эпизода, что влечет за собой нередкую постановку ошибочного диагноза депрессивного расстройства [57]. Дополнительные диагностические трудности возникают в результате наличия психотической симптоматики (до 75%) в ходе маниакальных эпизодов, в ряде случаев рассматриваемой в призме расстройств шизофренического спектра [4, 11]. Очевидная на первый взгляд полнота клинических особенностей мании и депрессии сглаживается наличием смешанных эпизодов, а также часто сохраняющейся подпороговой симптоматикой в период ремиссии [48]. Закономерно возникает вопрос о патофизиологических особенностях функционирования головного мозга в различных фазах БАР. Кроме того, актуальными остаются трудности диагностики БАР II типа, которое характеризуется наличием гипоманиакальных и депрессивных эпизодов, ведущие к неадекватной терапевтической тактике и ухудшению прогноза заболевания [5]. Актуальность проблемы диагностики подкрепляется эпидемиологическими данными, свидетельствующими о широкой распространенности БАР (около 1-2% населения) [34] и немалом уровне инвалидизации (17-е место среди всех заболеваний) [49] на фоне высокой наследуемости (до 85%) [2].

Функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ) сочетает в себе возможности более подробного изучения патофизиологических аспектов заболевания и потенциального формирования его диагностических маркеров. Имеющиеся преимущества наряду с неинвазивной техникой выполнения могут быть использованы как в совершенствовании патогенетических теорий возникновения и течения аффективных расстройств, так и в целях повышения качества диагностики

БАР. В основе метода фМРТ лежит оценка сигнала, основанного на показателях уровня насыщения крови кислородом — BOLD-сигнала (blood oxygenation level dependence) [32]. Благодаря различным видам анализа его характеристик можно косвенно оценить активность тех или иных областей мозга [54, 58] или степень корреляции BOLD-сигнала в анатомически удаленных областях — функциональную коннективность (ФК) [9, 10, 15, 27, 35, 43, 59]. В зависимости от сформулированной гипотезы исследования, методы фМРТ можно разделить на «основанные на задаче» (для оценки когнитивных, эмоциональных и иных функций мозга) и «в состоянии покоя» (фМРТп) [22]. Использование фМРТп существенно проще в техническом плане, а также открывает возможности для оценки наиболее полной функциональной архитектуры головного мозга, хотя и имеет ряд ограничений [55]. Краткая характеристика наиболее часто используемых методов фМРТп в современных исследованиях приведена в Табл.1.

Широкое применение указанных методов с целью оценки функционирования головного мозга у пациентов с БАР привело к накоплению крупного массива данных, зачастую противоречивых. Более того, имеющиеся исследования качественного и количественного синтеза первичных данных, в свою очередь, также требуют обобщения с целью формирования компендиума перед внедрением информации на клинический этап.

Краткий обзор имеющихся отечественных публикаций по поисковому запросу «биполярное расстройство» (791 статья на 22.01.2023 г.) в научной электронной библиотеке eLibrary отразил лишь одно оригинальное исследование, использовавшее методы фМРТ с задачей для оценки эффективности низких доз кветиапина для коррекции импульсивности у пациентов с БАР [3], а нарративные обзорные статьи методов диагностики демонстрировали относительно краткую характеристику накопленных на сегодня мировых данных по освещаемой проблеме [1, 6]. С учетом отсутствия в российском научном сегменте упо-

Таблица 1. Основные методы оценки спонтанной активности, функциональной и эффективной коннективности в состоянии покоя
Table 1. Main methods for assessing spontaneous activity, functional and effective connectivity at rest

Оригинальное название метода	Перевод	Основной принцип метода
ALFF (Amplitude of Low Frequency Fluctuations) [58]	Амплитуда низкочастотных колебаний	Оценка мощности низкочастотных колебаний BOLD-сигнала в пределах заданной области интереса, на основе которых отражается спонтанная нейронная активность области мозга
ReHo (Regional Homogeneity) [54]	Региональная однородность	Оценка сходства соседних вокселей в отношении временных характеристик BOLD-сигнала в заданной области интереса, с отражением локальной когерентности нейронов в этой области
Seed-based FC (Functional Connectivity) [15]	Функциональная коннективность интересующих областей	Оценка корреляции активности между заданной областью и другими областями мозга для выявления функциональных связей между областями мозга
VMPC (Voxel-Mirrored Homotopic Connectivity) [59]	Функциональная коннективность гомотопических областей мозга	Оценка функциональной связи (на основе схожести BOLD-сигнала) между гомотопическими регионами (т.е. регионами в левом и правом полушариях)
ICA (Independent Component Analysis) [10]	Независимый компонентный анализ	Выявление пространственно независимых паттернов мозговой активности с последующим объединением схожих паттернов в нейросети
ECM (Effective Connectivity Mapping) [43]	Эффективное картирование связности	Оценка коннективности между регионами путем моделирования причинно-следственного влияния одного региона на другой
DC (Dynamic Connectivity) [27]	Динамическая коннективность	Оценка изменений паттернов коннективности (схожести BOLD-сигнала) с течением времени (в рамках сканирования)
Graph theory analysis [9]	Анализ графов	Применяется к нейросетям мозга, построенным на основе функциональной коннективности. Анализ позволяет оценить плотность сети, степень узлов, силу связи, коэффициент кластеризации и глобальную эффективность, что способствует изучению организации и эффективности сетей мозга
MVPA (Multi-Variate Pattern Analysis) [35]	Многомерный анализ паттернов	Оценка структуры активности между всеми вокселями в мозге, а не среднего уровня активности интересующих областей.

минаний о вариантах количественного синтеза нейровизуализационных данных, представляется целесообразным включение их краткой характеристики в данный обзор (Табл.2). Более подробное описание каждого из методов изложено в статье Radua и Mataix-Cols [39].

Одним из возможных методов синтеза накопленных знаний является систематизированный обзор литературы (systematized review), который содержит в себе элементы систематического обзора и позволяет сгруппировать имеющиеся данные по определенной теме, выявить возможные пробелы в имеющихся научных знаниях, а также подготовиться к проведению собственного систематического обзора [21]. Преследуя указанные цели, был сформирован исследовательский вопрос: какие изменения характерны для пациентов с БАР по данным фМРТп? Учитывая колоссальный объем накопленных знаний по данной теме, в качестве наиболее рационального первого русскоязычного варианта синтеза доказательств был выбран метод обзор обзоров [25].

Методы и материалы. Систематизированный обзор проводился на основании международных рекомендаций по написанию зонтичного обзора (обзора обзоров) [7], с использованием программ-

ного обеспечения «Nested Knowledge». Протокол систематизированного обзора не был зарегистрирован и опубликован, но может быть предоставлен по запросу. Поиск публикаций осуществлялся в базах данных PubMed, Scopus, Embase, DOAJ, ClinicalTrials.gov. Ручной поиск с целью выявления дополнительных источников выполнялся среди списков литературы включенных систематических обзоров и мета-анализов. Единый для всех баз данных поисковый запрос был сформулирован следующим образом: («bipolar disorder» OR «bipolar affective disorder» OR «mania» OR «bipolar depression») AND («fMRI» OR «functional magnetic resonance imaging» OR «network» OR «functional connectivity» OR «resting state»). Поиск исследований был проведен 25.01.2023 г. Учитывая планы на проведение собственного мета-анализа по данным оригинальных исследований, фильтры, позволяющие выделить только систематические обзоры и мета-анализы не устанавливались.

Отбор публикаций на всех этапах проводился одним автором. Критериями включения отбираемых исследований были:

- Оценка изменений функциональной активности и коннективности областей мозга у пациентов с БАР в сравнении с контрольной группой на основе данных фМРТп;

Таблица 2. Основные методы мета-анализа нейровизуализационных данных Table 2. Main methods of meta-analysis of neuroimaging data					
Метод	Основы метода	Оценка веса исследований	Контроль неоднородности	Коррекция множественных сравнений	Результат и интерпретация
ALE (Activation Likelihood Estimation) — Оценка вероятности активации [17]	Координатный мета-анализ с использованием модели случайных эффектов	Частично (только по размеру выборки)	Остаточная неоднородность не включается в весовые коэффициенты, но повышение или снижение активности противопоставляется друг другу	Коррекция групповой вероятности ошибки первого рода (FWE) на уровне кластера в рамках пространственного сходства	Карта конвергенции, показывающая области значимой активации конкретных областей в разных исследованиях (чем выше конвергенция, тем вероятнее активность области)
MKDA (Multilevel Kernel Density Analysis) — Многоуровневый анализ плотности ядра [50]	Мета-анализ на основе оценки вокселей с использованием непараметрического подхода к оценке плотности ядер				Пиковая вероятность (значимость) — чем выше, тем вероятнее область вовлечена в патофизиологический процесс
SDM (Signed Differential Mapping) — Картирование на основе областей интересов [38]	Мета-анализ на основе оценки вокселей с использованием параметрического подхода	Полностью (по размеру выборки и точности исследования)	Остаточная неоднородность правильно включена в коэффициенты веса каждого исследования	Коррекция Бенджамина-Хохберга (FDR) на уровне вокселей в рамках пространственного сходства	Карта значимых различий в активации или коннективности областей мозга между сравниваемыми группами позволяет оценить не только наличие изменений, но и их качественный характер (положительные/отрицательные)
Effect Size Signed Differential Mapping (ES-SDM) — Картирование на основе областей интересов с учетом размера эффекта	Аналогичен SDM, но рассчитывает размеры эффектов на основе координат, представленных в исследованиях				Аналогичная карта с указанием размеров эффекта. Положительный размер эффекта указывает на увеличение активации, отрицательный — на её уменьшение
Anisotropic kernels for Effect Size Signed Differential Mapping (AES-SDM) — Картирование на основе областей интересов с учетом размера эффекта с учетом сглаживания	Улучшает ES-SDM путем интеграции анизотропных ядер для пиков активации, которые присваивают различные значения соседним вокселям на основе пространственной корреляции между ними. Это позволяет оптимизировать чувствительность и специфичность для достижения баланса между частотой ошибок первого и второго рода.				Аналогичная карта с учетом информации о различной значимости вокселей в каждом ядре

Продолжение табл. 2

Signed Differential Mapping via permutation of subject images (SDM-PSI) — Картирование на основе областей интересов с применением пермутационных тестов	Позволяет снизить вероятность эффекта множественных сравнений			Коррекция групповой вероятности ошибки первого рода (FWE) на основе пермутационных тестов	Карта значимых различий в активации или коннективности областей мозга между сравниваемыми группами с указанием размеров эффекта
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------	--	--	-------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

- Как минимум 10 респондентов в исследуемой и контрольной группах;
- Исследование проводилось на взрослых респондентах (от 18 лет).
- Критерии невключения:
- Отсутствие резюме и/или полного текста исследования;
- Исследования серого сегмента литературы (препринты, тезисы конференций, статьи в нерецензируемых журналах), а также протоколы исследований;
- Несоответствующий тип (дизайн) исследования (нарративные обзоры, клинические случаи).

В рамках настоящей публикации из отобранных статей на финальном этапе исключались оригинальные исследования. После общей оценки всех исследований, в том числе и оригинальных, для данного систематизированного обзора были выделены включенные систематические обзоры и мета-анализы.

В качестве основных извлекаемых для анализа параметров публикации были: 1) первый автор и год публикации; 2) основной исследовательский вопрос в рамках оценки фМРТп данных; 3) основные результаты. Дополнительно для мета-анализов учитывались: 1) методы оценки функциональных изменений головного мозга в отбираемых для мета-анализа исследованиях; 2) суммарная дифференцированная выборка опытной и контрольной групп; 3) базы данных для поиска отбираемых исследований; 4) метод мета-анализа. В систематических обзорах, посвященных оценке данных иных от функциональных (например, оценке объема серого вещества или трактографических данных, как и любые данные фМРТ с задачей), извлекались результаты исключительно в рамках парадигмы изменений фМРТп. В случае наличия подгрупп пациентов с БАР, таких как, актуальная фаза расстройства (мания, депрессия, эутимия), учета наличия психотической симптоматики в анамнезе в рамках течения БАР или оценки медикаментозного влияния, данные извлекались с учетом этих дифференциальных параметров.

Оценка качества включенных исследований не проводилась. Синтез информации осуществлялся в рамках отдельного сравнения результатов качественного (систематические обзоры) и количественного (мета-анализы) обобщения данных на

основе извлеченных результатов с учетом дифференцированных подгрупп в виде таблиц и текста.

Результаты. По результатам проведенного поиска из первоначально идентифицированных 10521 публикации в актуальный систематизированный обзор обзоров были включены 15 обзорных исследований, из которых 9 представляли собой систематические обзоры, а 6 — мета-анализы. Подробная схема отбора исследований представлена на Рисунке 1.

Отобранные систематические обзоры рассматривали различные аспекты изменений фМРТп у пациентов с БАР (см. табл. 3 и табл. 4). В частности, обобщение исследований, оценивающих изменения, характерные для состояния ремиссии, глобально свидетельствовали о стабильности (отсутствии различий в сравнении с нейротипичными респондентами) основных нейросетей [44]. Хотя и отмечалось наличие некоторых локальных изменений, связанных с изменением ФК между миндалевидным телом и лобными отделами коры, стоит отметить, что наиболее характерны эти изменения были для пациентов в эутимии с наличием в анамнезе аффективного эпизода с психотическими включениями [26, 44, 47]. При этом, систематический обзор, с детальным изучением психотических состояний у пациентов с БАР свидетельствовал о внутрисетевом разобщении между областями сети пассивного режима работы мозга (СППР) и сети выявления значимости (СВЗ) на фоне повышения ФК мезолимбических структур с элементами центральной исполнительной сети (ЦИС), а также повышением активности таламуса и миндалевидного тела [8].

Наиболее вовлеченными в патогенез фаз экзакербации БАР являются: миндалевидное тело, медиальная и вентролатеральная префронтальная кора, орбитофронтальная кора, полосатое тело, поясная кора. Маниакальная фаза БАР может быть ассоциирована с повышением активности миндалевидного тела [26, 44] и снижением его ФК с орбитофронтальной корой [14], медиальной префронтальной корой [26], а также со снижением активности поясной коры [14] и её повышенной ФК с полосатым телом [29], также отмечалось повышение активности теменной коры (по результатам 1 исследования) [23]. Для депрессивной фазы наиболее характерные изменения включали: разобщение между структурами СППР, СВЗ, лобно-затылочных сетей [14], снижение ФК между



Рис. 1. Блок-схема идентификации и отбора источников литературы
Fig. 1. PRISMA flowchart for identifying and selecting literature sources

Таблица 3. Систематические обзоры, оценивающие изменения спонтанной активности и функциональной связности головного мозга у пациентов с БАР

Table 3. Systematic reviews assessing changes in spontaneous activity and functional connectivity in patients with BD

Первый автор, год публикации	Число исследований, включенных в обзор, которые используют метод фМРТп	Вопрос исследования (в рамках оценки фМРТп данных)	Основные результаты (у пациентов с БАР в сравнении с контрольной группой нейротипичных респондентов)
Syan F., 2018 [44]	23	Обобщение данных литературы о ФК в состоянии покоя у пациентов с БАР в период клинической ремиссии (эутимии) по сравнению с психически здоровыми респондентами	Независимый компонентный анализ: стабильность СПРР, ЦИС, СВЗ характеризует фазу ремиссии, а изменения в СПРР в период ремиссии характерны только для пациентов с психозом в анамнезе; Результаты анализа ФК интересующих областей были разнородны и иногда противоположны друг другу. Основными, наиболее часто исследуемыми и изменяющимися областями были: миндалевидно тело (повышенная активность характерна для маниакальной фазы), медиальная и вентролатеральная префронтальная кора и передняя поясная кора
Birur V., 2017 [8]	16	Определение общих патофизиологических паттернов психотических состояний, включая БАР, на основе изменений ФК	Снижение ФК внутри СПРР и с гиппокампом, веретеновидной извилиной и структурами ЦИС, а повышение с первичной зрительной корой. Повышение ФК между ЦИС и мезолимбическими областями. Снижение ФК внутри СВЗ. При этом, часть исследований сообщала об отсутствии изменений в СПРР и ЦИС. При изучении подкорковых областей изменения были зарегистрированы в активности таламуса и миндалевидного тела, но не в гиппокампе.
Laidi C., 2016 [30]	10	Оценка изменений ФК в ответ на психофармакотерапию	Результаты только одного исследования показали изменение активности язычной извилины и предклиний в рамках анализа амплитуды низкочастотных колебаний под влиянием приема антипсихотиков. Остальные девять исследований не выявили корреляции между изменением ФК и принимаемой терапией.
Hafeman D., 2012 [23]	2	Оценка изменений ФК при БАР, и, в частности, эффекта в ответ на психофармакотерапию	Установлены изменения ФК между префронтальной корой и миндалевидным телом, верхней височной извилиной, также отмечено снижение активации медиальной префронтальной коры на фоне повышения теменной, характеризующие пациентов с БАР. Однако, отсутствовали данные, подтверждающие влияние терапии на эти изменения.
Kotzalidis G., 2017 [29]	60	Проверка гипотезы «первичности мании» [18] путем сравнения изменений у пациентов с БАР, учитывая паттерн активности сети самооценки [53]	Повышение ФК в сети самооценки (между дорсальной передней поясной корой и полосатым телом) характеризовало маниакальную фазу, в то время как депрессивной фазе соответствовало преимущественное ослабление данной связи.
Saccaro L., 2023 [40]	3	Анализ ассоциаций иммунологических, воспалительных маркеров с изменениями ФК	Повышенный уровень С-реактивного белка был ассоциирован с повышением ФК между скорлупой и префронтальной корой у пациентов с БАР. При этом у депрессивных пациентов с БАР II наблюдалась отрицательная корреляция между уровнем интерлейкинов 6 и 8 с изменениями ФК пре- и постцентральной извилин с островковой корой (по результатам двух отдельных оригинальных исследований)
Clayes E., 2022 [14]	70	Сравнение изменений фМРТп в маниакальной и депрессивной фазах (в сравнении с нейротипичными респондентами)	Биполярная депрессия характеризуется, преимущественно, изменениями в СПРР и возможной дисфункцией в СВЗ и лобно-затылочных сетях. Для биполярной (гипо)мании характерны снижение ФК между миндалевидным телом и орбитофронтальной корой, а также снижение активности поясной извилины. Стоит учесть, что значительная неоднородность внутри и между исследованиями позволяет свидетельствовать лишь о тенденциях изменений.

Vargas C., 2013 [47]	Обзор и оценка изменений фМРТп у пациентов с БАР	Наибольшие различия у пациентов с БАР презентовали изменения в ФК между медиальной префронтальной корой, передней поясной корой и лимбико-стриатальными структурами. В состоянии эутимии, в том числе, были обнаружены изменения в кортикально-лимбической коннективности, но в зависимости от других переменных, таких, например, как наличие в анамнезе психоза.
8		
Ho N., 2019 [26]	Оценка изменений активности и ФК миндалевидного тела	Состояние эутимии было связано с повышением ФК между миндалевидным телом и медиальной префронтальной корой, а снижение ФК между миндалевидным телом и поясной корой. Для пациентов в экзацербации характернее были противоположные изменения, в частности, снижение ФК между миндалевидным телом и префронтальными областями. Повышенная активность миндалевидного тела была характерна для маниакальной фазы, но не для депрессивной.
12		

Примечания: фМРТп — функциональная Магнитно-резонансная томография в состоянии покоя; ФК — функциональная коннективность; БАР — биполярное аффективное расстройство; СПРР — сеть пассивного режима работы мозга; СВЗ — сеть выявления значимости; ЦИС — центральная исполнительная сеть.

поясной корой и полосатым телом [29]. Примечательным является наличие отрицательной корреляции уровня интерлейкинов с изменениями ФК между островковой корой и сенсомоторными областями [40].

Оценка влияния терапии на изменение функциональных особенностей работы головного мозга была отражена только в двух систематических обзорах [23, 30], при этом, значимые изменения прослеживались только в одном оригинальном исследовании. Они отражали наличие ассоциации приема антипсихотиков и изменения активности язычной извилины и предклиний (структуры СПРР). Но стоит отметить, что большинство исследований свидетельствовали об отсутствии зависимости изменений активности мозга на фоне приема терапии.

Важным замечанием является постулирование высокой степени гетерогенности и обнаружения противоречивых результатов во включенных исследованиях авторами практически всех обзорных систематических обзоров.

Отобранные мета-анализы использовали различные методы количественного синтеза данных, такие как, оценка вероятности активации [41, 52], многоуровневый анализ плотности ядра [20] и различные варианты картирования на основе областей интересов [19, 37, 51]. При оценке вероятности активации всех областей мозга было обнаружено достоверно значимое изменение вентральной части задней поясной извилины (область СПРР), характерное, преимущественно, для депрессивной фазы БАР [41], в то же время, при детальном изучении вероятности активации структур СПРР, была зафиксирована сниженная активность задней поясной извилины и предклиний в рамках депрессивной фазы [52] и противоречивые данные об изменении ФК структур СПРР при сравнении пациентов с БАР и нейротипичных респондентов. Анализ функционирования нейросетей отразил наличие сниженной ФК внутри СПРР, в то время как повышение было за-

регистрировано внутри аффективной сети (АС) и ЦИС у пациентов с БАР [20, 51]. Повышенная коннективность между АС и СПРР, ЦИС была характерна, преимущественно для фаз экзацербации [51].

Примечательным отличием фаз экзацербации от эутимии были повышенная ФК между АС и сенсомоторной сетью и между СПРР и дорсальной сетью внимания, а сниженная ФК наблюдалась внутри СПРР и АС [51], а для мании, в частности, снижении ФК между АС и передней поясной извилиной [20]. В то же время эутимия характеризовалась компенсаторным повышением ФК внутри СПРР при снижении между АС и постцентральной извилиной [20, 51]. При прицельном изучении активности интересующих областей повышение было выявлено в нижней лобной извилине, правой верхней лобной извилине, островковой коре, правом полосатом теле, а снижение характерно для передней поясной коры, височных областей, правого таламуса, предклиний, левой постцентральной извилины [19, 37].

Обсуждение

По результатам фМРТп для пациентов с БАР характерны, преимущественно, изменения активности и ФК миндалевидного тела, полосатого тела, лобных областей мозга, поясной коры, а также соответствующие разобщения и изменения взаимодействия между СПРР, АС, ЦИС, СВЗ. Мозаичность нарушений фМРТ при патологическом аффекте и их релевантность отдельным клиническим фазам течения БАР обуславливают необходимость отражения нейрофизиологических данных с обязательным указанием актуальной клинической картины обследуемых пациентов. В частности, стоит иметь в виду, что приведенные отличия фМРТ в группах испытуемых характеризуют изменение функционирования головного мозга в рамках цельной нозологической единицы — БАР, но традиционно сложившийся в клинической практике синдромальный подход

<p>Таблица 4. Мета-анализы, оценивающие изменения спонтанной активности и функциональной связности головного мозга у пациентов с БАР в состоянии покоя</p> <p>Table 4. Meta-analyses assessing changes in spontaneous activity and functional connectivity in patients with BD at rest</p>					
Первый автор, год публикации	Метод(-ы) Выборка	Базы данных	Вопрос исследования (в рамках оценки фМРТ данных)	Метод мета-анализа; парадигма сравнений	Основные результаты
Gong J., 2020 [19] 10 (10)	ALFF БАР 494 (-Д 210/-Э 73/-М 59); КГ 593	PubMed Embase WoS SinoMed, CNKI WanFang	Оценка изменений низкочастотных колебаний у пациентов с БАР	AES-SDM БАР vs КГ БАР(-Д/-Э/-М) vs КГ	БАР vs КГ: ↑ нижняя лобная извилина билатерально, островковая кора билатерально, правая верхняя лобная извилина, правый височный полюс; ↓ левые задние мозжечковые доли, предклинья билатерально, левая передняя поясная кора, левая верхняя височная извилина.
Qi Z., 2022 [37] 21 (19)	ReHo БАР 708; КГ 1000	PubMed WoS Embase SinoMed CNKI WanFang	Оценка изменений региональной гомогенности у пациентов с БАР	AES-SDM, SDM-PSI БАР vs КГ	↑ в орбитальной части левой нижней лобной извилины, дорсолатеральной правой верхней лобной извилины, правой прямой извилины, правого полосатого тела, левой нижней затылочной извилины; ↓ в левой извилине Гешля, правой нижней височной извилине, правом таламусе, левой постцентральной извилине.
Wang Y., 2020 [51] 39 (30)	ФК БАР 1047 (-Д 405/-Э 493/-М 142); КГ 1081	PubMed WoS Embase	Оценка ФК нейросетей покоя (СПРР, АС) при БАР в экзacerbации и эутимии	AES-SDM БАР-Д,-М vs КГ БАР-Э vs БАР(-Д, -М)	БАР-Д,-М vs КГ: ↑ между структурами АС и СПРР, ЦИС и внутри самой сети; ↑ между структурами СПРР и ЦИС, ДСВ; ↓ внутри СПРР. БАР-Э vs КГ: ↑ между структурами АС и СПРР; ↓ между АС и СМС; ↑ внутри СПРР. БАР-Д,-М vs БАР-Э: ↑ между структурами АС и СМС; ↑ между СПРР и ДСВ; ↓ внутри АС и внутри СПРР.
Schumer M., 2023 [41] 150 (63)	ФК; ICA; VMHC; ALFF; ReHo; DC; ECM БАР 2218 (-Д 1107/-Э 526/-М 52); КГ 3034	PubMed	Оценка спонтанной активности и функциональных изменений в мозге при БАР	ALE БАР vs КГ БАР(-Д/-Э/-М) vs КГ	БАР vs КГ: высокий уровень конвергенции в задней поясной извилине. БАР-Д vs КГ: высокий уровень конвергенции в задней поясной извилине.
Gong J., 2021 [20] 40 (36)	ФК БАР 1526; КГ 1578	PubMed Embase WoS SinoMed CNKI WanFang	Оценка изменений ФК у пациентов с БАР	MKDA БАР vs КГ БАР(-Д/-Э/-М) vs КГ	БАР vs КГ: ↓ внутри СПРР; ↑ внутри АС, ВСВ, ЦИС; ↑ между АС и СПРР, ВСВ, ЦИС, таламусом; между ВСВ и таламусом, СПРР, ЦИС; между ЦИС и ВСВ; ↓ между ЦИС и СПРР. БАР-Э vs КГ: ↓ между АС и постцентральной извилиной БАР-М vs КГ: ↓ между АС и передней поясной извилиной

Продолжение табл. 4

<p>Xue C., 2023 [52] 57 (43)</p>	<p>ФК; ALFF; ReHo БАР 2166; КГ 2586</p>	<p>PubMed Ovid WoS</p>	<p>Спонтанная активность и функциональ- ные изменения в СППР при БАР</p>	<p>ALE БАР vs КГ БАР(-Д/- Э/-М) vs КГ</p>	<p>ФК (БАР vs КГ): ↑ левая поясная извилина, левая задняя поясная извилина, предклинье слева, билатерально медиальная лобная извилина, билатерально верхняя лобная извилина; ↓ левая поясная извилина, предклинье слева, левая нижняя теменная доля, левая прецентральная извилина. ALFF (БАР vs КГ): ↓ левая поясная извилина, предклинье билатерально; ALFF (БАР-Д vs КГ): ↓ предклинье слева, правая поясная извилина</p>
--------------------------------------	----------------------------------------------------------	--------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Примечания: фМРТ — функциональная Магнитно-резонансная томография; БАР — биполярное аффективное расстройство; БАР-Д — депрессивный эпизод биполярного аффективного расстройства; БАР-М — маниакальный эпизод биполярного аффективного расстройства; БАР-Э — фаза эутимии/ремиссии биполярного аффективного расстройства; КГ — контрольная группа нейротипичных респондентов; CNKI — Chinese National Knowledge Infrastructure; WoS — Web of Science; ФК — функциональная связность покоя областей интереса со всем остальным мозгом; ALFF — изменения низкочастотных колебаний; ReHo — региональная гомогенность; ДК — динамическая связность; ICA — анализ независимых компонент; VMHC — анализ связности гомотопических областей; ECM — эффективная связность; AES-SDM — картирование на основе областей интересов с учетом размера эффекта с учетом сглаживания; SDM-PSI — картирование на основе областей интересов с применением пермутационных тестов; МКДА — многоуровневый анализ плотности ядра; ALE — оценка вероятности активации; АС — аффективная нейросеть; СППР — сеть пассивного режима работы мозга; СВЗ — сеть выявления значимости; ЦИС — центральная исполнительная сеть; СМС — сенсомоторная нейросеть; ДСВ/ВСВ — дорсальная/вентральная нейросеть внимания.

определяет необходимость дифференцированного изучения пациентов с выделением гомогенных групп по фазе течения заболевания.

Депрессивная фаза, в основном, характеризуется наличием изменений внутри СППР и в её измененной ФК с другими компонентами. В частности, снижение активности задней поясной извилины сопровождалось снижением ФК внутри самой сети, то есть между её основными областями (задняя поясная кора, предклинье, медиальная префронтальная кора, и медиальные задние теменные области билатерально) [14, 41, 52]. Подтверждая гипотезу «первичности мании» [18], авторы отмечали, что базовое повышенное настроение и самооценка, характерные для преимущественного числа представителей общей популяции, у пациентов с БАР являются более выраженными. А степени их выраженности соответствует повышение активности в структурах мозга, тесно связанных с дофаминэргической передачей [53]. Изменения в СППР часто описываются в работах, посвященных униполярной депрессии, однако, существенным отличием является то, что ФК между структурами СППР при депрессии повышается [24, 56], и способна нормализоваться на фоне приема антидепрессантов [36] или транскраниальной стимуляции [31]. Но недавние исследования на крупных выборках представляют альтернативную точку зрения, отражающую схожие функциональные изменения головного мозга у респондентов с биполярной и униполярной депрессией [16, 46], в связи с чем этот вопрос требует дополнительного рассмотрения. Авторы одного из

включенных мета-анализов свидетельствовали о наличии схожей активации медиальной префронтальной коры, островковой коры и мозжечка, в то время как различия были обнаружены среди активации лимбической системы и затылочных областей [19]. Следовательно, на данный момент не представляется возможным говорить о явных различиях уни- и биполярной депрессий, поэтому одним из направлений будущих исследований может являться прицельное изучение различий изменения ФК, преимущественно в СППР. Кроме того, ни один из включенных обзоров не выделял различия фМРТп между I и II типами БАР, хотя существенное количество оригинальных исследований проводили дифференциацию выборки на этом уровне.

Для маниакальной фазы наиболее характерные изменения включали увеличение активности миндалевидного тела и снижение его ФК с лобными областями, отражающее ослабление когнитивного контроля над возрастающей доминанцией связанных с эмоциями структур [8, 14, 20, 23, 26, 44, 51], что по некоторым данным может отражать усиление так называемой «иллюзии превосходства» [53] за счет повышения дофаминэргической передачи, обуславливающей клинические проявления мании [14, 19, 20, 29, 37, 41]. Два мета-анализа [20, 51] определяют повышенную активность АС, включающей в себя основные структуры лимбической системы [45], а также отражают явное ее преобладание в период маниакальной фазы.

Функционирование головного мозга у пациентов с БАР в состоянии эутимии, предположитель-

но, является приближенным к функционированию здорового мозга, однако, часть остаточных (после фаз экзацербации) нарушений все же может быть характерно для неё [20, 44, 51]. Более того, эти изменения наиболее ярко могут быть выражены у пациентов с наличием аффективного эпизода с психотическими включениями в анамнезе [44]. В то время как общим для всего спектра психотических расстройств является снижение ФК лобно-теменной сети [8] и активности островковой коры [37] в состоянии покоя, однако, есть и ряд отличительных особенностей, позволяющих разграничить изменения характерные для БАР и расстройств шизофренического спектра [26, 37, 44].

Большинство оригинальных исследований проводятся с включением пациентов, принимающих терапию, что дополнительно затрудняет выявление биомаркеров БАР за счёт стёртой симптоматики и возможного влияния препаратов. При этом, только 2 систематических обзора были посвящены оценке влияния фармакотерапии на изменение функционирования головного мозга [23, 30]. Но и их результаты, преимущественно, свидетельствуют об отсутствии каких-либо изменений. Довольно перспективными могут быть исследования с включением первично обратившихся, не принимающих терапию или только начинающих её прием пациентов с оценкой дифференцированного эффекта различных психофармакологических групп препаратов.

Отдельный интерес представляют исследования, посвященные изучению здоровых родственников пробандов с БАР. В ходе отбора статей было обнаружено три мета-анализа, каждый из которых для оценки функциональных изменений включал только фМРТ исследования с выполнением задачи, что не позволяло включить их в обзор. Однако, изучение промежуточных фенотипов является крайне перспективным. Предполагается, что риск возникновения БАР связан с изменениями активности таламо-кортикальных и лимбических областей [13], миндалевидного тела, орбитофронтальной коры и теменной коры, а также гиперактивацией нижней лобной извилины [12]. При этом, анализ исследований, посвященных оценке функциональных изменений головного мозга у родственников пробандов с БАР, которые, предположительно, имеют высокий генетический риск возникновения БАР, не выявил значимых отличий в функциональной активности головного мозга [33]. Включенные в указанные три мета-анализа исследования имели небольшие объемы выборок, а также представляли объединение различных фМРТ-парадигм, что может существенным образом отражаться на общем уровне гетерогенности.

Ограничения. Все этапы систематизированного обзора выполнялись одним исследователем, что послужило выбору методологии (систематический обзор не может быть выполнен одним автором). Часть отобранных обзоров рассматривало в дополнение к функциональным нарушениям структурные изменения серого и белого вещества головного мозга, данные иных методов нейрови-

зуализации, но эти результаты не были включены в качественный синтез. Часть обзоров оценивала изменения фМРТ у пациентов с БАР в сравнении с депрессией, расстройствами шизофренического спектра, но данные дополнительных групп сравнения не учитывались при настоящем исследовании.

Не учитывались возможные ассоциации изменений ФК и спонтанной активности с результатами стандартизированных интервью и самоопросников. Существенное количество оригинальных статей были включены в рассмотрение более чем одного систематического обзора или мета-анализа, однако, этот фактор не учитывался в рамках проводимого синтеза. Помимо указанной авторами обзоров высокой гетерогенности оригинальных исследований, использование разных методов мета-анализа, а также нескольких атласов, содержащих отличный друг от друга структурный состав нейросетей, в частности различная трактовка термина АС (аффективной сети), набор структур СПРР, СВЗ, существенно повышали гетерогенность включенных в данный обзор публикаций и усложняли синтез информации.

Заключение

Проведенный систематизированный обзор позволил определить изменения спонтанной активности и ФК наиболее характерные для БАР, подтверждая единство функциональных нарушений головного мозга у пациентов данной нозологической единицы. При этом, маниакальное состояние чаще всего ассоциировано с повышением активности миндалевидного тела и снижением его ФК с лобным отделом, снижением активности поясной коры и повышением её ФК с полосатым телом. Для депрессивной фазы наиболее характерны нарушения ФК внутри СПРР, преимущественно связанные с задней поясной корой. Функциональные изменения при эутимии могут отражать остаточные проявления одной из экзацербационных фаз или могут быть связаны с наличием в анамнезе психотического эпизода. Будущие оригинальные исследования, посвященные оценке функциональных изменений активности головного мозга в состоянии покоя у пациентов с БАР, должны в обязательном порядке учитывать актуальную фазу, тип, наличие психотических эпизодов в анамнезе, фармакотерапию и этап её приема, длительность заболевания, а также проводить сравнение не только с группами контроля, но и внутри исследуемой группы. Систематизация данных, в том числе с помощью мета-анализа, необходима для комплексного сравнения актуальных фаз БАР (мании, депрессии, эутимии), возможного выявления характерных изменений при БАР II типа, влияния принимаемой психофармакотерапии.

Литература / References

1. Иванов М.В., Тумова М.А. Методы нейровизуализации: место и роль в персонализированной диагностике и терапии эндогенных психических расстройств. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2018;4(101):105-110. Ivanov MV, Tumova MA. Neuroimaging techniques: place and role in personalized diagnosis and therapy of endogenous mental disorders. *Sibirskij Vestnik Psihiatrii i Narkologii*. 2018;4(101):105-110. (In Russ.). [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-4\(101\)-105-110](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-4(101)-105-110).
2. Касьянов Е.Д., Меркулова Т.В., Кибитов А.О., Мазо Г.Э. Генетика расстройств биполярного спектра: фокус на семейные исследования с использованием полноэкзомного секвенирования. *Генетика*. 2020;7(56):762-782. Kas'yanov ED, Merkulova TV, Kibitov AO, Mazo GE. Genetics of bipolar spectrum disorders: focus on family studies using whole exome sequencing. *Genetika*. 2020;7(56):762-782. (In Russ.). <https://doi.org/10.31857/S001667582007005X>.
3. Морозова М.А., Потанин С.С., Бурминский Д.С. и др. Низкие дозы кветиапина (Сероквеля) в качестве корректора импульсивности у пациентов с биполярным аффективным расстройством в ремиссии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;8(122):120-127. Morozova MA, Potanin SS, Burminskij DS et al. Low doses of Quetiapine (Seroquel) as an impulsivity corrector in patients with bipolar affective disorder in remission. *Zhurnal nevrologii i psihatrii im. S.S. Korsakova*. 2022;8(122):120-127. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2022122081120>.
4. Мосолов С.Н., Шафаренко А.А., Ушкалова А.В. и др. Формализованная диагностика биполярного аффективного расстройства у больных с приступообразной шизофренией и шизоаффективным расстройством. *Современная терапия психических расстройств*. 2014;3:2-7. Mosolov SN, Shafarenko AA, Ushkalova AV et al. Formalized diagnosis of bipolar affective disorder in patients with paroxysmal schizophrenia and schizoaffective disorder. *Sovremennaya terapiya psichicheskikh rasstrojstv*. 2014;3:2-7. (In Russ.).
5. Мосолов С.Н., Ушкалова А.В., Костюкова Е.Г. и др. Диагностика биполярного аффективного расстройства II типа среди пациентов с текущим диагнозом рекуррентного депрессивного расстройства. *Современная терапия психических расстройств*. 2014;2:2-12. Mosolov SN, Ushkalova AV, Kostyukova EG et al. Diagnosis of bipolar affective disorder type II among patients with a current diagnosis of recurrent depressive disorder. *Sovremennaya terapiya psichicheskikh rasstrojstv*. 2014;2:2-12. (In Russ.).
6. Петрова Н.Н., Бутома Б.Г., Дорофейкова М.В. Настоящее и будущее биомаркеров в диагностике эндогенных психических расстройств. *Психиатрия, психотерапия и клиническая психология*. 2020;2(11):289-296. Petrova NN, Butoma BG, Dorofejkova MV. Present and future of biomarkers in diagnostics of endogenous neuropsychiatric disorders. *Psihiatriya, psihoterapiya i klinicheskaya psihologiya*. 2020;2(11):289-296. (In Russ.). <https://doi.org/10.34883/PI.2020.11.2.006>.
7. Aromataris E, Fernandez R, Godfrey CM, Holly C, Khalil H, Tungpunkom P. Summarizing systematic reviews: methodological development, conduct and reporting of an umbrella review approach. *Int J Evid Based Health*. 2015;13(3):132-40. <https://doi.org/10.1097/XEB.000000000000055>
8. Birur B, Kraguljac NV, Shelton RC, Lahti AC. Brain structure, function, and neurochemistry in schizophrenia and bipolar disorder — a systematic review of the magnetic resonance neuroimaging literature. *NPJ Schizophr*. 2017;3:15. <https://doi.org/10.1038/s41537-017-0013-9>
9. Bullmore E, Sporns O. The economy of brain network organization. *Nat Rev Neurosci*. 2012;13(5):336-49. <https://doi.org/10.1038/nrn3214>
10. Calhoun VD, Adali T, Pearlson GD, Pekar JJ. A method for making group inferences from functional MRI data using independent component analysis. *Hum Brain Mapp*. 2001;14(3):140-51. <https://doi.org/10.1002/hbm.1048>
11. Carvalho AF, Firth J, Vieta E. Bipolar Disorder. *N Engl J Med*. 2020;383(1):58-66. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1906193>
12. Cattarinussi G, Di Giorgio A, Wolf RC, Balestrieri M, Sambataro F. Neural signatures of the risk for bipolar disorder: A meta-analysis of structural and functional neuroimaging studies. *Bipolar Disord*. 2019;21(3):215-27. <https://doi.org/10.1111/bdi.12720>
13. Cattarinussi G, Bellani M, Maggioni E, Sambataro F, Brambilla P, Delvecchio G. Resting-state functional connectivity and spontaneous brain activity in early-onset bipolar disorder: A review of functional Magnetic Resonance Imaging studies. *J Affect Disord*. 2022;311:463-71. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.05.055>
14. Claeys EHI, Mantingh T, Morrens M, Yalin N, Stokes PRA. Resting-state fMRI in depressive and (hypo)manic mood states in bipolar disorders: A systematic review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2022;113:110465. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2021.110465>
15. Cole DM, Smith SM, Beckmann CF. Advances and pitfalls in the analysis and interpretation of resting-state FMRI data. *Front Syst Neurosci*. 2010;4:8. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2010.00008>
16. DiGangi JA, Tadayyon A, Fitzgerald DA, Rabinak CA, Kennedy A, Klumpp H, et al. Reduced default mode network connectivity following combat trauma. *Neurosci Lett*. 2016;615:37-43. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.01.010>

17. Eickhoff SB, Bzdok D, Laird AR, Kurth F, Fox PT. Activation Likelihood Estimation meta-analysis revisited. *Neuroimage*. 2012;59(3):2349–61. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.09.017>
18. Ghaemi SN, Vohringer PA, Athanasios Koukopoulos' Psychiatry: The Primacy of Mania and the Limits of Antidepressants. *Curr Neuropharmacol*. 2017;15(3):402–8. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.09.017>
19. Gong J, Wang J, Qiu S, Chen P, Luo Z, Wang J, et al. Common and distinct patterns of intrinsic brain activity alterations in major depression and bipolar disorder: voxel-based meta-analysis. *Transl Psychiatry*. 2020;10:353. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-01036-5>
20. Gong J, Wang J, Chen P, Qi Z, Luo Z, Wang J, et al. Large-scale network abnormality in bipolar disorder: A multimodal meta-analysis of resting-state functional and structural magnetic resonance imaging studies. *J Affect Disord*. 2021;292:9–20. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.05.052>
21. Grant MJ, Booth A. A typology of reviews: an analysis of 14 review types and associated methodologies. *Health Inf Libr J*. 2009;26(2):91–108. <https://doi.org/10.1111/j.1471-1842.2009.00848.x>
22. Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL, Menon V. Functional connectivity in the resting brain: A network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci*. 2003;100(1):253–8. <https://doi.org/10.1073/pnas.0135058100>
23. Hafeman DM, Chang KD, Garrett AS, Sanders EM, Phillips ML. Effects of medication on neuroimaging findings in bipolar disorder: an updated review. *Bipolar Disord*. 2012;14(4):375–410. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2012.01023.x>
24. Hamilton JP, Farmer M, Fogelman P, Gotlib IH. Depressive Rumination, the Default-Mode Network, and the Dark Matter of Clinical Neuroscience. *Biol Psychiatry*. 2015;78(4):224–30. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.02.020>
25. Hasanpoor E, Hallajzadeh J, Siraneh Y, Hasan-zadeh E, Haghgoshayie E. Using the Methodology of Systematic Review of Reviews for Evidence-Based Medicine. *Ethiop J Health Sci*. 2019;29(6):775–8. <https://doi.org/10.4314/ejhs.v29i6.15>
26. Ho NF, Li Hui Chong P, Lee DR, Chew QH, Chen G, Sim K. The Amygdala in Schizophrenia and Bipolar Disorder: A Synthesis of Structural MRI, Diffusion Tensor Imaging, and Resting-State Functional Connectivity Findings. *Harv Rev Psychiatry*. 2019;27(3):150–64. <https://doi.org/10.1097/HRP.0000000000000207>
27. Hutchison RM, Womelsdorf T, Allen EA, Bandettini PA, Calhoun VD, Corbetta M, et al. Dynamic functional connectivity: promise, issues, and interpretations. *NeuroImage*. 2013;80:360–78. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.079>
28. Joslyn C, Hawes DJ, Hunt C, Mitchell PB. Is age of onset associated with severity, prognosis, and clinical features in bipolar disorder? A meta-analytic review. *Bipolar Disord*. 2016;18(5):389–403. <https://doi.org/10.1111/bdi.12419>
29. Kotzalidis GD, Rapinesi C, Savoia V, Cuomo I, Simonetti A, Ambrosi E, et al. Neurobiological Evidence for the Primacy of Mania Hypothesis. *Curr Neuropharmacol*. 2017;15(3):339–52. <https://doi.org/10.2174/1570159X14666160708231216>
30. Laidi C, Houenou J. Brain functional effects of psychopharmacological treatments in bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. 2016;26(11):1695–740. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2016.06.006>
31. Liston C, Chen AC, Zebley BD, Drysdale AT, Gordon R, Leuchter B, et al. Default Mode Network Mechanisms of Transcranial Magnetic Stimulation in Depression. *Biol Psychiatry*. 2014;76(7):517–26. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.01.023>
32. Logothetis NK. The Underpinnings of the BOLD Functional Magnetic Resonance Imaging Signal. *J Neurosci*. 2003;23(10):3963–71. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-10-03963.2003>
33. Luna LP, Radua J, Fortea L, Sugranyes G, Fortea A, Fusar-Poli P, et al. A systematic review and meta-analysis of structural and functional brain alterations in individuals with genetic and clinical high-risk for psychosis and bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2022;117:110540. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2022.110540>
34. Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(3):241–51. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.12>
35. Nieto-Castanon A. Brain-wide connectome inferences using functional connectivity MultiVariate Pattern Analyses (fc-MVPA). *PLOS Comput Biol*. 2022;18(11):e1010634. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1010634>
36. Posner J, Hellerstein DJ, Gat I, Mechling A, Klahr K, Wang Z, et al. Antidepressants Normalize the Default Mode Network in Patients With Dysthymia. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(4):373–82. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.455>
37. Qi Z, Wang J, Gong J, Su T, Fu S, Huang L, et al. Common and specific patterns of functional and structural brain alterations in schizophrenia and bipolar disorder: a multimodal voxel-based meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci JPN*. 2022;47(1):E32–47. <https://doi.org/10.1503/jpn.210111>
38. Radua J, Mataix-Cols D, Phillips ML, El-Hage W, Kronhaus DM, Cardoner N, et al. A new meta-analytic method for neuroimaging studies that combines reported peak coordinates and statistical

- parametric maps. Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr.* 2012;27(8):605–11.
<https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2011.04.001>
39. Radua J, Mataix-Cols D. Meta-analytic methods for neuroimaging data explained. *Biol Mood Anxiety Disord.* 2012;2:6.
<https://doi.org/10.1186/2045-5380-2-6>
 40. Saccaro LF, Crokaert J, Perroud N, Piguet C. Structural and functional MRI correlates of inflammation in bipolar disorder: A systematic review. *J Affect Disord.* 2023;325:83–92.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.12.162>
 41. Schumer MC, Chase HW, Rozovsky R, Eickhoff SB, Phillips ML. Prefrontal, parietal, and limbic condition-dependent differences in bipolar disorder: a large-scale meta-analysis of functional neuroimaging studies. *Mol Psychiatry.* 2023.
<https://doi.org/10.1038/s41380-023-01974-8>
 42. Sedler MJ. Falret's discovery: the origin of the concept of bipolar affective illness. Translated by M. J. Sedler and Eric C. Dessain. *Am J Psychiatry.* 1983;140(9):1127–33.
<https://doi.org/10.1176/ajp.140.9.1127>
 43. Stephan KE, Friston KJ. Analyzing effective connectivity with fMRI. *Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci.* 2010;1(3):446–59.
<https://doi.org/10.1002/wcs.58>
 44. Syan SK, Smith M, Frey BN, Remtulla R, Kapczinski F, Hall GBC, et al. Resting-state functional connectivity in individuals with bipolar disorder during clinical remission: a systematic review. *J Psychiatry Neurosci JPN.* 2018;43(5):298–316.
<https://doi.org/10.1503/jpn.170175>
 45. Thomas Yeo BT, Krienen FM, Sepulcre J, Sabuncu MR, Lashkari D, Hollinshead M, et al. The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *J Neurophysiol.* 2011;106(3):1125–65.
<https://doi.org/10.1152/jn.00338.2011>
 46. Tozzi L, Zhang X, Chesnut M, Holt-Gosselin B, Ramirez CA, Williams LM. Reduced functional connectivity of default mode network subsystems in depression: Meta-analytic evidence and relationship with trait rumination. *NeuroImage Clin.* 2021;30:102570.
<https://doi.org/10.1016/j.nicl.2021.102570>
 47. Vargas C, López-Jaramillo C, Vieta E. A systematic literature review of resting state network--functional MRI in bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2013;150(3):727–35.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.05.083>
 48. Vieta E, Berk M, Schulze TG, Carvalho AF, Suppes T, Calabrese JR, et al. Bipolar disorders. *Nat Rev Dis Primer.* 2018;4:18008.
<https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.8>
 49. Vigo D, Thornicroft G, Atun R. Estimating the true global burden of mental illness. *Lancet Psychiatry.* 2016;3(2):171–8.
[https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00505-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00505-2)
 50. Wager TD, Lindquist M, Kaplan L. Meta-analysis of functional neuroimaging data: current and future directions. *Soc Cogn Affect Neurosci.* 2007;2(2):150–8.
<https://doi.org/10.1093/scan/nsm015>
 51. Wang Y, Gao Y, Tang S, Lu L, Zhang L, Bu X, et al. Large-scale network dysfunction in the acute state compared to the remitted state of bipolar disorder: A meta-analysis of resting-state functional connectivity. *EBioMedicine.* 2020;54:102742.
<https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102742>
 52. Xue C, Zhang X, Cao P, Yuan Q, Liang X, Zhang D, et al. Evidence of functional abnormalities in the default mode network in bipolar depression: A coordinate-based activation likelihood estimation meta-analysis. *J Affect Disord.* 2023;326:96–104.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.01.088>
 53. Yamada M, Uddin LQ, Takahashi H, Kimura Y, Takahata K, Kousa R, et al. Superiority illusion arises from resting-state brain networks modulated by dopamine. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110(11):4363–7.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1221681110>
 54. Zang Y, Jiang T, Lu Y, He Y, Tian L. Regional homogeneity approach to fMRI data analysis. *NeuroImage.* 2004;22(1):394–400.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.12.030>
 55. Zhang S, Li X, Lv J, Jiang X, Guo L, Liu T. Characterizing and Differentiating Task-based and Resting State fMRI Signals via Two-stage Sparse Representations. *Brain Imaging Behav.* 2016;10(1):21–32.
<https://doi.org/10.1007/s11682-015-9359-7>
 56. Zhou HX, Chen X, Shen YQ, Li L, Chen NX, Zhu ZC, et al. Rumination and the default mode network: Meta-analysis of brain imaging studies and implications for depression. *NeuroImage.* 2020;206:116287.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.116287>
 57. Zimmerman M, Ruggero CJ, Chelminski I, Young D. Is bipolar disorder overdiagnosed? *J Clin Psychiatry.* 2008;69(6):935–40.
<https://doi.org/10.4088/jcp.v69n0608>
 58. Zou QH, Zhu CZ, Yang Y, Zuo XN, Long XY, Cao QJ, et al. An improved approach to detection of amplitude of low-frequency fluctuation (ALFF) for resting-state fMRI: fractional ALFF. *J Neurosci Methods.* 2008;172(1):137–41.
<https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2008.04.012>
 59. Zuo XN, Kelly C, Di Martino A, Mennes M, Margulies DS, Bangaru S, et al. Growing Together and Growing Apart: Regional and Sex Differences in the Lifespan Developmental Trajectories of Functional Homotopy. *J Neurosci.* 2010;30(45):15034–43.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2612-10.2010>

Сведения об авторе

Маркин Кирилл Валерьевич — слушатель ординатуры кафедры психиатрии, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова; 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева 6. E-mail: vmeda.work@ya.ru

Поступила 25.03.2023

Received 25.03.2023

Принята в печать 15.06.2023

Accepted 15.06.2023

Дата публикации 09.10.2023

Date of publication 09.10.2023

Транзиторные потери сознания как междисциплинарная проблема диагностики

Петрова Н.Н.¹, Семенова Н.В.²

¹Санкт-Петербургский государственный университет, Россия

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

Обзорная статья

Резюме. Обзор посвящен вопросам классификации, диагностики и дифференциальной диагностики транзиторных потерь сознания. Описана патофизиология транзиторных потерь сознания. Сделано заключение, что критерии дифференциальной диагностики транзиторных расстройств сознания нуждаются в дальнейшей разработке и валидации. Проблема пароксизмальных расстройств сознания носит междисциплинарный характер и требует объединения усилий врачей разных специальностей для разработки единого алгоритма клинической, лабораторной и инструментальной диагностики, определения тактики ведения и правильной маршрутизации пациентов.

Ключевые слова: транзиторная потеря сознания; синкопе; диагностика.

Информация об авторах

Петрова Наталия Николаевна* — e-mail: petrova_nn@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4096-6208>;
Семенова Наталия Владимировна — E- <https://orcid.org/0000-0002-2798-8800>

Как цитировать: Петрова Н.Н., Семенова Н.В. Транзиторные потери сознания как междисциплинарная проблема диагностики. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2023; 57:3:30-40. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2023-812>.

Конфликт интересов: Петрова Н.Н. является членом редакционного совета.

Transitional loss of consciousness as an interdisciplinary problem of diagnosis

Nataliya N. Petrova¹, Nataliya V. Semenova²

¹Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

²V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and neurology, Saint Petersburg, Russia

Review article

Summary. The review is devoted to the classification, diagnosis and differential diagnosis of transient loss of consciousness. The pathophysiology of transient loss of consciousness is described. It is concluded that the criteria for the differential diagnosis of transient disorders of consciousness need further development and validation. The problem of paroxysmal disorders of consciousness is interdisciplinary in nature and requires the combined efforts of doctors of different specialties to develop a unified algorithm for clinical, laboratory and instrumental diagnostics, determine management tactics and correct patient routing.

Keywords: transient loss of consciousness; syncope; diagnostics.

Information about the authors

Nataliya N. Petrova* — e-mail: petrova_nn@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4096-6208>
Nataliya V. Semenova — e-mail: nvs@bekhterev.ru <https://orcid.org/0000-0002-2798-8800>

To cite this article: Petrova NN, Semenova NV. Transitional loss of consciousness as an interdisciplinary problem of diagnosis. . *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2023; 57:3:30-40. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2023-812>. (In Russ.)

Conflict of interest: Nataliya N. Petrova is a member of the editorial board.



Пароксизмальные (транзиторные) расстройства сознания являются актуальной проблемой современной клинической медицины. Их медико-социальная значимость определяется нарастающей распространенностью, особенно у лиц молодого и среднего возраста, сложностью диагностики, что обусловлено сочетанием тяжести субъективных переживаний с бедностью клинических проявлений. Преходящая потеря сознания часто встречается в первичной медицинской сети. Практически каждый третий взрослый хотя бы один раз в жизни перенес синкопальное состояние. Количество таких пациентов составляет 3% всех обращений за неотложной помощью [31], что обуславливает необходимость своевременной правильной диагностики с целью выбора корректной патогенетической терапии.

Остается неразрешенной проблема терминологической неточности в определении транзиторных нарушений сознания. Например, “обморок” приблизительно соответствует термину “синкопе”, широко используется, притом, что применим прежде всего в отношении вазовагальных синкопе.

Определение понятия

Транзиторная потеря сознания (ТПС) — спонтанное нарушение сознания с полным восстановлением, не связанное с черепно-мозговой травмой [29], с распространенностью в течение жизни 50% [28].

ТПС определяется как состояние истинной или кажущейся потери сознания, сопровождающейся нарушением восприятия и характеризующейся амнезией периода бессознательного состояния,

нарушением контроля двигательных функций, отсутствием реакций и краткостью. Выделяют две основные группы ТПС — “ТПС вследствие черепно-мозговой травмы” (травматическая ТПС) и “нетравматическая ТПС” (Рис.1) [12].

Несмотря на многообразие феноменологических проявлений пароксизмов, характеризующихся нарушением сознания, в настоящее время нередко выделяют две основные группы пароксизмальных расстройств сознания — эпилептические и неэпилептические. Более 90% проявлений обусловлены эпилептическими припадками, обмороками или психогенными неэпилептическими припадками [33]. В структуре неэпилептических пароксизмальных расстройств сознания ведущее место занимают синкопальные состояния. Синкопальный пароксизм является поэтапным процессом, в котором можно выделить различные степени выраженности синкопального состояния:

1.Пресинкопальное:

I степень — слабость, тошнота, мушки перед глазами;

II степень — более выраженные описанные выше симптомы с элементами нарушения постурального тонуса.

2.Синкопальное:

I степень — кратковременное выключение сознания на несколько секунд без выраженного постприпадочного синдрома;

II степень — более длительная потеря сознания и выраженные постприпадочные проявления.

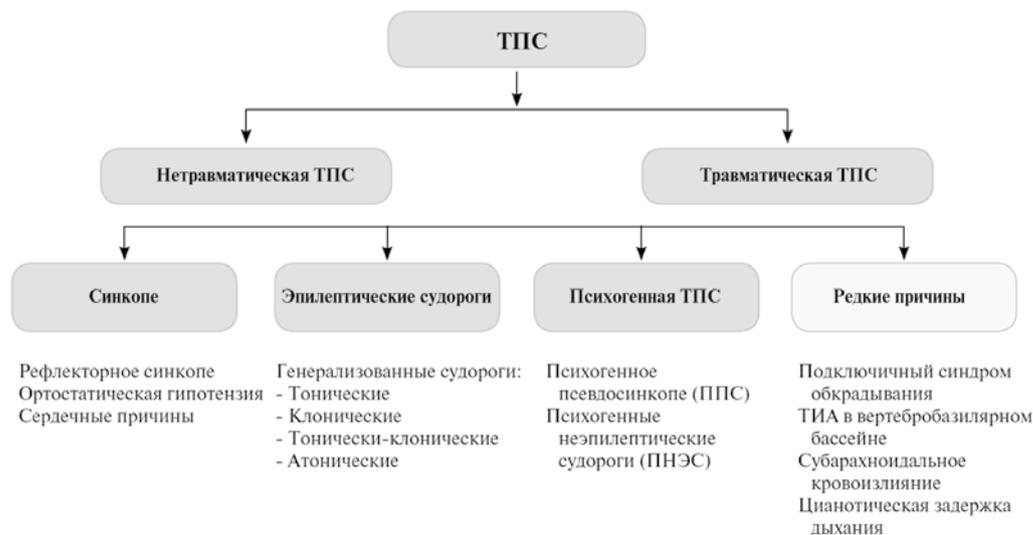


Рис. 1. Классификация транзиторной потери сознания.

Fig.1 Classification of transient loss of consciousness.

Примечание: Классификация нетравматической транзиторной потери сознания включает 4 группы: синкопе, эпилептические судороги, психогенную транзиторную потерю сознания и смешанную группу редких причин.

Они представлены в порядке уменьшения встречаемости. Встречаются комбинированные формы, например, нетравматическая транзиторная потеря сознания приводит к падению с сотрясением мозга, в этом случае транзиторная потеря сознания является смешанной — и травматической, и нетравматической.

Сокращения: ТИА — транзиторная ишемическая атака, ТПС — транзиторная потеря сознания.

Психогенные ТПС включают две формы: психогенные неэпилептические припадки и психогенное псевдосинкопе (ППС). Психогенные неэпилептические припадки известны под многими названиями, например, неэпилептические приступообразные расстройства, функциональные припадки, диссоциативные припадки, псевдоприпадки и истерические припадки. Психогенные неэпилептические припадки часто встречаются у неврологов, на них приходится примерно 12% обращений в клиники общей практики или неврологические клиники по поводу «потери сознания» или возможной эпилепсии, и примерно 30% обращений в клиники эпилепсии из-за приступов, не поддающихся медикаментозному лечению [5, 9, 22].

Патофизиология ТПС

ТПС дифференцируются на основе патофизиологических механизмов развития [12]. В соответствии с этим, синкопе представляет собой ТПС вследствие гипоперфузии головного мозга, при этом временная потеря сознания характеризуется быстрым развитием, короткой продолжительностью и самопроизвольным прекращением — спонтанным полным восстановлением. Временная глобальная гипоперфузия головного мозга вызывает нарушение сознания в случае прекращения мозгового кровотока на 6–8 с или с 20%-ным падением доставки кислорода к мозгу. Диагностическим критерием эпилептического судорожного припадка служит аномальная активность головного мозга, а психогенной ТПС — психологическая конверсия. При психогенной ТПС отсутствует поражение головного мозга, однако приступы соответствуют критериям ТПС. ППС и психогенные неэпилептические припадки отличаются от форм ТПС, которые они напоминают, по патогенезу: при ППС регистрируются нормальные или скорее повышенные, чем пониженные артериальное давление (АД) и частота сердечных сокращений, нет отклонений на ЭЭГ, в отличие от типичных для синкопе замедления или уплощения; в отличие от эпилептических припадков при психогенных неэпилептических припадках на ЭЭГ, снятой во время приступа, отсутствует эпилептиформная активность.

Диагностика и дифференциальная диагностика

Синкопе может быть следствием поражения сердечно-сосудистой системы, органического или функционального поражения центральной нервной системы, эндокринной системы. Наиболее распространенными причинами синкопальных состояний являются нейрогенные (58%) и кардиогенные (28%) факторы. Кардиогенные синкопальные состояния (28%) вызваны органическими заболеваниями сердца (аортальный стеноз, гипертрофическая кардиомиопатия, инфаркт миокарда, миксома и др.). Синкопе может быть вызван снижением сердечного выброса вследствие аритмий сердца, препятствия оттока, ортостатической гипотензии, гиповолемии или снижения венозного

возврата. Метаболическая дисфункция, вызванная гипоксией, анемией, гипогликемией или лекарственными препаратами, обычно может привести к пресинкопе (то есть ощущению неизбежного обморока) или, реже, к потере сознания.

Диагностика характера синкопальных состояний и выявление, например, причин кардиогенного обморока имеет большое прогностическое значение. В целом, синкопальные расстройства сознания имеют благоприятный прогноз, за исключением кардиогенных, при которых уровень смертности составляет более 30% в течение года. Смертность в течение года у пациентов с тяжелой патологией сердца при наличии синкопальных состояний составляет 45%, а без них — только 12% [3].

В клинической практике нередко случаи, когда синкопе является первым и единственным проявлением того или иного заболевания. Актуальность выявления синкопальных расстройств возрастает в старшей возрастной группе. Следует учитывать, что синкопе может наступить и при отсутствии органической патологии.

Диагностика причин преходящих симптомов у больных, страдающих синкопе или пресинкопе, головокружениями или повторяющимися необъяснимыми сердцебиениями, вызывает большие трудности у клиницистов. Диагностический процесс осложняется тем, что симптомы возникают редко и неожиданно, методы диагностики могут значительно варьировать в зависимости от клинических проявлений. Частота ошибочной диагностики причин транзиторных потерь сознания высока и составляет от 20 до 30% [29]. Задержка в диагностике особенно распространена при психогенных неэпилептических припадках со средним интервалом от начальных проявлений до постановки диагноза в несколько лет [33], подвергая пациентов высокому риску ятрогенных травм и даже смерти. Большинство пациентов не будут оцениваться медицинским работником во время или сразу после ТПС, а постфактум диагностический процесс осложняется отсутствием специфичных отличительных клинических признаков [31], межэпизодные показатели обычно нормальны [25], а выявляемые нарушения часто неспецифичны [26].

Следует учесть, что исследования, как правило, проводились в промышленно развитых западных странах, и, возможно, некоторые из выявленных факторов не будут иметь такого же диагностического значения в других регионах мира (например, гендерное распределение синкопе и связь с сексуальным насилием могут различаться между США/Западной Европой и Ираном), что обуславливает необходимость разработки и валидации диагностических инструментов для дифференциальной диагностики этих состояний [23].

Общепринятого решающего правила для дифференциальной диагностики ТПС не существует [24]. Принято считать, что, на основании подробного сбора анамнеза врач может провести дифференциальный диагноз между различными

формами ТПС приблизительно в 60% случаев. При сборе анамнеза у больных с обмороками следует обратить особое внимание на описание самого синкопе и сопутствующих симптомов: не возникают ли ТПС при дефекации и мочеиспускании (ситуационные обмороки), при изменении положения тела (ортостатические или вазовагальные обмороки), при физических нагрузках (кардиогенные обмороки), нет ли в семейном анамнезе указаний на характерные отклонения электрокардиограммы (ЭКГ) (синдром удлинения интервала Q-T), случаи обмороков или внезапной смерти, связанной с аритмиями. Сведения о перенесенных заболеваниях также помогают в диагностике: наличие внезапных приступов сердцебиения (аритмии), органического заболевания сердца (предрасполагающего к аритмии или ишемии миокарда), эпилепсии, транзиторных ишемических атак, инсультов или эпизодов нарушения сознания с диплопией, тошнотой и гемипарезом (неврологические обмороки). Необходимо уделить внимание лекарственным препаратам, которые принимает пациент. Нередко полезную информацию можно получить при расспросе членов семьи или очевидцев синкопе, уточняя продолжительность обморока, состояние больного в период и после потери сознания. Так, например, период заторможенности или неполного восстановления сознания после падения, наличие автоматизированных движений и судорог свидетельствуют скорее об эпилептическом припадке.

Важным этапом в диагностике синкопе является тщательное физикальное обследование. Особое внимание следует обратить на исследование сердечно-сосудистой системы для исключения, например, аортального стеноза, идиопатического гипертрофического субаортального стеноза или эмболии легочной артерии. Снижение систолического давления на 20 мм рт. ст. при переходе из горизонтального положения в вертикальное свидетельствует о наличии ортостатической гипотензии. У женщин детородного возраста целесообразно исключить беременность, особенно в тех случаях, когда встает вопрос о проведении ортостатических проб. Признаки периферической полиневропатии, экстрапирамидные нарушения и неврологическая симптоматика, обусловленная инсультом, помогут клиницисту установить возможные причины синкопе.

Данные анамнеза и результаты физикального обследования позволяют выявить причину синкопе в 49-85% случаев. Лабораторные методы рекомендуется применять по показаниям, определяемым на основании анамнеза или физикального обследования.

Диагностика ППС основывается на данных анамнеза пациента и на нормальных результатах ЭЭГ, показателях частоты сердечных сокращений и артериального давления во время приступа. При ППС отсутствует двигательная активность, поэтому ППС напоминают синкопе и длительную потерю сознания, в то время как при психогенных неэпилептических припадках отмечаются

выраженные движения нижних конечностей, что напоминает эпилептические судорожные приступы. Частота выявления ППС и психогенных неэпилептических припадков, вероятно, зависит от конкретных условий. Частота ППС варьирует от 1% среди пациентов специализированных клиник лечения синкопе до 8% среди пациентов неврологических больниц, однако, возможно, имеет место низкий уровень диагностики.

Систематические обзоры исследовали потенциальный вклад определенных семиологических признаков в дифференциальную диагностику психогенных неэпилептических и эпилептических припадков [6, 13, 15-17, 34, 38], но исследования, лежащие в основе этих обзоров, обычно основывались на наблюдениях, сделанных во время видео-ЭЭГ-записи эпизодов, а не на более доступной, но гораздо менее надежной информации от свидетелей [14, 37]. Обзоры постиктальных биомаркеров сыворотки [2, 4] показывают, что их полезность в значительной степени зависит от своевременности проб и что они недостаточно надежны для диагностических целей у пациентов в учреждениях первичной или неотложной помощи.

Психогенный характер синкопальных состояний выявляют у больных при отсутствии у них признаков заболевания сердца или неврологических нарушений. Почти в 25% повторных «обмороков» при психиатрическом обследовании удается обнаружить психические расстройства, например, панические атаки, для которых характерны внезапное начало, сердцебиение, чувство жара, нехватки воздуха, затем присоединяются боль в грудной клетке, дрожь, чувство страха. В такие моменты больные ощущают потерю сознания, но выключения сознания или падения не происходит. Проба с гипервентиляцией помогает клиницисту правильно поставить диагноз и проводится дополнительно к основному электрокардиографическому исследованию. В положении лёжа снимается исходная ЭКГ в 12-ти отведениях, затем пациент выполняет 30-40 глубоких вдохов и форсированных выдохов с большой частотой без перерыва в течение 20-30 сек.; после этого повторно регистрируется ЭКГ. В физиологических условиях частота сердечных сокращений возрастает во время вдоха и снижается во время выдоха. Проба с глубоким дыханием (гипервентиляцией) позволяет оценить характер вегетативных изменений в период ее проведения. Относительное изменение (индекс выдоха/вдоха), частоты сердечных сокращений у здоровых пациентов в возрасте старше 50 лет составляет ≥ 15 сердечных сокращений в минуту. По существующему консенсусному соглашению ЕОК снижение или отсутствие этого изменения свидетельствует о парасимпатической дисфункции [1].

Дифференциальная диагностика синкопе представлена в Табл.1 и 2 [30].

Неэпилептические припадки, или псевдоприпадки чаще встречаются у женщин в возрасте около 20 лет, разнообразны и более длительны,

Таблица 1. Дифференциальная диагностика синкопе различного происхождения
Table 1. Differential diagnosis of syncope of various origins

Диагностические критерии	Нейрогенные синкопы	Кардиогенные синкопы	Дисциркуляторные синкопы
Пресинкопальные проявления	Головокружение, слабость, дурнота, потливость, нехватка воздуха, мелькание «мушек» перед глазами, бледность, звон в ушах	Могут отсутствовать, возможны ощущения перебоев в работе сердца, боли в области сердца	Могут отсутствовать или возникать кратковременные головокружения, боль в затылке, шее, тошнота, общая слабость
Клинические проявления синкопе	Бледность, редкое глубокое дыхание, слабый нитевидный пульс, резкое падение АД	Бледность или цианоз, частое и поверхностное дыхание, пульс редкий или отсутствует, реже тахикардия, АД снижено или не определяется	Чаще бледность, может быть акроцианоз, дыхание поверхностное, пульс может быть как редким, так и частым, АД может повышаться, оставаться в норме или понижаться
Наличие судорог во время потери сознания	При глубоком обмороке	Могут быть	Редко
Серийность обмороков	Редко	Редко	Очень редко
Скорость возвращения сознания	Быстро и полностью	Быстро и полностью	Быстро и полностью
Клинические проявления постсинкопального периода	Общая слабость, головокружение, головная боль, потливость	Общая слабость, дискомфорт в области сердца, головная боль, ощущение перебоев в работе сердца могут сохраняться	Общая слабость, головная боль, боль в шее, затылке, наличие неврологических расстройств (дизартрия, пареза и т.д.)
Провоцирующие факторы	Страх, испуг, взятие крови, лечение зубов, душное помещение, длительное стояние, голод, переутомление	Физическая нагрузка, прекращение физической нагрузки, эмоциональные факторы, отсутствие провоцирующих факторов	Резкий поворот или разгибание головы
Положение, в котором наступил обморок	Вертикальное	Вертикальное, сидя, лежа	В любом положении, но чаще в вертикальном
Ушибы при падении	Редко	Редко	Редко
Прикусы языка	Нет	Редко	Нет
Недержание мочи	При глубоком обмороке	—	—
Анамнез заболевания	Часто в детстве, в пубертатном периоде	Наблюдение и лечение у кардиолога	Лечение у невролога по поводу шейного остеохондроза, церебрального атеросклероза
Дополнительные методы исследования	Психологическое исследование — аффективные нарушения, вегетативная дистония	Изменения на ЭКГ, при ХМ ЭКГ, при электрофизиологическом исследовании	Изменения доплерографии магистральных артерий, изменения на РЭГ, выявление остеохондроза шейного

Таблица 2. Дифференциальная диагностика синкопе и эпилептических приступов
Table 2. Differential diagnosis of syncope and epileptic seizures

Клинические особенности	Синкопальные состояния	Эпилептические приступы
Отношение к вертикальному положению тела	Есть	Нет
Время дня	Чаще днём	В любое время
Провоцирующий фактор	Эмоции, боль	Ограничение сна, приём алкоголя
Длительность предвестников	Чаще длинная	Короткая
Цвет кожи	Бледный	Цианотичный
Судороги	Редкие	Частые
Мышечный тонус	Низкий	Повышен
Повреждения	Редко	Часто
Недержание мочи	Редко	Часто
Постприступное оглушение	Редко	Часто
Очаговые симптомы	Нет	Иногда
Вегетативная неустойчивость	Всегда	Иногда
Амнезия	Редко	Часто
Изменения на ЭЭГ	Редко	Часто
Эффективность аналептиков и горизонтального положения	Всегда	Нет

чем истинные эпилептические приступы. Они отличаются плохой координацией движений, сложной локализацией, развиваются в присутствии окружающих, редко сопровождаются травматизацией. Во время припадка пациент может сопротивляться осмотру.

В анамнезе у лиц с ППС, как правило, выявляется комбинация следующих признаков:

1. В большинстве случаев длительность ППС такая же короткая, как и синкопе, однако большая продолжительность является важным диагностическим критерием: пациенты могут лежать на полу в обездвиженном состоянии в течение 15-30 мин.

2. Глаза обычно открыты при эпилептических судорожных приступах и синкопе, но закрыты при психогенной ТПС.

3. Частота приступов высока, до нескольких эпизодов в течение недели или в течение одного дня.

4. Как правило, не удается выявить явного триггера, приступу не предшествуют потливость, бледность или тошнота.

5. Наличие черепно-мозговой травмы не исключает психогенные неэпилептические припадки или ППС.

Совокупность указанных признаков должна присутствовать при большинстве приступов. Наличие другого паттерна признаков дает основание предположить истинное синкопе, но не противоречит диагнозу ППС.

Для диагноза психогенной ТПС значимыми являются следующие характеристики приступа:

- Первичные признаки: положение тела как во время сна, с закрытыми глазами, отсутствие реакции на речь или прикосновение.
- Вторичные признаки, несовместимые с потерей сознания, такие как подергивание ресниц, движения глазных яблок, глотание, ненарушенный мышечный тонус, отсутствие нормальных движений при ис-

тинной потере сознания и сопротивление пассивному открыванию глаз.

- АД: нормальное или повышенное во время ТПС.
- ЭЭГ: во время ТПС нормальный паттерн, характерный для расслабленного бодрствования, т.е. обычно альфа-активность.

Дифференциальная диагностика с синкопе заключается в том, что ППС проявляется длительной явной потерей сознания, от минут до нескольких часов; развивается с высокой частотой, до нескольких раз в день. Золотым стандартом верификации ППС является видеорегистрация приступа в домашних условиях или при проведении тилт-теста.

Тилт-тест (исследование на столе с поднятым головным концом — проба «накренонного стола») используется для диагностики вазовагальных обмороков и проведения дифференциальной диагностики других видов обморочных состояний. Проведение пробы занимает около 2 часов. Пациента укладывают на специальный стол в темной комнате и постоянно регистрируют пульс и АД. Затем головной конец стола приподнимают на 80°, регистрируют АД и пульс. У здоровых людей при проведении пробы АД повышается и пульс учащается. У пациентов с ортостатической гипотензией происходит резкое снижение АД и учащение пульса, а у больных с вазовагальными обмороками через несколько минут полной адаптации к новому положению тела внезапно происходит резкое урежение пульса и (или) снижение АД и развитие обморока.

При возвращении пациента в горизонтальное положение сознание восстанавливается очень быстро. Без проведения пробы «накренонного стола» стрессовая ситуация при возникновении обморока, наличие ярко выраженного предсинкопального состояния, быстрое восстановление сознания в горизонтальном положении и отсутствие признаков поражения сердечно-сосудистой системы

и болезней нервной системы позволяют заподозрить у больного вазовагальные обмороки. В случае наличия ППС при проведении тилт-теста регистрируются нормальные АД, ЧСС и ЭЭГ.

Психогенные неэпилептические припадки следует дифференцировать от эпилепсии, верифицированной с помощью ЭЭГ (острые высокоамплитудные волны, спайки, комплексы спайк-волна, острая волна-медленная волна). Пациенты с психогенными неэпилептическими припадками не обнаруживают эпилептиформной активности на ЭЭГ и имеют различные клинические проявления, в том числе постепенное начало, сопротивление открыванию век, сохранение реакции на внешние раздражители.

Регистрация приступа во время видео-ЭЭГ-мониторирования является золотым стандартом диагностики психогенных неэпилептических припадков.

Исследование биоэлектрической активности головного мозга при преходящих потерях сознания проводится с целью выявления патологической электрической активности, уточнения типа приступа. Проведение ЭЭГ в межприступном периоде не во всех случаях может достоверно подтвердить или исключить эпилептический характер приступов. Известно, что поражение структур лимбико-диэнцефального комплекса, в отличие от других форм очаговой церебральной патологии, вызывает значительно меньший процент локальных изменений в коре и сопровождается преимущественно нарушением общей картины пространственно-временной организации биопотенциалов мозга. Состояние различных ритмических составляющих в ЭЭГ и определение их индивидуальной выраженности позволяет оценить спектральный анализ.

Проведение когерентного анализа уточняет взаимосвязь электрических процессов мозга при оценке степени синхронности частотных диапазонов ЭЭГ между различными отделами коры головного мозга. Проведение спектрально-когерентного анализа является адекватным при уточнении вклада регуляторных структур, определяющих особенности функционирования мозга как целостной системы. Результаты исследования спонтанной биоэлектрической активности головного мозга у 136 пациентов с преходящими потерями сознания установили нейрофизиологические характеристики для пациентов с эпилепсией в виде повышения мощности тета-, альфа-, бета-активности по сравнению со здоровыми лицами. Нарастание межполушарной асимметрии достигалось за счет увеличения мощности тета- и альфа-активности в правом полушарии головного мозга с преобладанием тета-ритма в срединно-височных и альфа-ритма — в височных отведениях правого полушария. У пациентов с нейрогенными обмороками наблюдалось усиление мощности бета-диапазона во фронтально-височно-затылочных отведениях без усиления функциональной межполушарной асимметрии. В отличие от пациентов с эпилепсией, при нейрогенных обмороках наблюдались

менее выраженные изменения мощности основных ритмов ЭЭГ и большая сглаженность межполушарной асимметрии с доминированием ритмов в височных, центральных, теменных отведениях левого полушария. Изменения пространственно-временной организации биопотенциалов мозга у пациентов с преходящими потерями сознания по сравнению со здоровыми лицами проявлялись в виде снижения когерентности в теменных и затылочных областях [23].

Метаанализ 2022 года обобщил исследования уровня лактата у взрослых через 3 часа после транзиторной потери сознания, в том числе после синкопе, в сравнении с генерализованными тонико-клоническими судорогами (ГТКС). Уровень лактата в сыворотке крови у пациентов после ГТКС был значительно выше, чем у пациентов с транзиторной потерей сознания по любой другой причине, например, в сравнении с синкопе (4,29 ммоль/л, 95% ДИ 2,48, 6,10, $P = 0,001$), при том что уровень лактата в сыворотке крови между другими формами транзиторной потери сознания не отличается. Таким образом, концентрация лактата в сыворотке крови 2,4 ммоль/л позволяет дифференцировать ГТКС от других форм транзиторной потери сознания. Подчеркивается, что уровень лактата не следует использовать в качестве абсолютного диагностического инструмента, а следует интерпретировать в клиническом контексте [20].

Психогенные неэпилептические припадки связаны с определенными факторами риска. К ним относятся сексуальное насилие, психологическое насилие и другие травмирующие переживания. Жестокое обращение в детстве рассматривается как фактор риска последующего развития психогенных неэпилептических припадков в отличие от эпилепсии [18].

Анализ дифференциально-диагностических клинических признаков между психогенными неэпилептическими и эпилептическими припадками выявил, что история сексуального насилия имела самую высокую объединенную специфичность (89%), а наиболее чувствительным признаком был женский пол (72%). В отдельных исследованиях сообщили о высоких уровнях точности для закрывания глаз во время припадка (чувствительность 64-73,7% и специфичность 76,9-100%) и посттравматического стрессового расстройства (чувствительность и специфичность не указаны). Подчеркивается, что специфические клинико-демографические признаки, даже несмотря на умеренно высокую специфичность, оказывают минимальное влияние на принятие диагностического решения [8].

Обнаружена значительно более высокая распространенность депрессии и тревоги у пациентов с психогенными неэпилептическими припадками, чем в контрольной группе. Возможно, что депрессия, тревога или другое психическое расстройство является сопутствующим фактором, который может быть причиной связи между психогенными неэпилептическими припадками и психологическим насилием/травмой. Однако психогенные не-

эпилептические припадки можно рассматривать как «психопатологические проявления» конкретных психических расстройств; превращение психического расстройства в физические симптомы, поэтому трудно разделить психические расстройства и психогенные неэпилептические припадки, поскольку они могут быть неразрывно связаны [39].

Посттравматическое стрессовое расстройство является одним из наиболее часто ассоциированных с психогенными неэпилептическими припадками диагнозов [21, 35]. Среди пациентов с психогенными неэпилептическими припадками часто встречается расстройство личности, причем отмечено, что диагноз пограничного расстройства личности служит предиктором психогенных неэпилептических припадков [10, 19].

Делаются попытки применять в дифференциальной диагностике семантику эпилептических и психогенных неэпилептических припадков, выделяя фундаментальные лингвистические элементы, с помощью доступной диагностической модели для лингвистической оценки неспециалистами на основании таблицы оценок [27].

Систематический обзор клинических характеристик межприступного периода для выявления дифференциально-диагностических критериев ТПС [7] выявил 16 статей, в двух из которых сравнивали обмороки, эпилептические и психогенные неэпилептические припадки, а в остальных — эпилептические и психогенные неэпилептические припадки, с высоким риском систематической ошибки. Индивидуальный критерий, позволявший дифференцировать диагнозы с высокой чувствительностью и специфичностью, отсутствовал. Был сделан вывод об отсутствии надежных диагностических критериев, которые помогли бы клиницистам, обследующим пациентов в учреждениях первичной или неотложной медицинской помощи, различать распространенные причины транзиторной потери сознания, обмороки, эпилептические и психогенные неэпилептические припадки.

Таким образом, психогенные неэпилептические припадки определяются по их семиологическому сходству с эпилептическими припадками, но они не связаны с наличием специфических эпилептических разрядов на ЭЭГ. В настоящее время дифференциальная диагностика между психогенными неэпилептическими припадками и эпилептическими припадками остается очень сложной, и диагностика психогенных неэпилептических припадков часто проводится с задержкой, в среднем, по оценкам, на 3 года. Целевая группа Международной лиги по борьбе с эпилепсией (ILAE) классифицирует как «возможные» психогенные неэпилептические припадки случаи, в которых диагноз основан на клиническом анамнезе, связанном с нормальной межприступной ЭЭГ, и «вероятные» психогенные неэпилептические припадки при наличии клинического анамнеза, просмотра клиницистом видеозаписи или личных событий, а также нормальных межприступных

ЭЭГ. Психогенные неэпилептические припадки определяются как «клинически установленные» при наличии истории болезни, показаний врача и амбулаторной записи ЭЭГ обычного события (событий) без видеозаписи. Психогенные неэпилептические припадки «документируются», когда событие фиксируется с помощью видео-ЭЭГ [36].

Исследования, как правило, сосредоточены на пациентах в учреждениях вторичной/третичной помощи, которые могут отличаться от пациентов при первичной (начальной) диагностической оценке. Высказано мнение, что пациенты с синкопе могут получать лечение в первичной медицинской сети и обычно не требуют углубленного исследования специалистами в области кардиологии или внутренних болезней, и должны направляться к врачу, имеющему опыт диагностики и лечения таких расстройств (обычно неврологу) [11, 29].

Заключение

Критерии дифференциальной диагностики транзиторных расстройств сознания нуждаются в дальнейшей разработке и валидации [29].

Психогенные неэпилептические припадки напоминают эпилептические припадки, но при них отсутствуют нейрофизиологические изменения, характерные для эпилептических припадков, поэтому лечение психогенных неэпилептических припадков значительно отличается от эпилептических, при этом основным методом является когнитивно-поведенческая терапия, а не противосудорожные препараты [32, 40]. Ошибочная и несвоевременная диагностика психогенных неэпилептических припадков может привести к неправильному лечению, ятрогении в результате эскалации доз противосудорожных препаратов и полипрагмазии. Важным аспектом терапии психогенных псевдосинкопе при этом является психообразование, правильное информирование пациента о диагнозе с акцентуацией внимания на непреднамеренности пароксизмов по аналогии, например, с эпилептическими судорожными припадками. Принятие пациентом диагноза важно для результативности лечения.

Проблема пароксизмальных расстройств сознания носит междисциплинарный характер и требует объединения усилий врачей разных специальностей для разработки единого алгоритма клинической, лабораторной и инструментальной диагностики, анализа наследственных, неврологических, сердечно-сосудистых, метаболических и других факторов, которые лежат в основе дифференциальной диагностики этих расстройств и определения тактики ведения и правильной маршрутизации пациентов.

Литература / References

1. Гогниева Д.Г., Щекочихин Д.Ю., Гаврилова Е.В., Сыркина Е.А., Богданова Р.С., Сыркин А.Л., Копылов Ф.Ю. Проблема приверженности к лечению в общей медицинской практике. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2019;12(6):510-515. Gognieva DG, Shchekochikhin DYu, Gavrilova EV, Syrkina EA, Bogdanova RS, Syrkin AL, Kopylov PhYu. The problem of adherence to treatment in general medical practice. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya hirurgiya*. 2019;12(6):510-515. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/kardio201912061510>
2. Гороховская Г.Н., Николин О.П., Юн В.Л., Соколов Е.С. Обмороки — междисциплинарная проблема. *Архивъ внутренней медицины*. 2013;(6):25-30. Gorokhovskaya GN, Nikolin OP, Yun VL, Sokolov ES. Fainting is an interdisciplinary problem. *Arhivъ vnutrennej mediciny*. 2013;(6):25-30. (In Russ.). <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2013-0-6-25-30>
3. Жиенбаева Б.С., Мажирова Т.Б. Пароксизмальные состояния у взрослых. *Вестник КазНМУ*. 2021;3:269-272. Zhienbaeva BS, Mazhirova TB. Paroxysmal conditions in adults. *Vestnik KazNMU*. 2021;3:269-272. <https://doi.org/10.53065/kaznmu.2021.91.15.051>
4. Лихачев С.А., Рыбакова В.Д. Биоэлектрическая активность мозга у пациентов с эпилепсией и нейрогенными обмороками. *Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа*. 2013;1(17):110-124. Likhachev SA, Rybakova VD. Bioelectric activity of the brain in patients with epilepsy and neurogenic syncope. *Nevrologiya i nejrohirurgiya. Vostochnaya Evropa*. 2013;1(17):110-124. (In Russ.).
5. Angus-Leppan H. Diagnosing epilepsy in neurology clinics: a prospective study. *Seizure*. 2008;17:431-6. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2007.12.010>
6. Avbersek A, Sisodiya S. Does the primary literature provide support for clinical signs used to distinguish psychogenic nonepileptic seizures from epileptic seizures? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81(7):719-25. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.197996>
7. Baron-Esquivias G, Martínez-Alday J, Martín A, et al. Epidemiological characteristics and diagnostic approach in patients admitted to the emergency room for transient loss of consciousness: Group for Syncope Study in the Emergency Room (GESINUR) study. *EP Eur*. 2010;12(6):869-76. <https://doi.org/10.1093/europace/euq018>
8. Beghi M, Cornaggia I, Diotti S, Erba G, Harder G, Magauidda A, Laganà A, Vitale C, Cornaggia CM. The semantics of epileptic and psychogenic nonepileptic seizures and their differential diagnosis. *Epilepsy Behav*. 2020;111:107250. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107250>
9. Benbadis SR, O'Neill E, Tatum WO, Heriaud L. Outcome of prolonged video-EEG monitoring at a typical referral epilepsy center. *Epilepsia*. 2004;45:1150-1153. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.14504.x>
10. Binzer M, Stone J, Sharpe M. Recent onset pseudoseizures — clues to aetiology. *Seizure*. 2004;13:146-55. [https://doi.org/10.1016/S1059-1311\(03\)00184-5](https://doi.org/10.1016/S1059-1311(03)00184-5)
11. Bright TJ, Wong A, Dhurjati R, et al. Effect of clinical decision-support systems: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2012;157(1):29. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-157-1-201207030-00450>
12. Brignole M., Moya A., de Lange F.J., Deharo J., Elliott P.M., Fanciulli A., Fedorowski A., Furlan R., Kenny R.A., Martin A., Probst V., Reed M.J., Rice C.P., Sutton R., Ungar A., van Dijk J.G. Рекомендации EOK по диагностике и лечению синкопальных состояний 2018. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(7):130-194.
13. Brignole M, Moya A, de Lange FJ, Deharo J, Elliott PM, Fanciulli A, Fedorowski A, Furlan R, Kenny RA, Martin A, Probst V, Reed MJ, Rice CP, Sutton R, Ungar A, van Dijk JG. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal*. 2019;(7):130-194. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-7-130-194>
14. Brigo F, Ausserer H, Nardone R, Tezzon F, Manganotti P, Bongiovanni LG. Clinical utility of ictal eyes closure in the differential diagnosis between epileptic seizures and psychogenic events. *Epilepsy Res*. 2013;104(1-2):1-10. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2012.12.004>
15. Brigo F, Igwe SC, Erro R, et al. Postictal serum creatine kinase for the differential diagnosis of epileptic seizures and psychogenic nonepileptic seizures: a systematic review. *J Neurol*. 2015;262(2):251-7. <https://doi.org/10.1007/s00415-014-7369-9>
16. Brigo F, Nardone R, Ausserer H, et al. The diagnostic value of urinary incontinence in the differential diagnosis of seizures. *Seizure*. 2013;22(2):85-90. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2012.10.011>
17. Brigo F, Nardone R, Bongiovanni LG. Value of tongue biting in the differential diagnosis between epileptic seizures and syncope. *Seizure*. 2012;21(8):568-572. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2012.06.005>
18. Brigo F, Storti M, Lochner P, et al. Tongue biting in epileptic seizures and psychogenic events: an evidence-based perspective. *Epilepsy Behav*. 2012;25(2):251-5. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2012.06.020>

19. Cornaggia CM, Beghi M, Beghi E. Why talking about psychiatric comorbidity in PNES? *Epilepsy Behav.* 2017;75:276. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.07.010>
20. Direk N, Kulaksizoglu IB, Alpay K, Gurses C. Using personality disorders to distinguish between patients with psychogenic nonepileptic seizures and those with epileptic seizures. *Epilepsy Behav.* 2012;23:138–141. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2011.11.013>.
21. Gilmour GS, MacIsaac R, Subotic A, Wiebe S, Josephson CB. Diagnostic accuracy of clinical signs and symptoms for psychogenic nonepileptic attacks versus epileptic seizures: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Behav.* 2021;121(Pt A):108030. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.108030>.
22. Izadyar S, Shah V, James B. Comparison of postictal semiology and behavior in psychogenic nonepileptic and epileptic seizures. *Epilepsy Behav.* 2018;88:123–129.
23. Jayne M, Jennifer P, Marson AG. Psychological and behavioural treatments for adults with non-epileptic attack disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2014. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006370.pub2>.
24. Jones LL, Rickards H. History of abuse and psychogenic nonepileptic seizures: A systematic review. *Seizure.* 2021;92:200–204. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2021.09.009>.
25. Josephson CB, Sandy S, Jette N, Sajobi TT, Marshall D, Wiebe S. A systematic review of clinical decision rules for epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2016;57:69–76. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.01.019>.
26. Kapoor WN, Karpf M, Wieand S, Peterson JR, Levey GS. A prospective evaluation and follow-up of patients with syncope. *N Engl J Med.* 1983;309(4):197–204. <https://doi.org/10.1056/NEJM198307283090401>
27. Kunze A, Reuber M. The first seizure as an indicator of epilepsy. *Curr Opin Neurol.* 2018;31(2):156–161. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000529>.
28. LaFrance WC Jr, Baker GA, Duncan R, Goldstein LH, Reuber M. Minimum requirements for the diagnosis of psychogenic nonepileptic seizures: a staged approach: a report from the International League Against Epilepsy Nonepileptic Seizures Task Force. *Epilepsia.* 2013;54(11):2005–18. <https://doi.org/10.1111/epi.12356>. PMID:
29. NICE. CG109: transient Loss of Consciousness ('blackouts') in over 16s. National Institute for Health and Clinical Excellence [nice.org.uk]. nice.org; 2010 [updated 1 September 2014]. Available: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg109/>.
30. O'Callaghan P. Transient loss of consciousness. *Medicine (Baltimore)* 2012;40(8):427–30. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2012.05.010>.
31. Patel J, Tran QK, Martinez S, Wright H, Pourmand A. Utility of serum lactate on differential diagnosis of seizure-like activity: A systematic review and meta-analysis. *Seizure.* 2022;102:134–142. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2022.10.007>.
32. Petkar S, Cooper P, Fitzpatrick AP. How to avoid a misdiagnosis in patients presenting with transient loss of consciousness. *Postgrad Med J.* 2006;82(972):630–41. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2006.046565>
33. Reuber M, Baker GA, Gill R, Smith DF, Chadwick DW. Failure to recognize psychogenic nonepileptic seizures may cause death. *Neurology.* 2004;62(5):834–835. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000113755.11398.90>.
34. Reuber M, Chen M, Jamnadas-Khoda J, et al. Value of patient-reported symptoms in the diagnosis of transient loss of consciousness. *Neurology.* 2016;87(6):625–633. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002948>.
35. Rugg-Gunn FJ, Harrison NA, Duncan JS. Evaluation of the accuracy of seizure descriptions by the relatives of patients with epilepsy. *Epilepsy Res.* 2001;43(3):193–199. <https://doi.org/10.1016/S0920-1211%2800%2900209-6>.
36. Salinsky M, Evrard C, Storzbach D, Pugh MJ. Psychiatric comorbidity in veterans with psychogenic seizures. *Epilepsy Behav.* 2012;25:345–349. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2012.07.013>.
37. Stiell IG, Bennett C. Implementation of clinical decision rules in the emergency department. *Acad Emerg Med.* 2007;14(11):955–9. <https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.2007.tb02372.x>.
38. Sundararajan T, Tesar GE, Jimenez XF. Biomarkers in the diagnosis and study of psychogenic nonepileptic seizures: a systematic review. *Seizure.* 2016;35:11–22. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2015.12.011>.
39. Syed TU, LaFrance WC, Kahriman ES, et al. Can semiology predict psychogenic nonepileptic seizures? A prospective study. *Ann Neurol.* 2011;69(6):997–1004. <https://doi.org/10.1002/ana.22345>.
40. Wardrope A, Newberry E, Reuber M. Diagnostic criteria to aid the differential diagnosis of patients presenting with transient loss of consciousness: A systematic review. *Seizure.* 2018;61:139–148. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.08.012>.
41. Zaidi A, Clough P, Cooper P, Scheepers B, Fitzpatrick AP. Misdiagnosis of epilepsy: many seizure-like attacks have a cardiovascular cause. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(1):181–184.

Сведения об авторах

Петрова Наталия Николаевна — д.м.н. профессор, заведующая кафедрой психиатрии и наркологии Санкт-Петербургского государственного университета. E-mail: petrova_nn@mail.ru

Семенова Наталия Владимировна — д.м.н., заместитель директора по научно-организационной и методической работе ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России E-mail: org@bekhterev.ru

Поступила 26.04.2023

Received 26.04.2023

Принята в печать 24.08.2023

Accepted 24.08.2023

Дата публикации 09.10.2023

Date of publication 09.10.2023

Из публикаций трудных лет советской психиатрии (цитаты и комментарии)

Александровский Ю.А.
Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии
имени В.П. Сербского, Москва, Россия.

Оригинальная статья

Резюме. В статье представлены выдержки из документов прошлого отечественной психиатрии. Их анализ позволяет с помощью первоисточников оценить сложный период середины прошлого столетия в развитии биологической науки, научной и практической психиатрии в нашей стране. Переплетение идеологических, лженаучных, личностно-карьерных интересов в тот период, как и во многих областях науки, отодвигали проблемы творческих научных разработок и создавали для многих профессионалов атмосферу недоверия, подозрительности, дискредитации ведущих специалистов.

Ключевые слова: исторические аспекты, организационная политика, теории планирования, нейрофизиология, психофизиология

Информация об авторе

Александровский Юрий Анатольевич — e-mail: Alexandrovsky_u@mail.ru <https://orcid.org/0000-0002-4362-2921>

Как цитировать:

Александровский Ю.А. Из публикаций трудных лет советской психиатрии (цитаты и комментарии). *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2023; 57:3:41-47. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2023-799>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

From Publications of the Difficult Years of Soviet Psychiatry (quotes and comments)

Aleksandrovsky Yuri A.
V.P. Serbsky National Medical Research Centre on Psychiatry and Addictions, Moscow, Russia

Research article

Summary. The article presents excerpts from the documents of the past of domestic psychiatry. Their analysis allows, with the help of primary sources, to assess the difficult period of the middle of the last century in the development of biological science, scientific and practical psychiatry in our country. The intertwining of ideological, pseudoscientific, personal and career interests at that time, as in many areas of science, pushed aside the problems of creative scientific developments and created for many professionals an atmosphere of distrust, suspicion, and discredit of leading specialists.

Keywords: Historical Aspects, Organizational Policy, Planning Theories, Neurophysiology, Psychophysiology

Information about the author

Yuri A. Aleksandrovsky — e-mail: Alexandrovsky_u@mail.ru <https://orcid.org/0000-0002-4362-2921>

To cite this article: Aleksandrovsky Yu. A. From publications of the difficult years of soviet psychiatry (quotes and comments). *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2023; 57:3:41-47. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2023-799>. (In Russ.)

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

В октябре 1951 года состоялось объединенное заседание Президиума АМН СССР и Пленума Всесоюзного общества невропатологов и психиатров [1]. Ему предшествовала сессия Всесоюзной академии сельскохозяйственных наук, организованная академиком Т.Д. Лысенко и его сторонниками¹.

На ней было принято постановление, имевшее негативные последствия для развития биологической науки в стране. Это произошло в результате упрощенного понимания группой «народных академии сельскохозяйственных наук, поддержанной государством», поддержанных государственной властью, научных основ биологического развития. При этом отмечалось, «что совместная работа широких масс передовиков-колхозников и мичуринцев-биологов по разрешению задач, поставленных нашей партией и правительством перед работниками сельского хозяйства, является лучшим свидетельством победы марксистско-ленинской теории в биологии над идеализмом Вейсмана—Моргана—Менделя»².

Прекратились фундаментальные исследования в области генетики, с партийно-идеологических позиций начали пересматриваться теоретические и научно-практические вопросы биологии и медицины, многие ученые подверглись репрессиям.

Годом ранее прошла совместная сессия Академии наук СССР и Академии медицинских наук СССР, посвященная проблемам физиологического учения И.П. Павлова. Она была организована в целях борьбы с западными влияниями на советскую науку и доказательства «всемирного приоритета» отечественной биологии и медицины. По сути, эта сессия была продолжением реализации государственной политики в области биологической науки, начатой на сессии Всесоюзной академии сельскохозяйственных наук.

В ходе сессии группа физиологов (К.М. Быков, А.Г. Иванов-Смоленский, Э. Ш. Айрапетьянц, И.П. Разенков и Э.А. Асратян) обрушилась с критикой на ученых (Л.А. Орбели, А.Д. Сперанский, И.С. Бериташвили, П.К. Анохин, Л.С. Штерн), которые «отклонились от учения И.П. Павлова».

Ниже приводятся выдержки из постановления сессии по основному докладу К.М. Быкова и А.Г. Иванова-Смоленского «Пути развития идей И.П. Павлова в области патофизиологии высшей нервной деятельности».

«Развитие идей И.П. Павлова и внедрение его учения в медицину и биологию встретило ожесточенное сопротивление со стороны проповедников различных метафизических, лженаучных

концепций—Л.С. Штерн³ и ее «школки», отражающих влияние носителей реакционной науки капиталистических стран, нанесших вред нашей науке. Необходимо отметить также борьбу против павловского учения академика И.С. Бериташвили и некоторых других идеалистически настроенных физиологов и психологов, а также психиатров и невропатологов...

Академик Л.А. Орбели и группа его ближайших учеников (профессора А.В. Лебединский, А.М. Алексанян и др.) пошли по неправильному пути, сбивали исследователей и нанесли ущерб развитию учения И.П. Павлова...

Формально-генетические установки академика Л.А. Орбели привели к тому, что эта проблема разрабатывалась в отрыве от принципов мичуринской биологии...

...Академик А.Д. Сперанский рассматривал роль нервной системы в патологии в отрыве от ведущей роли коры больших полушарий в деятельности целостного организма, выдвинув вместо этого расплывчатое представление о «нервной сети».

Профессор П.К. Анохин не двигал вперед павловское учение и на протяжении многих лет занимался ревизией идейных основ материалистического учения И.П. Павлова о высшей нервной деятельности, принижая его значение. П.К. Анохин, прикрываясь именем И.П. Павлова, характеризовал его научный метод, его учение о высшей нервной деятельности, а также и всю нашу отечественную физиологию как аналитические и односторонние, что фактически совпало с выступлениями зарубежных «критиков» И.П. Павлова...»⁴.

Предлагаю познакомиться с еще несколькими выдержками из статьи выходявшего в тот период журнала «Невропатология и психиатрия».

«...За текущий год Советский Союз достиг новых выдающихся успехов в области социалистической экономики. Под руководством великой партии Ленина—Сталина идейно-политически и морально сплоченные в единый творческий коллектив миллионы рабочих, крестьян и интеллигенции совершают все новые и новые трудовые подвиги в промышленности, сельском хозяйстве, на транспорте и в других отраслях народного хозяйства и культуры.

Партия и правительство, лично товарищ Сталин постоянно заботятся о дальнейшем развитии советской медицины. Передовые материалистические идеи гениального нашего соотечественника И.П. Павлова о нервизме кладутся в основу всей теоретической и практической деятельности советских врачей.

Последовательно материалистическое учение И.П. Павлова должно стать теоретической ос-

¹ История созыва заседания и содержание выступлений приводятся достаточно подробно в связи с желанием представить нетипичный для научных сообществ стиль проведения заседаний и характер принимаемых решений, а также познакомить читателей с обстановкой, сложившейся в середине XX века в биологической науке и медицине. В дальнейшем результаты работы заседания были подвергнуты осуждению отечественными психиатрами. Более подробно см. Александровский Ю.А. «История отечественной психиатрии» (второе издание). М, 2020.

³ Л.С. Штерн—известный физиолог, действительный член АН СССР.

⁴ Постановление научной сессии АН СССР и АМН СССР, посвященной проблемам физиологического учения академика И.П. Павлова. Невропатология и психиатрия. 1950; 4:4-6.

новой всей современной медицины, в частности психиатрии, неврологии и психологии...»⁵.

Под прикрытием внедрения возведенной в догму «павловской доктрины» о высшей нервной деятельности во все области медицины, в том числе, и в психиатрию, проводились чистки кадров в научных и лечебных учреждениях, вузах, в обществах психиатров. Психиатры «антипавловцы» были смещены с важных постов, часть из них потеряли работу или были вынуждены переехать в провинциальные города. Следует подчеркнуть, что это происходило в атмосфере антисемитизма и в период подготовки сопровождавшегося репрессиями так называемого «дела врачей» (1952-1953).

Реализация решений сессии Академии наук СССР и Академии медицинских наук СССР привела к развалу авторитетных коллективов исследователей в области психиатрии. Многие видные психиатры и неврологи (А.С. Шмарьян, М.О. Гуревич, Р.Я. Голант и др.) были подвергнуты жесточайшей критике. Стиль разоблачительных выступлений характеризует редакционная статья в журнале «Невропатология и психиатрия». Приведем выдержки из нее.

«Значение учения И.П. Павлова, как для всей медицины, так и для психиатрии, исключительно. Психиатрия до И.П. Павлова, зная клинику и морфологию психических заболеваний, не располагала патофизиологией. И.П. Павлов создал физиологию большого мозга и заложил фундамент патофизиологии высшей нервной деятельности, открыв широчайшие перспективы дальнейшего прогрессивного развития психиатрии. Казалось бы, что ведущие советские психиатры, воодушевленные идеями И.П. Павлова, должны были уже давно перестроить психиатрию на базе его учения о высшей нервной деятельности...

Однако ряд психиатров, преимущественно из числа занимавших руководящее положение в психиатрии, враждебно встречал любые попытки перестроить психиатрию на основах учения И.П. Павлова. Крайне отрицательную роль в развитии павловского учения в советской психиатрии сыграл проф. Шмарьян. Создав свою «школку», он активно противопоставлял павловскому учению идеалистическую «мозговую патологию», проводя разработку ее в Центральном институте психиатрии Министерства здравоохранения РСФСР.

Проф. А.С. Шмарьян вел непрерывную борьбу с учением И.П. Павлова. Это видно из его выступлений, начиная с самых давних. В дискуссии, развернутой на страницах газеты «ВИЭМ» и посвященной вопросам психиатрии, в статье от 7 июня 1937 г. проф. А.С. Шмарьян совместно с А.Б. Александровским резко выступил против перестройки психиатрии на основах учения И.П. Павлова. Полемизируя с проф. А.Г. Ивановым-Смоленским, они писали: «Вторая ошибка А.Г. Иванова-Смоленского — это крайне узкое понимание патофизиологии. В самом деле, почему

⁵ Да здравствует XXXIII годовщина Великой Октябрьской социалистической революции. Невропатология и психиатрия. — 1950;5:3-6.

лишь условно-рефлекторное направление может претендовать на объективное направление?...»

...Проф. М.О. Гуревич тоже в течение многих лет дискредитировал учение о высшей нервной деятельности. В журнале «Невропатология и психиатрия» (1937) в статье, посвященной 20-летию советской психиатрии, проф. Гуревич писал, что нет ни одной работы в области психиатрии, на которую можно было бы указать как на достижение. Это писалось в то время, когда уже вышли в свет все работы И.П. Павлова, имеющие огромное значение для психиатрии...

...Академия медицинских наук СССР и Всесоюзное общество невропатологов и психиатров до настоящего времени не создали расширенного пленума, все еще не наметили программы перестройки психиатрии и невропатологии на основе павловского учения, не подвергли широкому критическому обсуждению воинствующую идеалистические концепции Шмарьяна, Гуревича, Голанта и их эклектических последователей — М.Я. Серейского, И.Г. Равкина, А.О. Эдельштейна, Г.Е. Сухаревой и др.»⁶.

В журнале «Невропатология и психиатрия», вслед за передовой статьей, печатается также большое письмо А.С. Шмарьяна под названием «Критика моих ошибок в книге «Мозговая патология и психиатрия» и «Критика моих ошибок в области учения о патогенезе психозов» [3]. В них он, будучи уже освобожденным от всех должностей в научных учреждениях, признает свои ошибки. Свое обращение в журнал А.С. Шмарьян заканчивает словами: «Моя задача — окончательно освободиться от груза метафизических концепций и вместе с передовыми советскими учеными принять участие в дальнейшей плодотворной разработке павловской психиатрии и неврологии». Редакции журнала самокритика А.С. Шмарьяна не понравилась, и тогда появляется послесловие, также заслуживающее цитирования.

«Проф. А.С. Шмарьян, как и проф. М.О. Гуревич и проф. Р.Я. Голант... в течение длительного времени не только идеологически, но и организационно возглавлял борьбу против перестройки психиатрии на основах павловского учения. Противопоставляя свою «мозговую патологию» учению И.П. Павлова, проф. А.С. Шмарьян пропагандировал ее в качестве единственной марксистской теории психиатрии, вбивая этим клин между марксизмом-ленинизмом и учением И.П. Павлова, распространяя среди советских психиатров под видом «материалистической теории» психиатрии идеалистические идеи Клейста и Петцля. Проф. А.С. Шмарьян в течение многих лет активно пытался направить развитие советской психиатрии в ложное, идеалистическое направление. Вплоть до последнего времени он всячески умалял значение не только учения И.П. Павлова, но и всей отечественной психиатрии. Во всех своих прошлых выступлениях — письменных и устных — проф. А.С. Шмарьян постоянно указывал, что толь-

⁶ За павловскую психиатрию и невропатологию. Невропатология и психиатрия. — 1951;5:3-6.

ко созданная им «мозговая патология» впервые кладет начало «материалистической теории» психиатрии, клеветца тем самым на отечественную психиатрию, выросшую на основе материалистических идей Герцена, Белинского, Чернышевского, Сеченова. Лишь за последние годы, маскируя свой космополитизм, проф. А.С. Шмарьян стал доказывать, что истоками его психоморфологизма является учение С.С. Корсакова, фальсифицируя тем самым историю отечественной психиатрии, всегда борющейся с психоморфологическим направлением (И.И. Малиновский, И.М. Балинский, И.Н. Мержеевский, В.Х. Кандинский, С.С. Корсаков, В.П. Сербский, П.Б. Ганнушкин)...

Редакция ждет полноценного, мужественного, самокритичного выступления проф. А.С. Шмарьяна на предстоящей сессии расширенного президиума Академии медицинских наук СССР и пленума Всесоюзного общества невропатологов – психиатров⁷.

В этот же период сотрудниками аппарата ЦКВКП(б) была подготовлена докладная записка секретарю Центрального Комитета Г.М. Маленкову, текст которой впервые был опубликован П.В. Морозовым в «Дневнике психиатра»⁸. В ней говорилось, что в соответствии с решением Секретариата «проведена проверка фактов, изложенных в письме (без подписи) о неурядицах в нервно-психиатрических учреждениях г. Москвы. ... Приведенные в письме факты при проверке подтвердились. Действительно, в руководстве всех психиатрических учреждений г. Москвы, за исключением одного института, стоят врачи еврейской национальности. Состав научных работников и врачей по отдельным институтам и лечебным учреждениям следующий: в Центральном институте психиатрии Министерства здравоохранения РСФСР (директор тов. Посвянский) 65 научных сотрудников, из них евреев — 43..., в клинике нервных болезней 1-го Московского медицинского института из 10 человек научных работников — 8 евреев.

Примечательно, что на работу в нервно-психиатрические учреждения столицы происходит главным образом из лиц еврейской национальности. Так, например, в Центральный научно-исследовательский институт психиатрии Министерства здравоохранения РСФСР с 1947 -1949 г. принято на работу 14 научных сотрудников, из них 11 человек еврейской национальности; в больнице им. Кашенко за тот же период времени принято на работу 12 врачей, из них 9 человек евреев.

...Имеют место факты, когда из нервно-психиатрических учреждений под всякими предлогами увольняются врачи нееврейской национальности. ...Правильным является утверждение автора письма о том, что возглавляют психиатрическую помощь по Министерству здравоохранения СССР, Министерству здравоохранения РСФСР и

⁷ От редакции. Невропатология и психиатрия. 1951;4:20-23

⁸ Особенности национальной психиатрии. Дневник психиатра. 2013;2:30

Мособлздравотделу также лица еврейской национальности.

Правильно так же утверждение о том, что рост и формирование в ученых степенях научных сотрудников по нервно-психиатрическим болезням происходит в большинстве своем за счет лиц еврейской национальности. Так, во 2-м Московском медицинском институте за последние 10 лет по кафедрам психиатрии и нервных болезней на степень доктора медицинских наук защитили диссертацию 18 человек, из них 12 человек еврейской национальности...

В целях оздоровления создавшейся обстановки... Министерство здравоохранения СССР в ходе нашей проверки провело ряд мер. Так, например, в Центральном институте психиатрии Министерства здравоохранения СССР освобождена от должности заместителя директора по научной части Симсон Т.П. и вместо нее назначен доцент Банщиков В.М. Освобожден так же от должности главного психиатра Министерства здравоохранения Шмарьян А.С. Вместе с этим решается вопрос о переводе группы специалистов-психиатров из Москвы на работу в периферийные вузы и научно-исследовательские учреждения психиатрии: проф. Эдельштейн А.Р., проф. Рохлин Л.Л., проф. Чалисов М.А., д-р мед.наук Лукомский И.И. и др. Это мероприятие позволит укрепить кадры психиатров на периферии, а также разрядит создающуюся нездоровую обстановку в нервно-психиатрических учреждениях г. Москвы...

...В такой атмосфере собрался Пленум Всесоюзного общества невропатологов и психиатров. К заседанию был подготовлен доклад А.В. Снежневского, О.В. Кербикова, В.М. Банщикова и И.В. Стрельчука.

Текст доклада, по словам А.А. Портнова, бывшего в тот период главным психиатром Минздрава СССР, неоднократно согласовывался с руководителем отдела науки ЦК КПСС Ю.А. Ждановым. Причем, согласование касалось главным образом фамилий ведущих психиатров, которых необходимо было «разоблачать». В тексте доклада сохранились фамилии М.О. Гуревича, А.С. Шмарьяна, М.Я. Серрейского, В.П. Протопопова и ряда других, а вот первоначально значившегося в списке в качестве главного «антипавловца» В.А. Гиляровского, по словам А.А. Портнова, удалось исключить [2].

На заседании присутствовали свыше 1800 человек, в том числе, руководители научных психиатрических учреждений и заведующие кафедрами психиатрии медицинских институтов. Характерным для того времени было подчеркивание на заседании преимуществ отечественной психиатрии перед психиатрической помощью в США и других зарубежных странах. Докладчики указали, что в США наблюдается неуклонный рост психических заболеваний: на каждые 18 жителей в Америке в среднем приходится 1 психически больной. «Это объясняется раздуванием военного психоза, резким обнищанием населения, безработицей, неуверенностью в завтрашнем дне трудящихся США. О состоянии психиатрических больниц в Соединенных Штатах Америки и уходе за больными можно судить по

данном Альберта Дейча, который в книге «Позор Соединенным Штатам!» показал «деградацию психиатрической помощи в царстве доллара...»⁹.

В заключительной части постановления заседания говорилось: «Советские невропатологи и психиатры гордятся тем, что советская психоневрология характеризуется подлинным гуманизмом в противоположность англо-американской психоневрологии, которая находится в состоянии маразма и многие деятели которой запятали себя участием в одурманивании граждан Америки и маршаллизованных стран, в раздувании военного психоневроза...»¹⁰.

На заседании многие ведущие психиатры страны подверглись критике. Прозвучало множество оскорбительных замечаний в их адрес. Вот некоторые из них.

«В докладе отмечалось, что И.П. Павлов с группой своих выдающихся учеников (К.М. Быков, А.Г. Иванов-Смоленский, М.К. Петрова, Н.И. Красногорский, М.А. Усиевич, Э.А. Асратян и др.) создал естественнонаучную основу современной психиатрии. Дальнейшим творческим развитием павловской патофизиологии высшей нервной деятельности и клиники важнейших форм психических заболеваний советская психиатрия обязана деятельности проф. А.Г. Иванова-Смоленского и его учеников... Вновь созданное И.П. Павловым и его учениками последовательно материалистическое учение в психиатрии встретило ожесточенное сопротивление со стороны представителей идеалистической психиатрии — А.С. Шмарьяна, М.О. Гуревича, Р.Я. Голант, научных сотрудников Л.П. Лобовой, Ю.Б. Разинского, которые в течение почти 20 лет распространяли версию об ...огромной механистической опасности, которая якобы содержится в учении И.П. Павлова.

...Реакционная концепция теории «мозговой патологии» создала почву для некритического заимствования всевозможных «новинок», «последнего крика моды» буржуазной науки и попыток перенести их на советскую почву. Наиболее активным распространителем подобных взглядов, как указывали докладчики, является проф. М.Я. Серейский, автор многочисленных и, как сам он выразился на Объединенной павловской сессии, «лоскутных» работ...»¹¹.

Докладчики останавливались на «ошибках» профессоров И.Г. Равкина, А.О. Эдельштейна, Г.Е. Сухаревой и других активных проводников теории «мозговой патологии».

В выступлении проф. О.В. Кербикова была разоблачена попытка проф. А.О. Эдельштейна фальсифицировать историю отечественной психиатрии на потребу сторонников теории «мозговой патологии».

Докладчики указывали также на антипавловскую направленность работ клинических пси-

хологов проф. А.Р. Лурия и М.С. Лебединского, выступления которых на заседаниях были «малоубедительными» и не удовлетворили участников заседания.

Участники заседания уделили большое внимание «ошибкам» старейшего психиатра профессора В.А. Гиляровского. Было отмечено, что они не менее вредны для советской психиатрии, чем ошибки сторонников теории «мозговой патологии», так как последние не имеют морального кредита среди советских психиатров, в то время как профессор В.А. Гиляровский из-за своего молчания стал «центром тяготения всех антипавловски настроенных психиатров».

Ниже приводятся выдержки из Приказа Министра здравоохранения Союза ССР Е.И. Смирнова №1053¹² (г. Москва, 6 декабря 1951 г.):

«...Как показало объединенное заседание Президиума Академии медицинских наук СССР и Пленума Правления Всесоюзного общества невропатологов и психиатров, темпы перестройки теории и практики психиатрии и невропатологии на основе павловского учения не соответствуют возможностям, созданным для развития науки и практики здравоохранения в нашей стране.

Объединенное заседание отметило, что препятствием в развитии павловского учения в психиатрии и невропатологии являлись неправильные антипавловские идейные установки ряда невропатологов и психиатров.

До самого последнего времени профессора Шмарьян А.С., Гуревич М.О., Голант Р.Я., Гольденберг М.А. и другие продолжали пропагандировать идеалистическую теорию «мозговой патологии» и боролись против развития идей И.П. Павлова в психиатрии. Некоторые невропатологи (Гращенко, Членов, Лурия и др.) допускали идеалистические извращения в трактовке вопросов локализации, расстройства речи и патологии вегетативной нервной системы, игнорируя данные патофизиологии высшей нервной деятельности.

Все эти отклонения от единственно правильного павловского пути в качестве одного из своих истоков имели насаждаемые некоторыми невропатологами и психиатрами в корне порочные идеи о так называемой механистической опасности, идущей якобы со стороны учения И.П. Павлова. Под прикрытием разговоров о механистической опасности некоторые невропатологи и психиатры фактически игнорировали значение идей Павлова для невропатологии и психиатрии, тесной связи эксперимента на животных и клиники, значение экспериментальной терапии и всего учения И.П. Павлова о высшей нервной деятельности. Профессор Н.И. Гращенко, в бытность замнаркомздрова СССР, своими организационными мероприятиями (закрытие павловских клиник) причинил огромный ущерб, затормозив развитие учения И.П. Павлова. В последнее время, являясь ответственным редактором журнала «Невропатология и психиатрия», он не организовал должным образом работу редакции в направлении развития идей И.П. Павлова.

¹² Журнал невропатологии и психиатрии. 1952;2:3-8

⁹ Курашов С.В. Невропатология и психиатрия. 1951;5:9

¹⁰ Курашов С.В. Невропатология и психиатрия. 1951;5:26

¹¹ Курашов С.В. Невропатология и психиатрия. 1951;5:9-10.

Журнал «Невропатология и психиатрия» не возглавил начавшейся после павловской сессии перестройки невропатологии и психиатрии. В журнале, как правило, отсутствовала критика и самокритика, а печатавшиеся статьи в основном носили аполитичный, объективистский характер. Редакция журнала «Невропатология и психиатрия» плелась в хвосте событий, вместо того чтобы быть истинным проводником учения И.П. Павлова в невропатологии и психиатрии.

Президиум и Правление Всесоюзного общества невропатологов и психиатров не справились с задачами мобилизации научной общественности на перестройку психиатрии и невропатологии на основах учения И.П. Павлова, не обеспечив развития критики и самокритики и разоблачения идеологических ошибок в этих областях науки. В составе Правления Общества невропатологов и психиатров находились люди, активно борющиеся с учением великого физиолога.

Директор Института психиатрии Минздрава СССР проф. Гиляровский В.А. не возглавил научно-методического руководства научно — исследовательскими психоневрологическими учреждениями и как старейший психиатр не только не содействовал правильному развитию психиатрии на основе физиологического учения И.П. Павлова, но допустил ряд ошибок, искажающих это учение...

Научно-исследовательские психоневрологические институты не проявили должной активности в области изучения проблем функциональных расстройств нервной системы, клиники, этиологии, патогенеза, патологической анатомии, нозологии нервных и психических заболеваний и их терапии на основе павловской физиологии и патофизиологии высшей нервной деятельности...

Это потребует радикальных изменений всего уклада психоневрологической помощи...

Структура психоневрологических научно-исследовательских институтов отражает существующий отрыв психиатрии от невропатологии и тем самым препятствует дальнейшей перестройке этих дисциплин.

Например, институты психиатрии Минздрава СССР и Минздрава РСФСР представляют только одну психиатрию, а Институт неврологии Академии медицинских наук СССР — неврологию, в то время как подчиненные им в научном отношении периферические институты являются по своей структуре психоневрологическими, т.е. в одинаковой мере представляют как психиатрию, так и невропатию. Вследствие этого центральные институты психиатрии и неврологии могут обеспечить лишь одностороннее научно-методическое руководство психоневрологическими институтами периферии.

Следует также признать недопустимым, что в структуре этих научно-исследовательских учреждений нет отделов, занимающихся всесторонним изучением функциональных расстройств нервной системы, начальных стадий нейропсихических заболеваний (так называемых пограничных расстройств), а также нет отделов, занимающихся

изучением затяжных форм нейропсихических заболеваний...

В целях улучшения дела организации и постановки научной и практической работы в области психиатрии и невропатологии ПРИКАЗЫВАЮ¹³:

- Директорам научно-исследовательских психоневрологических институтов, заведующим кафедрами психиатрии и невропатологии институтов усовершенствования врачей и медицинских институтов руководствоваться при составлении научно-тематических планов проблематикой научных исследований, рекомендуемой Постановлением объединенного заседания Президиума АМН СССР и Пленума Правления Всесоюзного общества невропатологов и психиатров...
- Ученому медицинскому совету Министерства здравоохранения СССР в целях улучшения работы Всесоюзного общества невропатологов и психиатров укрепить состав Правления и Президиума общества с привлечением научных и практических работников, могущих обеспечить активную перестройку психоневрологической науки и практики в свете выполнения решений объединенной сессии по физиологическому учению И.П. Павлова...
- Президиуму Академии медицинских наук СССР реорганизовать Институт неврологии АМН СССР в Институт психоневрологии АМН СССР...
- Начальнику Отдела психоневрологической помощи Минздрава СССР т. А.А. Портнову пересмотреть структуру научно-исследовательских институтов психиатрии Минздрава СССР и Минздрава РСФСР на предмет сближения психиатрии и невропатологии.»

Далее приводятся выдержки из лекции А.А. Портнова, в которой он рассматривает сложившуюся ситуацию¹⁴.

«...А теперь я хочу внести истину в то собрание, которое называлось Всесоюзная конференция, проводимая Академией медицинских наук и Всесоюзным обществом невропатологов и психиатров. Я невольно оказался втянутым в эту конференцию.

Я возглавлял тогда отдел психиатрии в Минздраве СССР и потому участвовал в ее организации. Установка на ее проведение была получена от Ю.А. Жданова, заведующего отделом науки ЦК (это сын знаменитого секретаря ЦК А.А. Жданова): удар по космополитизму — вот задача. Я, министр, его заместитель Шабанов были в растерянности: 90% заведующих кафедрами были лицами еврейской национальности, 90% руководителей институтов психиатрии — тоже.

Я бы солгал, если бы сказал: вот, мы протестовали против этой конференции. Мы ведь работали так: что нам прикажут, то мы и обязаны были

¹³ Приводятся некоторые положения Приказа

¹⁴ Александровский Ю.А. «История отечественной психиатрии» (второе издание). М; 2020.

сделать. Надо было создавать авторский коллектив для генерального доклада. Я себя вычеркнул сразу же, а взял Кербикова, который был тогда в Ярославле, заведовал кафедрой; Снежневского, который был доцентом на кафедре ЦИУ у Серейского, и Банщикова, который был тогда директором Медгиза. Включали еще и Иванова-Смоленского, но он отказался, желая сделать отдельный доклад. И тогда вместо него появился четвертый — Стрельчук. Итак, авторами главного доклада были четверо — Кербиков, Снежневский, Банщиков и Стрельчук. Мне как-то хватило ума не попасть в эту плеяду.

Их доклад был направлен главным образом против космополитов, людей еврейской национальности. Без стеснения в том докладе назывались фамилии ни в чем не повинных и заслуженных людей. Гуревичу досталось, Серейскому (после чего Серейский ушел, но не сразу, и оставил кафедру Снежневскому). Протопопова раскритиковали, попался и Гиляровский. Гиляровского мы защитили, в особенности я старался, это был один из моих учителей. Я знал великолепно, что это настоящий ученый, великий ученый. Я вызвал одного влиятельного человека из Нижнего Новгорода по телефону, сказав ему, что Гиляровскому будет «хана». И вот мне звонят — тут приехал один человек, он без критики относится к Гиляровскому, ослеплен его личностью, и раз такая реакция с периферии, то бог с ним. Таким образом, Гиляровский сохранился.

...Я не выступал на этой конференции. Не потому, что я такой умный, но Бог меня миловал. Почему-то эта сессия меня пугала. Удержался от

обличительных речей. Был издан том со стенограммой этой сессии, там есть все эти доклады и выступления.

А дальше шли, можно сказать, хулиганские действия. Гуревич тут же ушел с кафедры, ушел с кафедры Попов. А Серейский на кафедре оставался. Тогда появилась статья в «Медицинской газете» под названием «Подозрительное молчание» — вот Серейского критикуют, а он отмалчивается и кафедру не бросает. И он тут уж правильно понял намек, ушел с заведования, и кафедру занял Снежневский. Открою тайну: это напоминание в «Медицинской газете» было не без его активного участия. То, о чем я говорю, подтверждается документами...»

Представленные выше выдержки из документов недавнего, но уже далекого прошлого отечественной психиатрии, вряд ли требуют обширных комментариев. Их анализ позволяет с помощью первоисточников оценить сложный период середины прошлого столетия в развитии в нашей стране биологической науки, научной и практической психиатрии. Переплетение идеологических, лженаучных, личностно-карьерных интересов в тот период, как и во многих областях науки, отодвигали проблемы творческих научных разработок и создавали для многих ведущих специалистов атмосферу недоверия, подозрительности, дискредитации ведущих специалистов. Ее осуждение и исправление позволило отечественной психиатрии уже в шестидесятые годы занять почетное место среди ведущих европейских стран и заложить основу ее современного развития.

Литература/References

1. Александровский Ю.А. *История отечественной психиатрии (второе издание)*. М.: Городец, 2020.
Aleksandrovskii Yu.A. Istoriya otechestvennoi psikiatrii (vtoroe izdanie). M.: Gorodets. 2020. (In Russ.).
2. Портнов А.А. *Воспоминания о советской психиатрии. В кн.: Вопросы социальной и клинической психиатрии и наркологии: Сборник научных работ Московского государственного медико-стоматологического университета*. М. 2000.
Portnov A.A. Vospominaniya o sovetskoi psikiatrii. V kn.: Voprosy sotsial'noi i klinicheskoi psikiatrii i narkologii: Sbornik nauchnykh rabot Moskovskogo gosudarstvennogo mediko-stomatologicheskogo universiteta. M. 2000. (In Russ.).
3. Шмарьян А.С. *Критика моих ошибок в книге «Мозговая патология и психиатрия»*; *Критика моих ошибок в области учения о патогенезе психозов. Невропатология и психиатрия*. 1951;4:9-20.
Shmar'yan A.S. Kritika moih oshibok v knige «Mozgovaya patologiya i psikiatriya»; *Kritika moih oshibok v oblasti ucheniya o patogeneze psihozov. Nevropatologiya i psikiatriya*. 1951;4:9-20. (In Russ.).

Сведения об авторе

Александровский Юрий Анатольевич — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заслуженный деятель науки РФ, лауреат Государственной премии СССР, руководитель отдела пограничной психиатрии Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского Министерства здравоохранения Российской Федерации. 119034, г. Москва, Кропоткинский пер., д. 23. E-mail: Alexandrovsky_u@mail.ru

Поступила 24.03.2023

Received 24.03.2023

Принята в печать 04.04.2023

Accepted 04.04.2023

Дата публикации 09.10.2023

Date of publication 09.10.2023

Динамика психического состояния и уровней пролактина у пациентов с хронической шизофренией в процессе терапии арипипразолом

Горобец Л.Н.¹, Доровских И.В.², Литвинов А.В.¹, Буланов В.С.¹, Гамдуллаев С.К.³, Павлова Т.А.⁴

¹ Московский Научно-исследовательский институт психиатрии — филиал НМИЦПН им. В.П. Сербского, Россия

² Центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневецкого, Красногорск, Россия

³ Звенигородский психоневрологический интернат, Россия

⁴ Клиника персональной медицины «La Salute», Москва, Россия

Оригинальная статья

Резюме. Несмотря на то, что данные научной литературы демонстрируют взаимосвязь между уровнями пролактина, эффективностью терапии арипипразолом и редукцией негативной симптоматики у больных с шизофренией, многие вопросы, касающиеся этих проблем, остаются дискуссионными. Цель исследования. Изучение динамики клинических и гормональных показателей у больных с хронической шизофренией в процессе терапии арипипразолом. Материалы и методы. Изучено 60 больных шизофренией: 42 мужчины (70%) и 18 женщин (30%), в возрасте от 20 до 65 лет (средний возраст — 52,84±17,40 лет) на стационарном лечении арипипразолом; средняя суточная дозировка — 15,33±4,52 мг/сутки. Сравнительный анализ показателей пролактина проводился с учетом следующих факторов: эффективность терапии, возраст, длительность заболевания, выраженность негативной симптоматики (по баллам PANSS). К респондерам относились пациенты с редукцией общего балла по шкале PANSS ≥ 20%. Результаты. Эффективность монотерапии арипипразолом при преклоении с предшествующей терапии антипсихотиками у больных с хронической шизофренией отмечена у 71,7% пациентов. Эффективность терапии не зависела от фоновых значений пролактина: при высоких показателях происходит снижение, а при низких — повышение уровня пролактина. В то же время, выявлена определенная закономерность между динамикой показателей по негативной шкале BNSS и уровнем пролактина: при высоких фоновых значениях у респондеров выявлено снижение уровня пролактина на фоне снижения показателей шкалы, а при низких фоновых значениях — повышение уровня гормона. У нонреспондеров — низкие фоновые показатели негативной шкалы и их незначительные изменения в процессе терапии сопровождались повышением уровня пролактина. Полученные данные в отношении пациентов-нонреспондеров, у которых выявлены отрицательные корреляционные связи между уровнем пролактина, возрастом, дозировкой препарата и длительностью заболевания, требуют более внимательного отношения к назначению арипипразола в связи с вероятностью снижения у этих пациентов уровня пролактина до аномально низких значений.

Ключевые слова: хроническая шизофрения, пролактин, негативные расстройства, арипипразол

Информация об авторах

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

Доровских Игорь Владимирович — e-mail: ig.dorovskih@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0780-5077>

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

Буланов Вадим Сергеевич — e-mail: bvadim612@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4603-5642>

Гамдуллаев Салам Курчиевич — e-mail: doc.gamdullaef@yandex.ru

Павлова Татьяна Алексеевна — e-mail: pava-6@yandex.ru

Как цитировать: Горобец Л.Н., Доровских И.В., Литвинов А.В., Буланов В.С., Гамдуллаев С.К., Павлова Т.А. «Динамика психического состояния и уровней пролактина у пациентов с хронической шизофренией в процессе терапии арипипразолом». *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2023; 57:3:48-58. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2023-714>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов



Dynamics of mental state and prolactin levels in patients with chronic schizophrenia during aripiprazole therapy

Lyudmila N. Gorobets¹, Igor V. Dorovskikh², Alexander V. Litvinov¹, Vadim S. Bulanov¹, Salam K. Gamdullaev³, Tat'yana A. Pavlova⁴

¹ Moscow Scientific Research Institute of Psychiatry — branch of the V. Serbsky National Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology, Russia

² Central Military Clinical Hospital named after A.A. Vishnevsky, Krasnogorsk, Russia

³ Zvenigorod Psychoneurological Boarding School, Russia

⁴ "La Salute" Personal Medicine Clinic, Moscow, Russia

Research article

Summary. Introduction. Although scientific literature demonstrates a relationship between prolactin levels, the efficacy of aripiprazole therapy, and negative symptoms in patients with schizophrenia, many questions regarding these problems remain controversial. **Objective** to study dynamics of clinical and hormonal parameters in patients with chronic schizophrenia during aripiprazole therapy. **Materials and methods:** 60 patients with schizophrenia were studied: 42 male (70%) and 18 female (30%), aged 20 to 65 years (mean age 52.84±17.40 years) on inpatient aripiprazole treatment with the mean daily dosage of 15.33±4.52 mg. Comparative analysis of prolactin parameters was carried out taking into account the following factors: effectiveness of therapy, age, duration of the disease, severity of negative symptoms (according to the PANSS scores). Responders included patients with a reduction in total PANSS score of 20% and more. **Results:** the effectiveness of aripiprazole monotherapy after switching from previous antipsychotic treatment in patients with chronic schizophrenia was noted in 71.7% of patients. The effectiveness of therapy does not depend on the background values of the hormone: at high rates, prolactin levels decrease, and at low rates, they increase. Meanwhile, a certain pattern was revealed between the dynamics of scores of the negative PANSS scale and the level of prolactin: responders with high background levels showed the decrease of prolactin levels given the decline of the PANSS scores, and in responders with low values, the hormone levels increased. In non-responders, low background scores of the negative scale and their slight changes during therapy were accompanied by an increase in prolactin levels. The data obtained in relation to non-responder patients who showed negative correlations between the levels of prolactin, age, dosage of the drug and the duration of the disease require a more careful attitude to the appointment of aripiprazole due to the likelihood of a decrease in their prolactin levels to abnormally low values.

Key words: chronic schizophrenia, prolactin, negative disorders, aripiprazole

Information about the authors

Lyudmila N. Gorobets* — e-mail: gorobetsln@mail.ru; <https://orcid.org/0000-001-7075-11071>

Igor V. Dorovskikh — e-mail: ig.dorovskih@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0780-5077>

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

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

Salam K. Gamdullaev — e-mail: doc.gamdullaev@yandex.ru

Tat'yana A. Pavlova — e-mail: pava-6@yandex.ru

To cite this article: Dynamics of mental state and prolactin levels in patients with chronic schizophrenia during aripiprazole therapy. V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology. 2023; 57:3:48-58. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2023-714>. (In Russ.)

Conflict of interests: The authors declare no conflict of interest

В современной психиатрической практике не существует препаратов, которые соответствуют сформированной парадигме оценки оптимального результата психофармакотерапии — эффективности в отношении позитивной и негативной симптоматики и отсутствию или минимуму побочных эффектов (ПЭ) [1]. С этих позиций, каждый новый антипсихотик (АП) может представлять дополнительные возможности в условиях, когда врачи ставят целью терапии пациентов, в частности, с хронической шизофренией, не только купирование позитивной психопатологической симптоматики, но и восстановление

должного уровня социального функционирования и нейрокогнитивных функций [2]. В последние годы активное применение антипсихотиков второго поколения (АВП) позволило во многом решить указанные проблемы в связи с тем, что АВП оказывают влияние на негативную симптоматику с активацией пациента, ослаблением негативных расстройств в пределах регистра их тяжести и повышением реабилитационного потенциала [3].

Клиническое действие АВП имеет закономерные общие особенности. Так, их уникальным качеством является влияние на патогномичные для эндогенно-процессуальных расстройств дис-

кордантные нарушения речи, мышления, памяти, эмоций, волевых процессов, мимики, моторики, поведения, что существенно повышает продуктивность пациентов и качество их жизни [4]. Вместе с тем, нежелательные явления (в частности, нейроэндокринные дисфункции), формирующиеся при применении АВП, значительно ухудшают соматическое здоровье пациентов, снижают удовлетворенность проводимым лечением, что приводит к нарушению режима приема препаратов вплоть до полного отказа от терапии [1, 5]. В этой связи, в последние годы усилия психотерапевтов направлены на разработку препаратов, не уступающих по эффективности уже существующим, но обладающих минимальным спектром побочных (в частности, эндокринных) эффектов. К таким препаратам, несомненно, можно отнести арипипразол.

Арипипразол относится к классу атипичных антипсихотических средств — первый антипсихотик, не являющийся полным антагонистом D_2 -рецепторов и обладающий свойствами парциального агониста D_2 - и серотониновых $5-HT_1A$ рецепторов и антагониста серотониновых $5-HT_2A$ рецепторов [6]. Обладая сходной с другими антипсихотиками эффективностью в отношении продуктивной симптоматики (как на этапе купирующей, так и поддерживающей терапии), препарат оказывает влияние на негативные расстройства, а также на нейрокогнитивный дефицит — третью ключевую группу симптомов при шизофрении и имеет очевидные преимущества по профилю безопасности и переносимости: отсутствие седации, минимальный уровень неврологических побочных эффектов и, что особенно важно, судя по данным ряда исследований, практически полное отсутствие метаболических и эндокринных нарушений, что выгодно отличает арипипразол от других АП [7- 13].

Существуют три стратегии переключения на арипипразол: 1 — немедленный переход с одновременной отменой предшествующей терапии; 2 — немедленное начало приема при постепенном уменьшении дозы предыдущего АП в течение 14 дней; 3 — постепенное титрование при снижении дозы АП в течение 14 дней. К настоящему времени, по мнению ряда авторов, для редукции негативной симптоматики и избегания обострения продуктивных симптомов рекомендованы 2 и 3 варианты переключения [18].

С другой стороны, в 2010 г. в журнале «Annals of General Psychiatry» («Анналы общей психиатрии») были опубликованы результаты 64-недельного многоцентрового открытого исследования эффективности быстрого перевода на арипипразол в дозе от 5 до 30 мг/сут у пациентов с шизофренией. В исследовании приняло участие 245 пациентов, мужчин и женщин от 18 до 65 лет с диагнозами шизофрении и шизоаффективного расстройства. До начала исследования (до 0 недели) пациенты получали разные АП: рис-перидон, оланзапин, клозапин, кветиапин, галоперидол, амисульприд, сульпирид, хлорпромазин, клоtiap-

пин, флюпентиксол, локсапин, zipрасидон, зоте-пин. Было показано, что переключение на арипипразол с других АП приводит к улучшению качества жизни больных шизофренией, улучшению общего клинического впечатления и купированию симптомов шизофрении [19].

Необходимо отметить, что переключение на арипипразол достаточно часто связано с наличием гиперпролактинемии (ГП) у больных, ранее получавших АП. В этой связи необходимо отметить, что данные литературы указывают на то, что арипипразол не вызывает развитие клинически значимой ГП [20-26].

Переход на арипипразол с других антипсихотиков может предотвратить гиперпролактинемия, вызванную ими, но может привести к аномально низкому уровню пролактина. Исследование Jen Y.W. с соавт. (2020) было направлено на оценку того, является ли вызванный арипипразолом аномально низкий уровень пролактина биомаркером экзацербации позитивных симптомов у пациентов с шизофренией. Изучено 63 пациента в течение 8 недель после переключения на арипипразол, когда предварительный переход на антипсихотические препараты сохранялся в течение первых 2 недель, а количество арипипразола было зафиксировано в дозе 15 мг перорально на протяжении всего исследования. Уровень пролактина $\leq 3,7$ нг/мл был определен как аномально низкий, а увеличение на два или более балла по подшкале позитивных симптомов PANSS при двух соседних оценках было определено как показатель экзацербации психотической симптоматики. У 25 (39,7%) после перехода на арипипразол был выявлен аномально низкий уровень пролактина, а у 21 (33,3%) наблюдалось обострение психотической симптоматики. У пациентов с аномально низким уровнем пролактина наблюдалось обострение психотических симптомов (48,0%), тогда как среди пациентов без аномально низкого уровня пролактина это происходило у 23,7%. Полученные результаты помогают оценить потенциальную роль показателя аномально низкого уровня пролактина, вызванного арипипразолом, в качестве предиктора обострения психотических симптомов и могут быть полезными в клинической практике у пациентов с хронической шизофренией при переходе на арипипразол [32].

Не менее важной и редко обсуждаемой в научной литературе остается проблема соотношения уровней пролактина и психопатологической, в частности, негативной симптоматикой у больных шизофренией.

В ряде исследованиях сообщается о значительной положительной корреляции между уровнями пролактина и негативными симптомами [17, 33, 34].

Так, в исследовании Melkersson K.I. с соавт. (2005) получены данные о низком уровне тестостерона и высоком уровне пролактина у пациентов мужского пола с шизофренией, и было отмечено, что уровни пролактина положительно коррелировали с тяжестью негативных симптомов [35].

Апрау М.А. с соавт. (2015) провели кросс-секционное исследование 114 амбулаторных больных (95 мужчин, 19 женщин) шизофренией. Связь между уровнями биохимических показателей в плазме и тяжестью негативных симптомов оценивали по шкале PANSS. Исследование показало, что уровни пролактина в плазме у пациентов с шизофренией положительно коррелируют с тяжестью негативных симптомов. Авторы полагают, что секреция пролактина может играть важную роль в развитии негативных симптомов этого заболевания [36]. Вместе с тем, в исследовании Конагзевска В. с соавт. (2009) не было выявлено какой-либо значимой корреляции между уровнями пролактина и тяжестью негативных симптомов [37].

Таким образом, несмотря на то, что данные научной литературы демонстрируют взаимосвязь между уровнями пролактина, эффективностью терапии арипипразолом и негативной симптоматикой у больных шизофренией, многие вопросы, касающиеся этих проблем, остаются дискуссионными.

Цель исследования

Изучение динамики клинических и гормональных показателей у больных с хронической шизофренией в процессе терапии арипипразолом.

Материалы и методы

В исследование были включены 60 больных: 42 мужчины (70%) и 18 женщин (30%), в возрасте от 20 до 65 лет (средний возраст составил $52,84 \pm 17,40$ лет), проходившие стационарное лечение в Звенигородском психоневрологическом интернате в 2018-2020 гг. Средняя длительность заболевания составила $35,79 \pm 18,76$ лет. Монотерапия проводилась препаратом арипипразол в дозе 5 до 30 мг/сутки. Средняя суточная дозировка — $15,33 \pm 4,52$ мг/сутки. В соответствии с критериями МКБ-10, больные распределились следующим образом: с параноидной шизофренией, непрерывным типом течения (F 20.006) — 39 чел. (65%); с параноидной шизофренией, приступообразно-прогредиентным типом течения (F 20.014) — 11 чел. (18,33%) и с шизофренией непрерывно текущей, детский тип (F 20.83) — 10 чел. (16,66%). Всем пациентам до включения в исследование проводилась длительная антипсихотическая терапия препаратами первого (АПП) и второго (АВП) поколений в средних терапевтических дозировках. Переключение на монотерапию арипипразолом проводилось одновременно с отменой предыдущей терапии.

Пациенты включались в исследование согласно следующим критериям: соответствие пациентов критериям МКБ-10 диагнозов F 20.006, F 20.014, F 20.83; возраст от 20 до 65 лет; монотерапия арипипразолом; общий балл по шкале PANSS < 100. Критерии исключения: органические заболевания ЦНС; эндокринные заболевания; тяжелые формы соматических заболеваний. У всех пациентов было

получено информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России (протокол №24/3 от 2018 г.).

Сравнительный анализ показателей пролактина проводился с учетом эффективности терапии. К респондерам относились пациенты с редуцией общего балла по шкале PANSS $\geq 20\%$. Кроме того, проведен анализ наличия взаимосвязей эффективности терапии, возраста пациента, длительности заболевания, дозировки препарата и выраженности негативной симптоматики в группах респондеров и нереспондеров.

Дизайн исследования — открытое, нерандомизированное, проспективное. Психометрическая оценка по шкалам PANSS и BNSS проводилась при назначении арипипразола и через 42 дня от начала терапии. Гормональные исследования проводились до начала терапии, через 14, 28 и 42 дня терапии.

Основными методами исследования являлись клинико-anamnestический, клинико-психопатологический, психометрический, биохимический и клинико-статистический.

Определение уровней пролактина проводилось натощак в утренние часы в сыворотке крови иммуноферментным методом на фотометре «Architecti» (USA) с использованием реактивов фирмы «Abbott» (USA). Использовались референсные значения пролактина 70-407 мМЕ/л без градации по половому признаку.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с использованием компьютерной статистической программы «Statistica» версия 10.0 (Statsoft Inc., USA) с вычислением средних значений (M) и ошибки среднего ($\pm SE$). Для сравнения показателей применялись непараметрические методы статистической оценки: для сравнения двух зависимых переменных — критерий Вилкоксона, анализ межгрупповых различий проводился с помощью теста Манна-Уитни. Для исследования взаимосвязи между переменными использовался ранговый коэффициент корреляции Спирмена (r). Различия считались значимыми при $p < 0,01$.

Результаты

Эффективность монотерапии арипипразолом при немедленном переходе с одновременной отменой предшествующей терапии АП у больных с хронической шизофренией отмечена у 43 (71,7%) пациентов (1 группа — респондеры — R); 2 группа — нереспондеры (NR) состояла из 17 пациентов (28,3%).

До начала терапии клиническая картина в обеих группах была гомологичной и характеризовалась явным преобладанием негативной симптоматики над позитивной. Наиболее выраженные нарушения наблюдались со стороны абстрактного мышления пациентов, а также проявлялись в симптомах стереотипии в виде ригидности, скудности мышления, трудности категоризации отдельных признаков, повторяемости обсуждаемой тематики. Эмоциональные нарушения в значи-

тельной степени проявлялись в уплощении аффекта, снижении быстроты эмоционального реагирования, у части больных в полном отсутствии мимических реакций и коммуникативной жестикюляции. Характерными особенностями у пациентов были снижение эмоциональной вовлеченности в жизненные события, частичное безразличие к личным нуждам в результате глубокого отсутствия интереса и эмоционального участия. Позитивная психопатологическая симптоматика в большей степени определялась бредом преимущественно интентивного характера и различными формами дезорганизации мышления, наличием частой неадекватности и разорванности ассоциаций.

Средний балл по PANSS до начала терапии арипипразолом в группе R составил $87 \pm 15,3$

баллов, к моменту окончания исследования он снизился на 33,4 % (Табл.1). Изменения не были статистически значимыми. К особенностям редукции симптоматики в группе R можно отнести уменьшение выраженности негативной симптоматики, без значимого изменения выраженности позитивных симптомов. Положительные изменения произошли в эмоциональной сфере: пациенты стали более коммуникабельными, речь приобрела эмоциональный окрас, появилось желание быть вовлеченным в общественную жизнь. Некоторые из них проявили потребность в получении новой информации (книги, фильмы и т.д.), улучшилась степень абстрактности мышления.

Фоновые уровни пролактина были значимо выше у R, по сравнению с NR ($346,84 \pm 118,76$ мМЕ/л и $122,78 \pm 88,03$ мМЕ/л; $p=0,011$), а на 6 неделе терапии, наоборот, у NR значимо ($p=0,005$) выше, чем у R — ($408,94 \pm 1,46$ мМЕ/л и $203,11 \pm 117,40$ мМЕ/л, соответственно).

Следует отметить, что динамика уровня пролактина в группе R носила разнонаправленный характер: в одних случаях отмечалось последовательное снижение уровня пролактина (1 подгруппа), в других — его повышение (2 подгруппа).

Снижение уровня пролактина было отмечено у 12 пациентов (27,9%) — 1 подгруппа. Средние значения уровней пролактина соответствовали следующим показателям: фоновые — $346,84 \pm 118,76$

мМЕ/л; 2 недели терапии — $303,03 \pm 123,76$ мМЕ/л; 4 недели — $273,24 \pm 139,31$ мМЕ/л; 6 недель — $203,11 \pm 117,40$ мМЕ/л. (Рис.1). При этом разница между фоновыми уровнями пролактина и окончанием терапии достигала статистической значимости ($p=0,015$).

Выявлены положительные корреляционные взаимосвязи между фоновыми значениями пролактина и уровнями пролактина на 2 и 4 неделях исследования ($r=0,93$; $p=0,0086$; $r=0,86$; $p=0,0095$, соответственно), а также между 2 и 4 неделями исследования ($r=0,88$; $p=0,0092$).

Повышение уровня пролактина наблюдалось у 31 пациента (72,1%) — 2 подгруппа. Средние значения уровней пролактина соответствовали: фоновые — $124,28 \pm 97,12$ мМЕ/л; 2 недели терапии — $154,03 \pm 101,44$ мМЕ/л; 4 недели — $153,04 \pm 111,92$ мМЕ/л; 6 недель — $344,58 \pm 172,26$ мМЕ/л (рис. 2). Были выявлены значимые различия между фоновыми значениями пролактина второй, третьей и четвертой точками исследования ($p<0,05$; $p<0,05$; $p<0,001$, соответственно). Изменения уровня пролактина происходило в пределах нормативных значений в обеих подгруппах (Рис.2).

В этой подгруппе были выявлены значимые корреляции: фоновые уровни пролактина положительно коррелировали с уровнями пролактина на 2, 4 и 6 неделях исследования, при этом величина корреляции последовательно убывала, но оставалась значимой ($r=0,8$, $p=0,0088$; $r=0,79$, $p=0,009$; $r=0,53$; $p=0,043$, соответственно).

При анализе внутригрупповых показателей пролактина у R 1 и 2 подгрупп были выявлены значимые различия по фоновым показателям уровня гормона: 1 — $346,84 \pm 118,76$ мМЕ/л и 2 — $124,28 \pm 97,12$ мМЕ/л ($p=0,0048$); а по средним значениям на 6 неделе исследования: 1 — $203,11 \pm 117,40$ мМЕ/л и 2 — $344,58 \pm 172,26$ мМЕ/л ($p=0,05$).

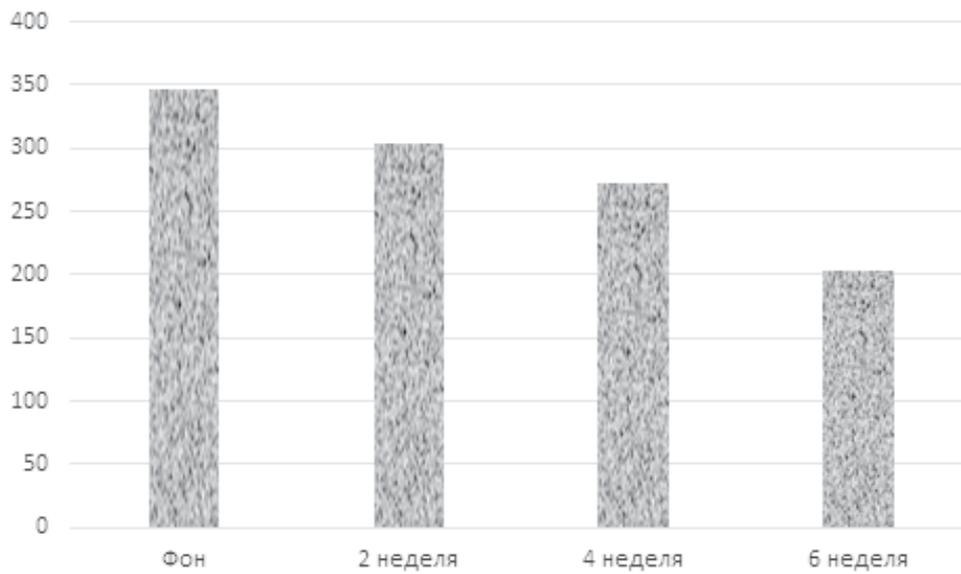
Следует отметить, что в процессе терапии арипипразолом отмечалась значимая редукция негативной симптоматики как в подгруппе R с понижением уровня пролактина с ($p=0,027$), так и в подгруппе R с повышением уровня пролактина ($p=0,0281$).

Таблица 1. Динамика баллов по общей шкале PANSS и шкале BNSS в выборке пациентов
Table 1. Dynamics of scores on the total PANSS scale and BNSS scale in a sample of patients

Группы	Подгруппы	Фон		6 недель	
		Общий балл	Негативная шкала	Общий балл	Негативная шкала
1 группа (R) n=43	1 подгруппа n=12	$87 \pm 15,3$	$30,63 \pm 8,7$ *1	$58,5 \pm 9,8$	$20,75 \pm 4,4$
	2 подгруппа n=31	$87 \pm 15,3$	$25,03 \pm 6,8$ ***3	$58,5 \pm 9,8$	$16,33 \pm 3,9$
2 группа (NR) n=17		$85,28 \pm 21,2$	$23,76 \pm 5,2$ 2	$87,58 \pm 19,5$	$24,61 \pm 6,1$

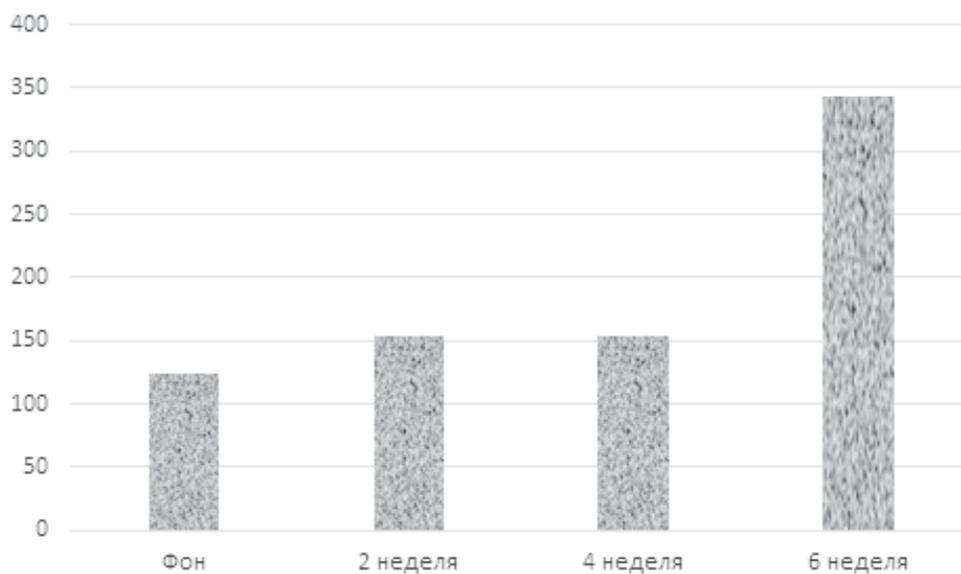
Примечание: * $p=0,027$; ** $p=0,0281$; 1 $p=0,043$; 2 $p=0,043$; 3 $p=0,041$

Note: * $p=0,027$; ** $p=0,0281$; 1 $p=0,043$; 2 $p=0,043$; 3 $p=0,041$



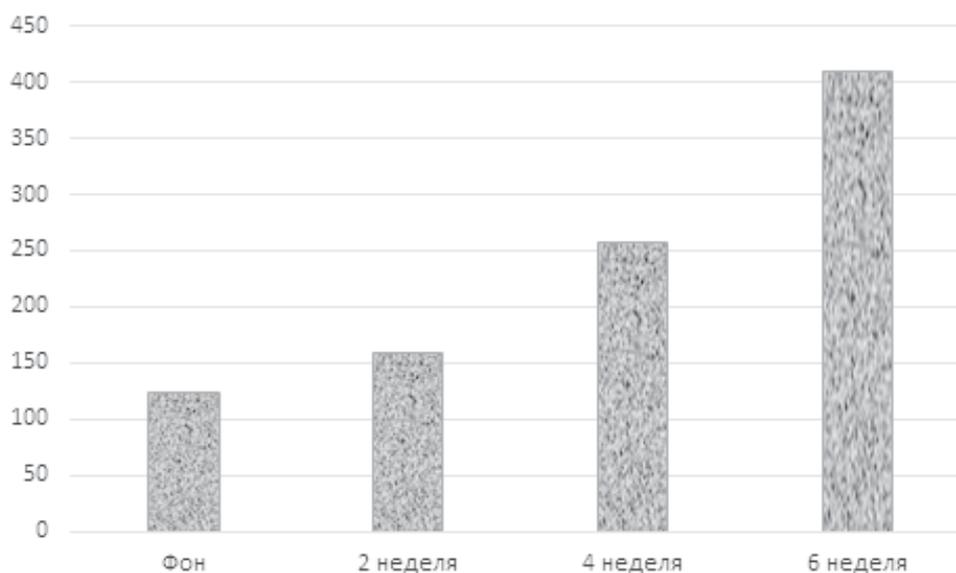
Примечание: * $p=0,015$ Note: * $p=0.015$

Рис.1. Динамика снижения уровней пролактина (мМЕ/л) у респондеров 1 подгруппы (n=12)
Fig.1. Dynamics of decrease in prolactin levels (mIU/l) in Responders of the 1st subgroup (n=12)



Примечание: * $p=0,05$; ** $p=0,05$; *** $p=0,001$
Note: * $p=0.05$; ** $p=0.05$; *** $p=0.001$

Рис. 2. Динамика уровней пролактина (мМЕ/л) у респондеров 2 подгруппы (n=31)
Fig. 2. Dynamics of prolactin levels (mIU/l) in responders of the 2nd subgroup (n=31)



Примечание: * $p=0,05$; ** $p=0,048$; *** $p=0,001$
 Note: * $p=0.05$; ** $p=0.048$; *** $p=0.001$

Рис. 3. Динамика уровней пролактина (мМЕ/л) у нонреспондеров ($n=17$)
 Fig. 3. Dynamics of prolactin levels (mIU/l) in non-responders ($n=17$)

Представляет интерес анализ фоновых значений по негативной шкале BNSS у R в зависимости от средних значений пролактина в начале терапии (см. табл. 1). В 1 подгруппе фоновые значения значимо превышали таковые во 2 подгруппе ($p=0,043$).

В группе NR средний балл по PANSS до начала терапии арипипразолом составлял $85,28 \pm 21,2$; спустя 6 недель он незначительно увеличился (Табл. 1). Данные изменения были обусловлены в большей степени усилением позитивной психотической симптоматики, включающей в себя бред интерпретативного характера, вербальные псевгаллюцинации, психомоторное возбуждение, враждебность и агрессивность поведения. Не было зафиксировано возникновения акатизии отмены, дискинезий, бессонницы и тревоги. Фоновые значения по негативной шкале BNSS в группе NR составляли $23,76 \pm 5,2$ баллов и были значимо ниже по сравнению с R обеих подгрупп ($p=0,043$; $p=0,041$, соответственно). К 6 неделе терапии отмечалась тенденция к повышению баллов по негативной шкале BNSS (Табл.1).

У пациентов данной группы присутствовала однонаправленная динамика средних значений гормона — увеличение уровня пролактина в нормативных пределах (Рис.3). При этом значимые различия отмечались между каждым этапом исследования по сравнению с фоновыми значениями: фон — $122,78 \pm 88,03$ мМЕ/л; 2 неделя — $158,83 \pm 104,21$ мМЕ/л ($p=0,05$); 4 неделя — $257,41 \pm 112,46$ мМЕ/л ($p=0,048$); 6 неделя — $408,94 \pm 1,46$ мМЕ/л ($p=0,001$).

У пациентов группы NR выявлены следующие корреляционные взаимосвязи: между фоновыми уровнями пролактина и 2 недель ($r=0,58$; $p=0,034$); между 2 и 4 ($r=0,52$; $p=0,039$); между 4 и 6 ($r=0,51$; $p=0,042$) неделями исследования. Кроме того, сравнительный анализ уровней пролактина 2 подгруппы R (с повышением уровня гормона) и NR показал значимые ($p=0,046$) различия на 4 неделе исследования: R — $153,04 \pm 111,92$ мМЕ/л, NR — $257,41 \pm 112,46$ мМЕ/л.

При анализе дозировки арипипразола были выявлены значимые ($p=0,049$) различия: у R2 подгруппы она была ниже, чем у NR — $13,54 \pm 4,5$ мг/сут и $17,94 \pm 4,1$ мг/сут, соответственно. Средняя суточная дозировка препарата у пациентов 1 подгруппы R составила $15,32 \pm 4,5$ мг и не имела значимых различий со 2 подгруппой R и NR. На 4 неделе терапии у пациентов группы NR уровни пролактина отрицательно коррелировали с дозой арипипразола ($r=0,52$, $p=0,046$).

Межгрупповой анализ между R с понижением уровня пролактина (1 подгруппа) и NR показал значимые различия по возрасту: $58,1$ лет и $46,35$ лет ($p=0,03$), соответственно. У пациентов группы NR обнаружены отрицательные корреляционные взаимосвязи между уровнями пролактина на 4 и 6 неделях терапии, возрастом и длительностью заболевания пациентов ($r=0,6$, $p=0,030$; $r=0,66$; $p=0,029$, соответственно, и $r=0,51$; $p=0,043$; $r=0,55$; $p=0,041$, соответственно). То есть, чем выше была доза препарата, старше возраст и большая длительность заболевания у пациентов-NR, тем ниже уровень гормона.

Обсуждение

Согласно данным научной литературы, перевод пациентов с хронической шизофренией на терапию арипипразолом позволяет решить ряд проблем, касающихся нейрокогнитивного дефицита и соматического здоровья. К настоящему времени достоверно доказано, что переключение на арипипразол с другого антипсихотика приводит к улучшению качества жизни больных шизофренией, улучшению общего клинического впечатления и купированию негативной симптоматики [38], что получило подтверждение и в нашем исследовании.

Вместе с тем, в последние годы продолжают споры о том, приведет ли перевод пациентов на арипипразол с других антипсихотиков к обострению психоза. Эта тема впервые была освещена в систематическом обзоре клинических случаев [14] и в метаанализе рандомизированных исследований [15]. В некоторых исследованиях, сравнивающих эффективность арипипразола с другими АП, например, у азиатских популяций, сообщалось об ухудшении проявлений психоза [10, 16]. Полученные нами данные продемонстрировали, что в 28,3% случаев у больных наблюдалось умеренное усиление психопатологических проявлений, что в целом соответствует результатам ряда аналогичных научных исследований [17, 19, 38-40].

Кроме того, установлено, что переключение с другого АП на лечение арипипразолом (особенно одномоментное) сопряжено с риском возникновения симптомов «рикошета» (например, обострения психоза или возникновения акатизии после отмены), дискинезий, а также — появления признаков бессонницы и тревоги или М-холинергического «ребаунда», ввиду отсутствия у арипипразола собственного седативного и М-холинолитического действия, которое у предшествующего АП могло быть значительно более выраженным. Эти «рикошетные» симптомы нередко ошибочно приписывают ПЭ собственно арипипразола, что может привести к ошибочной преждевременной его отмене вследствие кажущейся «плохой переносимости» [17]. В нашем исследовании ни у одного пациента мы не зафиксировали симптомов «рикошета».

Как указывалось выше, переключение на арипипразол достаточно часто связано с наличием гиперпролактинемии (ГП) у больных, ранее получавших АП. В ряде краткосрочных исследований опыта применения арипипразола было показано, что терапия указанным препаратом приводила к снижению уровня пролактина [18, 28, 29]. Эти данные подтверждены в работе Kim S.W. и соавт., где было показано значимое ($p > 0,01$) снижение среднего (с 47,9 до 7,2 нг/мл) уровня пролактина при переходе на арипипразол пациентов, ранее получавших другие АВП. При этом число больных с ГП (с показателями $> 20,0$ нг/мл) также значимо ($p > 0,01$) снижалось (с 61,5 до 7,7%) [30]. Сходные результаты были получены при длительных исследованиях арипипразола. В работе

Pigott T.A. и соавт. при включении больных в исследование фоновый уровень пролактина был повышен как в группе арипипразола, так и плацебо, что, по мнению авторов, было связано с предшествующей ПФТ [31].

В нашем исследовании средние значения уровня пролактина как у R, так и у NR находились в нормативном диапазоне, и эффективность терапии не зависела от фоновых значений уровня пролактина: при более высоких значениях уровень гормона снижался, а при более низких — возрастал. Ни в одном случае не было зафиксировано аномально низких значений уровня гормона. В контролируемых клинических исследованиях сообщалось о снижении исходно повышенного уровня пролактина при использовании арипипразола по сравнению с плацебо [21, 22, 24]. В каждом из этих исследований уровень пролактина измерялся только как часть оценки безопасности арипипразола [27].

В отношении особенностей динамики уровней пролактина, связанной с выраженностью негативной симптоматики у больных шизофренией, на основании полученных нами результатов можно предположить, что у пациентов с более высокими фоновыми значениями негативных расстройств и значений пролактина при положительной терапевтической динамике будет происходить снижение уровня пролактина и, наоборот, при более низких фоновых показателях гормона — его повышение. По всей вероятности, та или иная динамика уровня пролактина у пациентов из группы R связана с фоновыми значениями гормона, а разнонаправленность динамики обусловлена специфическим профилем рецепторной активности арипипразола в отношении D_2 -рецепторов. Мы полагаем, что в данном случае можно говорить о восстановлении баланса в дофаминовой нейротрансмиссии на фоне приема препарата, так как он способен стабилизировать дофаминергическую активность: блокирует D_2 -рецепторы, если уровень дофамина повышен, инактивирует D_2 -рецепторы, если уровень дофамина понижен. Кроме того, было показано, что у пациентов-R с регрессивной динамикой уровня пролактина основное действие арипипразола как частичного агониста D_2 -рецепторов происходит в первый месяц терапии. Именно поэтому многие психиатры считают арипипразол представителем 3-го поколения антипсихотиков [17, 19].

Наблюдаемое повышение уровня пролактина у пациентов из группы NR, происходящее более интенсивно, может свидетельствовать о том, что у них влияние арипипразола на восстановление баланса дофаминовой нейротрансмиссии требует более длительного времени, чем у пациентов группы R. Это предположение подтверждается наличием значимой положительной корреляции между фоновыми показателями негативной симптоматики и уровнями пролактина в 4 точке исследования ($r = 0,52$, $p = 0,044$) у пациентов при неэффективности терапии. В доступной литературе нам не удалось найти исследований динамики уровней

гормона в зависимости от эффективности терапии и фоновых значений пролактина.

Заключение

Таким образом, полученные данные подтверждают эффективность терапии арипипразолом у больных с хронической шизофренией даже при быстром переключении с предыдущей антипсихотической терапии. Эффективность терапии не зависит от фоновых значений гормона: при высоких показателях происходит снижение, а при низких — повышение уровня пролактина. Полученные результаты согласуются с рядом исследований показателей пролактина у больных хронической шизофренией, где отмечены нормативные значения гормона и отсутствие их взаимосвязи с эффективностью терапии арипипразолом [27, 41].

Вместе с тем, следует подчеркнуть, что в ряде работ различия в показателях пролактина между группами R и NR оценивались только до начала лечения [33]. Полученные нами данные в отношении пациентов-NR, у которых выявлены отрицательные корреляционные зависимости между уровнем пролактина, возрастом, дозировкой препарата и длительностью заболевания, требуют более внимательного отношения к назначению арипипразола в связи с вероятностью снижения у них уровня пролактина до аномально низких значений [38], что может рассматриваться в качестве предиктора обострения психотических симптомов и могут быть полезными в клинической практике для пациентов с хронической шизофренией при переходе на арипипразол.

Исследование выполнено в рамках Госзадания, регистрационный номер:121041300178-6.

Литература / References

1. Ванюшина Е.А., Поплавская О.В., Черная Н.А. Диагностические сложности и возможные пути коррекции дезадаптации, возникшие вследствие простой шизофрении. *Фармация и фармакология*. 2015;5:29–30. Vanyushina EA, Poplavskaya OV, Chernaya NA. Diagnostic difficulties and possible ways to correct maladaptation resulting from simple schizophrenia. *Farmaciya i farmakologiya*. 2015;5:29–30. (in Russ.).
2. Горобец Л.Н. Вопросы переносимости и безопасности терапии арипипразолом. *Современная терапия психических расстройств*. 2013;1:24–30. Gorobets LN. Issues of tolerability and safety of aripiprazole therapy. *Sovremennaya terapiya psichicheskikh rasstrojstv*. 2013;1:24–30. (in Russ.).
3. Горобец Л.Н., Доровских И.В., Литвинов А.В., Буланов В.С., Гамдуллаев С.К., Павлова Т.А. Особенности секреции пролактина у больных с хронической шизофренией. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2022;32(1):5–12. Gorobets LN, Dorovskikh IV, Bulanov VS, Litvinov AV, Gamdullaev SK., Pavlova TA. Features of prolactin secretion in patients with chronic schizophrenia. *Social'naya i klinicheskaya psichiatriya*. 2022;32(1):5–12. (in Russ.).
4. Доровских И.В., Шайдеггер Ю.М., Павлова Т.А., Танкова О.И. Новые стратегии коррекции нежелательных нейроэндокринных явлений психофармакотерапии. *Эффективная фармакотерапия*. 2020;16(14):12–20. Dorovskikh IV, SHajdegger YuM, Pavlova TA, Tankova OI. New strategies for the correction of undesirable neuroendocrine phenomena of psychopharmacotherapy. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2020;16(14):12–20. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-14-12-20>. (in Russ.).
5. Кутько И. И., Панченко О.А., Ачкаускас Г.С., Линева А.Н. Современное лечение психотической шизофрении. *Дифференцированная биологическая терапия эндогенно-процессуальных психозов*. *Новости в медицине и фармации*. 2013;16(647):48–49. Ku'ko II, Panchenko OA, Achkauskas GS, Linev AN. Modern treatment of psychotic schizophrenia. Differentiated biological therapy of endogenous procedural psychoses. *Novosti v medicine i farmacii*. 2013;16(647):48–49. (in Russ.).
6. Мазо Г.Э., Горобец Л.Н. Замена антипсихотика как метод предотвращения формирования резистентности при шизофрении. *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М.Бехтерева*. 2017;3:74–80. Mazo GE, Gorobets LN. Replacement of antipsychotics as a method of preventing the formation of resistance in schizophrenia. *Obzrenie psichiatrii i medicinskoj psihologii im. V.M.Bekhtereva*. 2017;3:74–80. (in Russ.).
7. Мосолов С.Н. Антипсихотическая фармакотерапия шизофрении: от научных данных к клиническим рекомендациям. *Биологические методы терапии психических расстройств*. *Доказательная медицина — клинической практике*. Под редакцией С.Н. Мосолова. М. 2012. Mosolov S.N. Antipsichoticheskaya farmakoterapiya shizofrenii: ot nauchnyh dannyh k klinicheskim rekomendacijam. *Biologicheskie metody terapii psichicheskikh rasstrojstv. Dokazatel'naya medicina — klinicheskoy praktike*. Pod redakciej S.N.Mosolova. — М. 2012. (in Russ.).
8. Оруджев Н.Я., Иоанниди Д.А. Арипипразол (арипипразол): современный атипичный нейролептик при лечении шизофрении. *Лекарственный вестник*. 2017;1(65):48–54. Orudzhev NYa, Ioannidi DA. Aripiprazole (ariprizol): a modern atypical antipsychotic in the treatment of schizophrenia. *Lekarstvennyj vestnik*. 2017;1(65):48–54. (in Russ.).

9. Поткин С.Г., Саха А.Р., Куява М.Дж. и др. Арипипразол, атипичный антипсихотик с новым механизмом действия и рисперидон в сравнении с плацебо у больных шизофренией и шизоаффективным расстройством. Социальная и клиническая психиатрия. 2007;17(2):72-79. Potkin SG, Saha AR, Kuyava MDzh. Et al. Aripiprazole, an atypical antipsychotic with a novel mechanism of action, and risperidone versus placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Social'naya i klinicheskaya psichiatriya*. 2007;17(2):72-79. (in Russ.).
10. Тараканова Е.А., Кожанов А.В. Современная психофармакотерапия при шизофрении сохранения качества жизни больных. Вестник Академии знаний. 2015;12(1):120-125. Tarakanova EA, Kozhanov AV. Modern psychopharmacotherapy in schizophrenia preservation of the quality of life of patients. *Vestnik Akademii znaniy*. 2015;12(1):120-125. (in Russ.).
11. Akhondzadeh S, Rezaei F, Larijani B, Nejatisafa A-A, Kashani L, Abbasi SH. Correlation between testosterone, gonadotropins and prolactin and severity of negative symptoms in male patients with chronic schizophrenia. *Schizophr Res* 2006;84(2-3):405-410.
12. Alpay MA, Tutuncu R, Oner I et al. Relationship between plasma levels of prolactin and the severity of negative symptoms in patients with schizophrenia. *Bull. Clin. Psychopharmacol*. 2015;1(25):27-37.
13. Bhattacharjee J, El-Sayeh HG. Aripiprazole versus typical antipsychotic drugs for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008:CD006617
14. Byerly MJ, Marcus RN, Quynh-VanTran, Eudicone JM, Whitehead R, Baker RA. Effects of aripiprazole on prolactin levels in subjects with schizophrenia during cross-titration with risperidone or olanzapine: Analysis of a randomized, open-label study. *Journal Schizophrenia Research*. 2009;107(2-3):218-222.
15. Casey DE, Carson WH, Saha AR et al. Switching patients to aripiprazole from other antipsychotic agents: a multicenter randomized study. *Psychopharmacology*. 2003;166:391-399.
16. Chan HY, Lin WW, Lin SK, Hwang TJ, Su TP, Chiang SC et al. Efficacy and safety of aripiprazole in the acute treatment of schizophrenia in Chinese patients with risperidone as an active control: a randomized trial. *J. Clin. Psychiatry*. 2007;68(1):29-36. <https://doi.org/10.4088/JCP.v68n0104>.
17. Chen JX, Su YA, Bian QT, Wei LH, Zhang RZ, Liu YH et al. Adjunctive aripiprazole in the treatment of risperidone-induced hyperprolactinemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study. *Psychoneuroendocrinology*. 2015;58:130-140.
18. Jen YW, Hwang TJ, Chan HY et al. Abnormally low prolactin levels in schizophrenia patients after switching to aripiprazole in a randomized trial: a biomarker for rebound in psychotic symptoms? *BMC Psychiatry*. 2020;20(1):552. <https://doi.org/10.1186/s12888-020-02957-7>
19. Jordan S, Koprivica V, Chen R, Tottori K, Kikuchi T, Altar CA. The antipsychotic aripiprazole is a potent, partial agonist at the human 5-HT1A receptor. *Eur. J. Pharmacol*. 2002;441(3):137-140. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(02\)01532-7](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(02)01532-7).
20. Kane JM, Carson WH, Saha AR et al. Efficacy and safety of aripiprazole and haloperidol versus placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *J. Clin. Psychiatry*. 2002;63:763-771.
21. Kasper S, Lerman MN, VcQuade RD et al. Efficacy and safety of aripiprazole versus haloperidol for long-term maintenance treatment following acute relapse of schizophrenia. *Int. J. Psychopharmacol*. 2003;6:325-337.
22. Kim SW et al. Effectiveness of switching to aripiprazole from atypical antipsychotics in patients with schizophrenia. *Clinical Neuropharmacology*. 2009;32(5):243-249.
23. Konarzewska B, Wołczyński S, Szulc A, Galińska B, Popławska R, Waszkiewicz N. Effect of risperidone and olanzapine on reproductive hormones, psychopathology and sexual functioning in male patients with schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology* 2009;34(1):129-39
24. Li H, Luo J, Wang C, Xie S, Xu X, Wang X et al. Efficacy and safety of aripiprazole in Chinese Han schizophrenia subjects: a randomized, double-blind, active parallel-controlled, multicenter clinical trial. *Schizophr. Res*. 2014;157(1-3):112-119. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.05.040>.
25. Li X, Tang Y, Wang C. Adjunctive aripiprazole versus placebo for antipsychotic-induced hyperprolactinemia: meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2013;8(8):e70179. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0070179>.
26. Luo T, Liu Q, Yang Yu, Wei B. Aripiprazole for the treatment of duloxetine-induced hyperprolactinemia: A case report. *Journal of Affective Disorders*. 2019;250:330-332
27. Madhusoodanan et al., Hyperprolactinemia associated with psychotropics-a review. *Hum Psychopharmacol*. 2010;25(4):281-9
28. Marder SR et al., Aripiprazole in the treatment of schizophrenia: safety and tolerability in short-term, placebo-controlled trials. *Schizophr Res*. 2003;61(2-3):123-36
29. Meaney et al, Effects of long-term prolactin-raising antipsychotic medication on bone mineral density in patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 2004;184:503-8
30. Melkersson KI, Hulting AL, Rane AJ. Dose requirement and prolactin elevation of antipsychotics in male and female patients with schizophrenia or related psychoses. *Br J Clin Pharmacol* 2001;51(4):317-24.

31. Melkersson. Differences in prolactin elevation and related symptoms of atypical antipsychotics in schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(6):761-7.
32. Meng M et al. Using aripiprazole to reduce antipsychotic-induced hyperprolactinemia: meta-analysis of currently available randomized controlled trials. *Shanghai Arch Psychiatry*. 2015;27(1):4-17. <https://doi.org/10.11919/j.issn.1002-0829.215014>.
33. Molitch, Medication-induced hyperprolactinemia. *Mayo Clin Proc*. 2005;80(8):1050-7.
34. Pigott TA et al. Aripiprazole for the prevention of relapse in stabilized patients with chronic schizophrenia: a placebo-controlled 26-week study. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(9):1048-56.
35. Potkin SG et al. Aripiprazole, an antipsychotic with a novel mechanism of action, and risperidone vs placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(7):681-90.
36. Rajkumar RP. and psychopathology in schizophrenia: a literature review and reappraisal. *Schizophr Res Treatment* 2014;2014:175360.
37. Shim JC, Shin JG, Kelly DL, Jung DU, Seo YS, Liu KH, et al. Adjunctive treatment with a dopamine partial agonist, aripiprazole, for antipsychotic-induced hyperprolactinemia: a placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2007;164(9):1404-1410. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.06071075>.
38. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. Cambridge University Press. 4rd Ed. 2013.
39. Takeuchi H, Fathi A, Thiyanavadeivel S, Agid O, Remington G. Can aripiprazole worsen psychosis in schizophrenia? A meta-analysis of double-blind, randomized, controlled trials. *J Clin Psychiatry*. 2018;79(2):17r11489. <https://doi.org/10.4088/JCP.17r11489>.
40. Takeuchi H, Remington G. A systematic review of reported cases involving psychotic symptoms worsened by aripiprazole in schizophrenia or schizoaffective disorder. *Psychopharmacology*. 2013;228(2):175-185. <https://doi.org/10.1007/s00213-013-3154-1>.
41. Zhao J, Song X, Ai X, Gu X, Huang G, Li X, et al. Adjunctive aripiprazole treatment for risperidone-induced hyperprolactinemia: an 8-week randomized, open-label, comparative clinical trial. *PLoS One*. 2015;10(10):e0139717. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139717>.
42. Ziadi Trives M, Bonete Llacer JM, Garcia Escudero MA, Martinez Pastor CJ. Effect of the addition of aripiprazole on hyperprolactinemia associated with risperidone long-acting injection. *J Clin Psychopharmacol*. 2013;33(4):538-541. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3182970431>

Сведения об авторах:

Горобец Людмила Николаевна — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения психоэндокринологии Московского НИИ психиатрии — филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России; 106076, г. Москва, ул. Потешная, 3, корп. 10. E-mail: gorobetsln@mail.ru

Доровских Игорь Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, профессор-консультант ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий — Центральный военно-клинический госпиталь им. А.А. Вишневского» Министерства обороны Российской Федерации; 143420, Московская область, г. Красногорск, п. Новый, д. 1. E-mail: ig.dorovskih@yandex.ru

Литвинов Александр Викторович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения психоэндокринологии Московского НИИ психиатрии — филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России. E-mail: vccontact@gmail.com

Буланов Вадим Сергеевич — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения психоэндокринологии; Московского НИИ психиатрии — филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России. E-mail: bvadim612@gmail.com

Гамдуллаев Салам Курчиевич — врач-психиатр ГБОУ СО МО «Звенигородский психоневрологический интернат»; 143180 г. Звенигород, проезд Ветеранов, 6. E-mail: doc.gamdullaeff@yandex.ru

Павлова Татьяна Алексеевна — врач-психиатр, к.м.н., Клиника персональной медицины LaSalute; 109004 г. Москва, Большой Дровяной пер., 4, стр. 1. E-mail: pava-6@yandex.ru

Поступила 12.10.2022

Received 12.10.2022

Принята в печать 04.04.2023

Accepted 04.04.2023

Дата публикации 09.10.2023

Date of publication 09.10.2023

Дименсиональный подход к оценке делирия при COVID-19 у пожилых людей

Пашковский В.Э.^{1,2}, Петрова Н.Н.¹, Сивашова М.С.¹, Вукс А.Я.², Прокопович Г.А.³

¹Кафедра психиатрии и наркологии, Санкт-Петербургский государственный 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

Оригинальная статья

Резюме. Цель исследования — изучение структуры делирия у пациентов пожилого возраста с различным исходом коронавирусной инфекции. Материалы и методы. Исследование проводилось на базе госпиталя для ветеранов войн, г. Санкт-Петербург. В исследовании приняло участие 30 больных: 13 мужчин и 17 женщин (медиана возраста Med.70,5, межквартильный диапазон (inter quartile range IQR) 62-83) с установленным клиническим диагнозом: «Новая коронавирусная инфекция COVID-19 (ПЦР+), F05.86 другой делирий в связи с другими вирусными и бактериальными нейроинфекциями». Особенности делириозных проявлений изучали с помощью шкалы оценки тяжести делирия (Delirium Rating Scale-Revised-98 (DRS-R-98)). Мониторинг текущего физического состояния осуществлялся с помощью Национальной оценки раннего предупреждения (The National Early Warning Score (NEWS2) для COVID — 19.

Результаты. Все пациенты имели умеренные и тяжелые нарушения цикла «бодрствование-сон» по шкале DRS-R-98. Кроме того, часто встречались нарушения восприятия и долговременной памяти. Значимая корреляционная связь ($p < 0,05$) выявлена между тяжестью физического состояния и нарушениями цикла сон-бодрствование, лабильностью аффекта, формальными нарушениями мышления, двигательным возбуждением, дезориентировкой. Кроме того, получены значимые корреляционные связи ($p < 0,05$) между симптомами делирия и показателями физического состояния по шкале NEWS2. У пациентов с летальным исходом более выраженные нарушения фиксировались по признакам «сон — бодрствование» (Med.3,0, IQR 2,0-3,0 vs Med.2,0, IQR 2,0 — 3,0, $p = 0,0327$) и «двигательное возбуждение» (Med.2,0, IQR 1,0-2,5 vs Med.1,0, IQR 0,0- 2,0, $p = 0,441$). Логит-регрессионная модель показала, что переменные «частота дыхания», «частота сердечных сокращений и итоговый балл по шкале NEWS2 можно считать предикторами исхода заболевания.

Заключение. Делирий — одно из наиболее частых проявлений острой мозговой дисфункции, является серьезным осложнением COVID-19 у пациентов, получающих помощь в стационаре, и сильным предиктором неблагоприятного исхода коронавирусной инфекции у пациентов старшего возраста.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, делирий, нарушение сознания, нарушение цикла «бодрствование-сон», дименсии

Информация об авторах

Пашковский В.Э.* — e-mail: pashvladimir@yandex.ru <https://orcid.org/0000-0002-9596-3453>

Петрова Н.Н. — e-mail: petrova_nn@mail.ru <https://orcid.org/0000-0003-4096-6208>

Сивашова М.С. — e-mail: sivashova.mari@mail.ru <https://orcid.org/0000-0003-0822-2524>

Вукс А.Я. — e-mail: ayavuks@bekhterev.ru <https://orcid.org/0000-0002-6700-0609>

Прокопович Г.А. — e-mail: galinapro1@rambler.ru <https://orcid.org/0000-0001-7909-6727>

Как цитировать: Пашковский В.Э., Петрова Н.Н., Сивашова М.С., Вукс А.Я., Прокопович Г.А. Дименсиональный подход к оценке делирия при COVID-19 у пожилых людей. *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2023; 57:3:59-69. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2023-738>.

Конфликт интересов: В.Э. Пашковский и Н.Н. Петрова являются членами редакционного совета.

A dimensional approach to assessing delirium in COVID-19 in the elderly

Vladimir E. Pashkovskiy^{1,2}, Natalia N. Petrova¹, Mariya S. Sivashova¹, Alexandr Ya. Vuks², Galina A. Prokopovich³

¹Department of Psychiatry and Narcology, Saint Petersburg State University, Russia

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

³I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Research article

Summary. The aim of the study was to investigate the structure of delirium in elderly patients with different outcomes of coronavirus infection.

Materials and Methods. The study was carried out on the basis of Hospital for War Veterans, St. Petersburg. The study involved 30 patients: 13 male and 17 female (median age (*Med*) 70.5, interquartile range (*IQR*) 62-83) with clinical diagnosis: «New coronavirus infection COVID-19 (PCR+), F05.86 other delirium in association with other viral and bacterial neuroinfections. Peculiarities of delirium manifestations were studied using Delirium Rating Scale-Revised-98 (DRS-R-98). Current physical condition was monitored using The National Early Warning Score (NEWS2) for COVID-19.

Results: All patients had moderate to severe disorders of the wake-sleep cycle on the DRS-R-98 scale. In addition, perceptual and long-term memory impairments were common. A significant correlation ($p < 0.05$) was found between the severity of the physical condition and disorders of the sleep-wake cycle, lability of affect, formal thought disorders, motor agitation, and disorientation. In addition, there were significant correlations ($p < 0.05$) between delirium symptoms and physical status scores on the NEWS2 scale. In lethal patients, more pronounced disturbances were recorded on sleep-wake indicators (*Med*.3.0, *IQR* 2.0-3.0 vs *Med*.2.0, *IQR* 2.0- 3.0, $p = 0.0327$) and motor agitation (*Med*.2.0, *IQR* 1.0-2.5 vs *Med*.1.0, *IQR* 0.0- 2.0, $p = 0.441$). A logit regression model showed that the variables «respiratory rate,» «heart rate,» and the final NEWS2 score could be considered predictors of disease outcome.

Conclusion. Delirium, one of the most frequent manifestations of acute brain dysfunction, is a serious complication of COVID-19 in hospitalized patients and a strong predictor of adverse outcome of coronavirus infection in older patients.

Key words: coronavirus infection, delirium, impaired consciousness, disruption of the «wake-sleep» cycle, dimensia

Information about authors

Vladimir E. Pashkovskiy* — e-mail: pashvladimir@yandex.ru <https://orcid.org/0000-0002-9596-3453>

Natalia N. Petrova — e-mail: petrova_nn@mail.ru <https://orcid.org/0000-0003-4096-6208>

Mariya S. Sivashova — e-mail: sivashova.mari@mail.ru <https://orcid.org/0000-0003-0822-2524>

Alexandr Ya. Vuks — e-mail: ayavuks@bekhterev.ru <https://orcid.org/0000-0002-6700-0609>

Galina A. Prokopovich — e-mail: galinapro1@rambler.ru <https://orcid.org/0000-0001-7909-6727>

To cite this article: Pashkovskiy VE, Petrova NN, Sivashova MS, Vuks AY, Prokopovich GA. A dimensional approach to assessing delirium in COVID-19 in the elderly. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2023; 57:3:59-69. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2023-738>. (In Russ.)

Conflict of interest: Vladimir E. Pashkovskiy and Natalia N. Petrova are members of the editorial board.

Делирий представляет собой острое психическое расстройство, характеризующееся изменением уровня сознания, дезориентацией, когнитивными нарушениями [23, 26]. При заболеваниях, не связанных с COVID-19, делирий может быть самым ранним или даже единственным признаком инфекции [7].

В ретроспективных отчетах неврологических отделений термин «делирий» зачастую подменяется термином «нарушение сознания» [24]. Однако известно, что делирий ассоциирован с долгосрочными когнитивными и функциональными нарушениями, длительной госпитализацией и повышенной смертностью [9,16]. Исследования делирия, проведенные до пандемии новой коронавирусной инфекции, показали, что делирий был самым значительным независимым фактором, определяющим продолжительность пребывания

в больнице [14]. P.P. Pandharipande с соавт. исследовали 814 пациентов с дыхательной недостаточностью, у 74% которых во время пребывания в стационаре развился делирий [28]. Через 3 месяца у 40% пациентов общие когнитивные показатели были на 1,5 стандартных ошибок, а у 26% — на 2 стандартные ошибки ниже средних популяционных значений (аналогично показателям у пациентов с черепно-мозговой травмой средней степени тяжести и пациентов с легкой формой болезни Альцгеймера, соответственно). Хотя мониторинг делирия рекомендуется в многочисленных руководствах как часть рутинной клинической помощи, он до сих пор широко и последовательно не проводится [25].

В условиях пандемии COVID-19 установлено, что у 20–30% госпитализированных пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции

независимо от возраста возникает делирий или другие психические расстройства [17,24]. Ранние исследования COVID-19 выявили наличие делирия у 25-33% госпитализированных пациентов [13,15], у 65% [17], а по некоторым данным — у 80% пациентов отделений интенсивной терапии [18, 24, 36].

В одном исследовании было показано, что среди 113 пациентов, скончавшихся от COVID-19, делирий наблюдался в 22% случаев, по сравнению с 1% среди выздоровевших пациентов [11]. Делирий может сопровождаться нейропсихологическими осложнениями после выздоровления. На примере 148 пациентов с COVID-19 отделения интенсивной терапии оценили клиническое течение делирия, включая нейропсихологические результаты после выписки (США) [30]. Делирий был выявлен у 108 (73%) пациентов продолжительностью 10 (4-17) дней, что заметно превышает его длительность при других тяжелых заболеваниях. Среди пациентов с делирием преобладали женщины (70%), что расходится с данными других исследований о связи риска развития делирия с мужским полом [17]. Было отмечено, что в течение 2 месяцев после выписки у 24% этих пациентов были выявлены психотические расстройства (бред), у 23% — когнитивные нарушения, соответствующие уровню деменции, и у 12% — депрессия.

У пациентов, находящихся в отделении интенсивной терапии, имеется ряд факторов риска делирия [27]. Делирий может быть следствием прямой инвазии вируса в центральную нервную систему (ЦНС), индукции медиаторов воспаления в ЦНС, недостаточности других органов и систем, терапевтической седации, искусственной вентиляции легких или воздействия факторов окружающей среды, включая социальную изоляцию [21].

Хотя SARS-CoV-2 представляет опасность для людей всех возрастов, пациенты в возрасте 65 лет и старше подвержены наибольшему риску возникновения тяжелой коронавирусной инфекции, госпитализации, применения интенсивной терапии и смерти [33]. С другой стороны, делирий является распространенным расстройством у пожилых людей, но в 2/3 случаев остается не диагностированным [19,34].

У пациентов старшего возраста может наблюдаться делирий при отсутствии типичных признаков и симптомов SARS-CoV-2, таких как лихорадка или кашель. С этой точки зрения верификация делирия может способствовать раннему распознаванию COVID-19 у пожилых людей. Многоцентровое когортное исследование проводилось в 7 центрах США с включением 817 пациентов пожилого возраста с COVID-19, поступивших в отделение скорой помощи (возраст пациентов составил 77,7 (8,2) лет). 226 (28%) пациентов имели делирий при поступлении, среди них у 16% делирий был основным симптомом, а у 37% не было типичных симптомов коронавирусной инфекции (лихорадка или одышка). Факторами, связанными с делирием, были возраст старше 75 лет, прожи-

вание в доме престарелых и предыдущее использование психотропных препаратов, нарушение зрения, слуха, инсульт и болезнь Паркинсона. Делирий был связан с пребыванием в отделении интенсивной терапии и смертью [20].

Таким образом, делирий является распространенным осложнением SARS-CoV-2, имеющим несомненное прогностическое значение, особенно для пациентов старшего возраста, что обуславливает актуальность его изучения.

Цель исследования — изучение структуры делирия у пациентов пожилого возраста с различным исходом коронавирусной инфекции.

Материалы и методы. Исследование проводилось на базе Санкт-Петербургского госпиталя для ветеранов войн, в период, когда стационар был перепрофилирован в инфекционную больницу и принимал пациентов с новой коронавирусной инфекцией [4]. В исследовании приняло участие 30 больных: 13 мужчин и 17 женщин (медиана возраста *Med.*70,5, межквартильный диапазон (*inter quartile range* IQR) 62-83) с установленным клиническим диагнозом: «Новая коронавирусная инфекция COVID-19 (ПЦР+), F05.86 другой делирий в связи с другими вирусными и бактериальными нейроинфекциями».

Критериями включения явились: 1) подтверждение диагноза COVID-19 клиническими и бактериологическими методами, 2) отсутствие психических расстройств до заболевания COVID-19. Критерий исключения — возраст до 50 лет.

Высшее образование имели 18 (60%) пациентов, среднее специальное — 10 (33,4%), среднее — 2 (6,6%). До начала заболевания 6 (19,9%) чел. работали, 21 (70,1%) жили на пенсию и 3 (10,0%) имели случайные заработки. В браке состояло 14 (46,7%) пациентов, разведенных было 3 (10,0%), холостых 2 (6,6%) и вдовых — 11 (36, 7%). Инвалидность 2 группы по общему заболеванию была у 6 (20,0%) человек, 3-ей — у 3 (10,0%). 21 (70,0%) пациентов инвалидности не имели.

Эти 30 больных составили 2 группы — 14 пациентов в стадии клинической стабилизации, завершения стратификации риска неблагоприятного исхода (КС) и 16 пациентов с летальным исходом (ЛИ).

Все исследования проводились психиатрами, работавшими в красной зоне. Психиатрический диагноз устанавливался по МКБ-10. Тяжесть COVID-19 оценивали в соответствии с критериями Временных методических указаний Министерства здравоохранения РФ [1]. Особенности делириозных проявлений изучали с помощью шкалы оценки тяжести делирия (*Delirium Rating Scale-Revised-98* (DRS-R-98)) [5,35]. Мониторинг текущего физического состояния осуществлялся с помощью Национальной оценки раннего предупреждения (*The National Early Warning Score* (NEWS2)) для COVID — 19 [3,10].

Физическое обследование при делирии осуществлялось в динамике, проводилось дважды, при его появлении (1-е измерение) и на третий день его течения (2-е измерение). Больные, у

Таблица 1. Структура делирия по шкале DRS-R-98
Table 1. The structure of delirium according to the DRS-R-98 scale

Симптом	Степень*	Содержание	n**	n%***
нарушение цикла бодрствование-сон:	2	засыпание во время разговора; сон в течение дня с просыпанием ночью на короткие промежутки времени, во время которых возникает спутанность сознания	15	50,0
нарушение цикла бодрствование-сон:	3	инверсия суточного ритма; или тяжелая циркадная фрагментация с несколькими периодами сна и бодрствования; или тяжелая бессонница	15	50,0
нарушения восприятия и галлюцинации	3	присутствуют галлюцинации	23	76,6
лабильность аффекта.	2	несоответствие ситуации и смена аффекта каждые несколько минут, неспособность контролировать эмоции с относительной сохранностью реакций на замечания	15	50,0
формальные нарушения мышления	2	мысли слабо связаны друг с другом по ассоциациям, но большую часть времени понятны	16	53,3
ориентировка	2	дезориентация как во времени, так и в месте	17	56,6
нарушение внимания	2	трудность фокусировки и удержания внимания. При формальном тестировании пациенты делали много ошибок, нуждались в постоянных побуждениях к сосредоточению, в противном случае прекращали выполнение задания	15	50,0
кратковременная память.	2	при обследовании воспроизведение 1/3 элементов; другие элементы припоминаются после подсказки категорий, к которым эти элементы относятся	15	50,0
долговременная память	3	Значительные трудности с воспроизведением как текущих, так и прошлых событий	22	73,3
зрительно-пространственная ориентация	2	Необходимость неоднократных подсказок, чтобы не заблудиться в новой обстановке; трудность поиска знакомых объектов в окружающем пространстве. проблемы с поиском маршрута: дороги к дому, пути к палате внутри отделения.	16	53,3

Примечание. * градация по шкале DRS-R-98: 0 — нарушения отсутствуют, 1-легкие нарушения, 2-умеренные нарушения, 3 — тяжелые нарушения; **n — абсолютное количество больных, у которых был выявлен данный симптом; ***n(%) — процент больных у которых выявлен данный симптом.

Note. * Gradation according to the DRS-R-98 scale: 0 — no disorder, 1 — mild disorder, 2 — moderate disorder, 3 — severe disorder; **n — absolute number of patients in whom this symptom was detected; ***n(%) — percentage of patients in whom this symptom was detected.

которых летальный исход наступил ранее 3 дня течения делирия, в исследование не включались.

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета STATISTICA 12 по методикам, предназначенным для малых выборок [2]. При сравнении количественных нормально распределенных признаков применялся *t* критерий Стьюдента. Качественные, порядковые, независимые от вида распределения признаки сравнивались с использованием критериев Манна Уитни и Вальда-Вольфовица, зависимые — критерия Вилкоксона. Номинальные признаки сравнивались с помощью точного критерия Фишера. Корреляционная зависимость изучалась с помощью критерия Кендалла (τ). Для оценки прогноза исхода у больных COVID-19 был применен метод бинарной логистической регрессии. Принятый в

исследовании уровень статистической значимости $p \leq 0,05$.

Исследование было одобрено на заседании локального этического комитета Санкт-Петербургского госпиталя для ветеранов войн (протокол №26 от от 01 ноября 2021г.)

Результаты

Характеристика структуры делирия с выделением наиболее часто встречающихся симптомов, выявленных у $\frac{1}{2}$ и более пациентов, представлена в Табл.1.

Как видно из Табл.1, все пациенты имели умеренные и тяжелые нарушения цикла «бодрствование-сон». К высокорейтинговым симптомам также можно отнести тяжелые нарушения восприятия и долговременной памяти. Течение синдрома было

неодинаковым. Острое изменение поведения произошло в течение периода от нескольких дней до недели у 11 (36,6%), а резкое изменение поведения произошло за период от нескольких часов до 1 дня у 19 (63,3%) пациентов. Различными были и колебания тяжести симптомов. У 17 (56,6%) больных тяжесть симптомов менялась на протяжении часов, у 2 (6,6%) в течение нескольких минут и у 11 (36,6%) колебаний симптомов не отмечалось. Общий итог $26,6 \pm 4,6$ баллов.

В соответствии с временными указаниями [24], у всех больных был определен тип течения по физическому состоянию. Легкое течение было у 4 (13,3%), среднетяжелое у 7 (23,3%), тяжелое у 9 (30,1%) и крайне тяжелое у 10 (33,3%) больных. Данные мониторинга физического состояния больных при возникновении делирия (1-е измерение) и на третий день его течения (2-е измерение) представлены в Табл.2.

Значимое ухудшение показателей необходимости инсуффляции кислорода и систолического артериального давления наряду с тенденцией значимого увеличения общего балла в течении трех суток свидетельствует об ухудшении физического состояния больных за этот период.

Обнаружены корреляционные взаимосвязи между тяжестью заболевания в целом и симптомами делирия (Табл.3).

Значимая корреляционная связь выявлена между тяжестью физического состояния и нарушениями цикла сон-бодрствование, лабильностью аффекта, формальными нарушениями мышления, двигательным возбуждением, дезориентировкой. Кроме того, получены корреляционные связи между симптомами делирия и показателями физического состояния по шкале NEWS2. При первом измерении значимые связи обнаружены между: изменением показателя «сон-бодрость» — температурой тела ($T = -0,264906$, $p = 0,039792$) и систолическим АД ($T = -0,267261$, $p = 0,038063$); нарушениями восприятия и галлюцинациями — изменением уровня сознания ($T = 0,381190$, $p = 0,003093$); бредом — систолическим АД ($T = 0,264008$, $p = 0,040469$); лабильностью аффекта — систолическим АД ($T = -0,255879$, $p = 0,047051$); двигательным возбуждением — изменением насыщения крови кислородом ($T = 0,332295$, $p = 0,009912$) и частотой сердечных сокращений в 1 мин. ($T = 0,252724$, $p = 0,049838$); дезориентировкой — температурой тела ($T = -0,334415$, $p = 0,009450$); нарушением внимания — изменением уровня сознания ($T = 0,348337$, $p = 0,006864$); кратковременной памятью — температурой тела ($T = -0,363469$, $p = 0,004790$) и изменением уровня сознания ($T = 0,254786$, $p = 0,048001$); долговременной памятью — температурой тела ($T = -0,439298$, $p = 0,000651$) и изменением уровня сознания ($T = 0,307941$, $p = 0,016854$).

При втором измерении показатель «сон-бодрость» коррелировал с показателем необходимости инсуффляции кислорода ($T = 0,333333$, $p = 0,009683$); нарушения восприятия и галлюцинации с температурой тела ($T = 0,266100$, $p = 0,038908$) и с частотой сердечных сокращений в 1 минуту

($T = 0,260648$, $p = 0,043089$); бред с необходимостью инсуффляции кислорода ($T = -0,274397$, $p = 0,033208$); лабильность аффекта с изменением уровня сознания ($T = 0,294373$, $p = 0,022337$); речь с температурой тела ($T = -0,343415$, $p = 0,007694$); формальные нарушения мышления с изменением уровня сознания ($T = 0,317608$, $p = 0,013705$); двигательное возбуждение с необходимостью инсуффляции кислорода ($T = 0,300359$, $p = 0,019751$); кратковременная память с изменением уровня сознания ($T = 0,254786$, $p = 0,048001$); долговременная память с необходимостью инсуффляции кислорода ($T = 0,263822$, $p = 0,040610$) и изменением уровня сознания ($T = 0,307941$, $p = 0,016854$); зрительно-пространственная ориентация с частотой дыхания за 1 мин. ($T = 0,260680$, $p = 0,043063$).

Проведено сравнение между группами в стадии клинической стабилизации, завершения стратификации риска неблагоприятного исхода (КС) ($n = 14$) и пациентов с летальным исходом (ЛИ) ($n = 16$). Все измерения были проведены при жизни пациентов. Статистически значимых различий социально-демографических характеристик пациентов (пол, возраст, образование, занятость, брак, инвалидность по общему заболеванию) в группах сравнения не обнаружено ($p > 0,05$). Пациенты групп сравнения КС и ЛИ не различались по частоте сопутствующих соматических заболеваний. В группе ЛИ было значимо больше случаев острого респираторного синдрома (15 vs 5, $p = 0,0011$) и крайне тяжелого течения коронавирусной инфекции (10 vs 1, $p = 0,0003$). Пациенты со среднетяжелым течением достоверно чаще выявлялись в группе КС (7 vs 1, $p = 0,0099$). Различия по симптоматике, выявленной по шкале DRS-R-98 получены только по показателям «сон-бодрствование» и «двигательное возбуждение». В обоих случаях более выраженные нарушения фиксируются в группе ЛИ: «сон — бодрствование» ($Med.3,0$, IQR 2,0-3,0 vs $Med.2,0$, IQR 2,0 — 3,0, $p = 0,0327$); «двигательное возбуждение» ($Med.2,0$, IQR 1,0-2,5 vs $Med.1,0$, IQR 0,0- 2,0, $p = 0,441$).

При первом измерении по шкале NEWS 2 (Табл.4) значимых межгрупповых различий не выявлялось. При втором измерении различия были только по общему баллу. Так, в ЛИ он обозначал необходимость маршрутизации в отделение интенсивной терапии, а в КС требовал консультации врача отделения интенсивной терапии для оценки витальных функций.

В каждой группе были сопоставлены значения баллов шкалы NEWS 2 при 1-ом и 2-ом измерениях. Различия определялись с помощью критерия Вилкоксона. Улучшение показателя «насыщение крови кислородом» на уровне тенденции ($p = 0,0629$) отмечалось в группе КС. В группе ЛИ на 3-и сутки психоза на уровне тенденции ухудшался показатель частоты дыхания за 1 минуту ($p = 0,0678$) и достоверно выше была потребность в оксигенации ($p = 0,0277$).

Для построения прогностического правила использовались алгоритмы бинарной логистической регрессии [12]. Этот метод позволяет вычислить

Таблица 2 Мониторинг физического состояния по шкале NEWS2
Table 2 Monitoring of the physical condition according to the NEWS2 scale

Название	Первое измерение		Второе измерение		p****
	Балл* (Med)**	Балл (IQR)***	Балл (Med)	Балл (IQR)	
Частота дыхания за 1 мин.	0,0	0,0 -2,0	0,00	0,0-2,0	0,2488
Насыщение крови кислородом, %	1,0	1,0 -2,0	1,0	0,0-2,0	0,7439
Необходимость инсуффляции кислорода	1,0	0,0-1,0	1,0	1,0-1,0	0,0179
Температура тела, С	0,0	0,0-0,0	0,0	0,0-0,0	0,4008
Систолическое артериальное давление мм.рт.ст.	0,0	0,0-0,0	0,0	0,0-1,0	0,0250
Частота сердечных сокращений в 1 мин.	0,0	0,0-1,0	1,0	0,0-1,0	0,2367
Изменение уровня сознания	3,0	3,0-3,0	3,0	3,0-3,0	1,0000
ИТОГ	5,5	4,0-7,0	7,5	5,0-9,0	0,0680

Примечания. * в шкале NEWS2 принята следующая градация: 1—4 балла (низкий балл) требует оценки состояния пациента для его маршрутизации; 5—6 баллов (средний балл) или один из параметров 3 балла—требует консультации врача отделения интенсивной терапии для оценки витальных функций и решения вопроса о маршрутизации пациента; ≥ 7 баллов (высокий балл) как правило, требует маршрутизации пациента в отделение интенсивной терапии; **Med— медиана; *** IQR (*inter quartile range*)- межквартильный диапазон между 25% и 75% квартилями; ****p- значимость различий.

Notes. * The following grading has been adopted in the NEWS2 scale: 1 to 4 points (low score) requires assessment of the patient for routing; 5 to 6 points (medium score) or one of the parameters 3 points requires consultation with the ICU physician to assess vital function and decide on routing the patient; ≥ 7 points (high score) generally requires routing the patient to the ICU; **Med— median; *** IQR (*inter quartile range*)- interquartile range between 25% and 75% quartiles; ****p- significance of differences.

Таблица 3. Взаимосвязь между соматической тяжестью заболевания и симптомами делирия
Table 3. Relationship between somatic disease severity and symptoms of delirium

Название	T*	p**
бодрствование-сон	0,400016835	0,0019062029
галлюцинации	0,0753342525	0,558777852
бред	-0,131825953	0,30626946
лабильность аффекта	0,315496644	0,0143443825
речь	0,201112227	0,118570597
формальные нарушения мышления	0,275733469	0,0323607751
двигательное возбуждение	0,319538986	0,0131421588
моторная заторможенность	-0,0767272082	0,551530488
ориентировка	0,25017198	0,0521919865
нарушение внимания	0,199403192	0,121733587
кратковременная память	0,374364554	0,00366799855
долговременная память	0,195022426	0,130142687
зрительно-пространственная ориентация	0,125054101	0,331784432

Примечания. T*- Коэффициент ранговой корреляции T-Кендалла, p**-значимость различий
 Notes. T*- Kendall's rank correlation coefficient, p**-significance of differences

Таблица 4. Мониторинг физического состояния по шкале NEWS2
Table 4. Monitoring of the physical condition according to the NEWS2 scale

1-е измерение							
Показатель	Группа КС			Группа ЛИ			p***
	Med*	IQR**		Med	IQR		
		25%	75%		25%	75%	
Частота дыханий (в минуту)	0,00	0,00	2,00	0,00	0,00	2,00	0,771056
Сатурация SpO2(%)	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	2,00	1,000000
Потребность в оксигенации	1,00	0,00	1,00	1,00	0,00	1,00	0,983417
Систолическое АД (мм. рт. ст.)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,519353
Частота сердечных сокращений (в минуту)	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	1,00	0,417581
Температура тела (°C)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,966841
Нарушение сознания	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	0,787000
Общий балл	5,50	4,00	9,00	8,00	6,50	9,50	0,917228
2-е измерение							
Частота дыханий (в минуту)	0,00	0,00	2,00	2,00	0,00	2,00	0,204834
Сатурация SpO2(%)	1,00	0,00	1,00	2,00	0,50	2,00	0,047353
Потребность в оксигенации	1,00	0,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,176683
Систолическое АД (мм. рт. ст.)	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,560575
Частота сердечных сокращений (в минуту)	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	1,00	0,104965
Температура тела (°C)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,270628
Нарушение сознания	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	0,755209
Общий балл	5,50	3,00	8,00	8,00	6,50	9,50	0,034480

Примечания. В шкале NEWS2 принята следующая градация: 1—4 балла (низкий балл) требует оценки состояния пациента для его маршрутизации; 5—6 баллов (средний балл) или один из параметров 3 балла—требует консультации врача отделения интенсивной терапии для оценки витальных функций и решения вопроса о маршрутизации пациента; ≥7 баллов (высокий балл) как правило, требует маршрутизации пациента в отделение интенсивной терапии; *Med— медиана; ** IQR (*inter quartile range*)- межквартильный диапазон между 25% и 75% квартилями; ***p- значимость различий

Notes. The NEWS2 scale adopts the following grading: 1 to 4 points (low score) requires assessment of the patient for routing; 5 to 6 points (medium score) or one of the parameters 3 points requires consultation with the ICU physician to assess vital functions and decide on routing the patient; ≥7 points (high score) generally requires routing the patient to the ICU; *Med— median; ** IQR (*inter quartile range*)- interquartile range between 25% and 75% quartiles; ***p- significance of differences

вероятности наступления одного из двух исходов случайной величины, в зависимости от нескольких определяющих её переменных, её предикторов. Уравнение для оценки вероятности отнесения наблюдаемого к одной из двух групп:

$$p = \frac{1}{1+e^{-z}}$$

где $e = 2,718$ — основание натуральных логарифмов, $z = b_0 + b_1x_1 + \dots + b_nx_n$ — регрессионное уравнение, коэффициенты которого и необходимо определить. Т.е. формула для вероятности исхода приобретает вид:

$$p = \frac{1}{1+e^{-B_0 - B_1 X_1 - \dots - B_n X_n}}$$

В нашей работе зависимым признаком является исход, с градациями: летальный (0) и нелетальный (1). Прогноз строится для нелетального исхода.

Из первоначального набора 12 признаков методом «Forward Stepwise (Likelihood Ratio)» в уравнение логистической регрессии в качестве предикторов были отобраны 3 признака по шкале NEWS 2: балл «частота дыхания за 1 минуту при первом измерении» (ЧД-1), балл «частота сердечных сокращений в 1 минуту при повторном измерении на третий день болезни (ЧСС-2) и общий балл при повторном измерении на третий день болезни (ОБ-2). Отобранные признаки объясняют 74% вариативности прогнозируемой переменной, что следует из данных Табл.5.

Таблица 5. Сводка для модели
Table 5. Model summary

шаг	-2Log-правдоподобие	R2 Кокса и Снелла	R2 Найджелкерка
1	25,497a	0,405	0,543
2	20,822b	0,491	0,658
3	16,972c	0,552	0,740

А достигнутый уровень критерия Хосмера-Лемешова (Табл.6) означает, что расстояние между наблюдаемыми и ожидаемыми распределениями исходов близки, и модель достаточно точно воспроизводит результаты наблюдения.

Таблица 6. Проверка согласия Хосмера-Лемешова
Table 6. Hosmer-Lemeshev agreement test

шаг	Хи-квадрат	Степень свободы	Значение
1	4,636	6	0,591
2	3,765	8	0,878
3	3,783	8	0,876

Из Табл.7 следует, что наиболее сильно на исход влияют переменные ОБ-2 и ЧД-1. Переменная ЧСС-2 влияет слабее. Из отношения шансов следует, что шанс нелетального исхода увеличивается по мере увеличения балла частоты дыхания за 1 мин по шкале NEWS 2 в начале ДР и уменьшается при увеличении балла частоты сердечных сокращений в 1 мин и общего балла на третий день течения ДР. Заметим, что более надёжно значимости

Таблица 7. Коэффициенты регрессии и их оценки
Table 7. Regression coefficients and their estimates

Показатели	ЧД-1	ЧСС-2	ОБ-2	Константа
Коэффициент	0,6999	-0,1341	-0,9908	4,6938
Стандартная ошибка	0,3816	0,0760	0,4276	7,8828
Хи-квадрат Вальда	3,3643	3,1094	5,3678	0,3546
Степень свободы	1	1	1	1
Уровень значимости	0,067	0,078	0,021	0,552
Отношение шансов	2,0136	0,8745	0,3713	109,270

Таблица 8. Модель с удаленным членом
Table 8. Model with member removed

Переменные	Логарифмическое правдоподобие модели	Изменение 2-логарифмического правдоподобия	Степень свободы	Значимость изменения
ЧД-1	-10,725	4,478	1	,034
ЧСС-2	-10,411	3,850	1	,050
ОБ-2	-13,190	9,407	1	,002

признаков, в случае небольшого числа наблюдений, определяются в Табл.8 — оценки модели при удалении признака.

Используя коэффициенты из Табл.7, получаем регрессионное уравнение:

$$Z = 4,6938 + 0,6999 X_1 - 0,1341 X_2 - 0,9908 X_3,$$

где: X_1 — балл ЧД-1, X_2 — балл ЧСС-2, X_3 — ОБ-2. Тогда формула для вероятности исхода приобретает вид:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-4,6938 - 0,6999 X_1 + 0,1341 X_2 - 0,9908 X_3}}$$

Таким образом, модель показывает, что переменные: X_1 — балл «частота дыхания» (ЧД-1), X_2 — балл «частота сердечных сокращений» (ЧСС-2) и X_3 — итоговый балл (ОБ-2) — можно считать предикторами исхода заболевания.

Обсуждение

В период пандемии важным является выявление делирия у пожилых людей как возможного проявления коронавирусной инфекции [6]. Вместе с тем, делирий традиционно рассматривается как синдром нарушения сознания, без целостной оценки его сложной структуры [32]. Среди работ, посвященных психозам, ассоциированным с коронавирусной инфекцией, одни авторы относят к делирию только спутанность сознания, а депрессивное настроение, тревогу, нарушение памяти, бессонницу рассматривают в рамках других синдромов [31]. Другие — отмечают при коронавирусных делириях повышение частоты миоклонии, ригидности, алоии и абулии [8]. Кроме того, клиника делирия при COVID 19 неоднородна. По данным Т.Е. Poloni с соавт. [29] в острой фазе у 52,4% его пациентов выявлялся гипоактивный делирий, а у 47,6% — гиперактивный.

Применение в нашем исследовании DRS-R-98 позволило осуществить всестороннюю количественную оценку делирия у пациентов старшего возраста с COVID-19. Показано, что все обследованные пациенты имели умеренные и тяжелые нарушения цикла «бодрствование-сон», что отличается от характеристик делирия по данным других исследователей. Результаты настоящего исследо-

вания свидетельствуют, что для делирия на фоне коронавирусной инфекции также характерны тяжелые нарушения восприятия и долговременной памяти. Эти данные, в целом, соотносятся с результатами J. Helms с соавт. о наличии когнитивной дисфункции у пациентов с делирием [18]. В отличие от делирия, наблюдавшегося у пациентов отделения респираторной интенсивной терапии и характеризовавшегося нарушениями внимания и мыслительного процесса во всех случаях [32], в нашей работе преобладающими были нарушения цикла сон-бодрствование. Установлен параллелизм между тяжестью коронавирусной инфекции и симптомами делирия. Установлено, что делирий связан с высокой смертностью пациентов с COVID-19, что коррелирует с данными F.B. Garcez с соавт. об ассоциации делирия с увеличением продолжительности госпитализации, лечением в отделении интенсивной терапии с использованием искусственной вентиляции легких [15].

Ограничение использования шкалы DRS-R-98 связано с трудностью проведения повторных серийных оценок и отсутствием дифференциальной оценки гипер- и гипоактивности [22]. К сожалению, отсутствуют данные об использовании DRS-R-98 при других инфекционных психозах. Однако при сравнении наших данных с данными, полученными при оценке интоксикационного делирия (делириозного синдрома при отравлении 1,4-бутандиолом) [5], обнаружилось сходство итоговых баллов по шкале DRS-R-98, что говорит о близости ряда проявлений органического делириозного синдрома, несмотря на различную этиологию.

Заключение

Делирий — одно из наиболее частых проявлений острой мозговой дисфункции, является серьезным осложнением COVID-19 у пациентов, получающих помощь в стационаре, и сильным предиктором неблагоприятного исхода коронавирусной инфекции у пациентов старшего возраста. Выявлено, что именно наличие таких признаков, как «сон-бодрствование» и «двигательное возбуждение» по DRS-R-98 могут рассматриваться как предикторы худших исходов коронавирусной инфекции, наряду с такими соматическими предикторами исхода заболевания, как «частота дыхания», «частота сердечных сокращений» «итоговый балл шкалы NEWS2» на 3-й день течения делирия.

Литература / References

1. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (Covid 19) Версия 14 Министерства здравоохранения РФ [static-0.minzdrav.gov.ru]. static-0.minzdrav; 2021. Доступно: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/041/original/BMP_COVID-19_V14_27-12-2021.pdf (In Russ.).
2. Носовский А.М., Пихлак А.Э., Логачев В.А. и др. Статистика малых выборок в медицин-

- ских исследованиях. Российский медицинский журнал. 2013;6:57-60
Nosovskiy AM, Pikhak AE, Logachev VA, et al. Small-data statistics analysis in medical studies. Rossijskij medicinskij zhurnal. 2013;6:57-60 (in Russ.).
3. Попова К.Н., Жуков А.А., Зыкина И.Л. и др. Шкала NEWS2 в практике работы инфекционного госпиталя для больных COVID-19. Внедрение и результаты. Вестник анестезиологии и реаниматологии 2021;18(1):7-16.

- Porova KN, Zhukov AA, Zykina IL et al. NEWS2 score in the practice of infectious diseases hospital in COVID-19 patients. Implementation and results. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2021;18(1):7-16.
<https://doi.org/10.21292/2078-5658-2021-18-1-7-16> (in Russ.).
4. Прокопович Г.А., Владыкина Т.В., Сивашова М.С., Зуева О.Н. Опыт работы психиатрической и психотерапевтической служб инфекционного стационара в условиях пандемии COVID-19. *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2021;1:67-76.
Prokopovich GA, Vladykina TV, Sivashova MS, Zueva ON. Experience of the psychiatric and psychotherapy services of an infectious hospital in the context of the COVID-19 pandemic. *Obzrenie psikiatrii i medicinskoj psihologii im. V.M. Bekhtereva*. 2021;1:67-76.
<https://doi.org/10.31363/2313-7053-2021-1-67-76> (in Russ.).
 5. Синенченко А.А., Лодягин А.Н., Батоцыренов Б.В. Оптимизация интенсивной терапии делириозного синдрома при отравлениях 1,4-бутандиолом. *Общая реаниматология*. 2020;16(3):85-93.
<https://doi.org/10.15360/1813-9779-2020-3-85-93>
Sinenchenko AG, Lodyagin AN, Butotsyrenov BV. Optimizing the Intensive Care Treatment of Delirium in Patients with 1,4-butanediol Intoxication. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2020;16(3):85-93.
<https://doi.org/10.15360/1813-9779-2020-3-85-93> (In Russ.).
 6. Цой Л.В. COVID-19-ассоциированный делирий: механизмы развития и особенности течения. *Медицинский вестник Юга России*. 2021;12(1):33-37.
 7. Tsoy LV. COVID-19 associated delirium: pathogenetic mechanisms of induction and clinical features. *Medicinskij vestnik Yuga Rossii*. 2021;12(1):33-37.
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2021-12-1-33-37> (in Russ.).
 8. Ahmad I, Rathore FA. Neurological manifestations and complications of COVID-19: A literature review. *J Clin Neurosci*. 2020;77:8-12.
<https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.05.017>.
 9. Baller EB, Hogan CS, Fusunyan MA, et al. Neuro-covid: Pharmacological Recommendations for Delirium Associated With COVID-19. *Psychosomatics*. 2020;61(6):585-596.
<https://doi.org/10.1016/j.psym.2020.05.013>.
 10. Brummel NE, Jackson JC, Pandharipande PP et al. Delirium in the ICU and subsequent long-term disability among survivors of mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 2014;42(2):369-77.
<https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182a645bd>.
 11. Carr E, Bendayan R, Bean D, et al. Evaluation and improvement of the National Early Warning Score (NEWS2) for COVID-19: a multi-hospital study. *BMC Med*. 2021;19(1):23.
<https://doi.org/10.1186/s12916-020-01893-3>. PMID: 33472631; PMCID: PMC7817348.
 12. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020;368:m1091.
<https://doi.org/10.1136/bmj.m1091>.
 13. Cox D.R., Snell, E.J. *Analysis of Binary Data*. 2nd Edition, Chapman & Hall, London. 1989
 14. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, et al. Features of 20133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1985.
<https://doi.org/10.1136/bmj.m1985>.
 15. Ely EW, Gautam S, Margolin R, et al. The impact of delirium in the intensive care unit on hospital length of stay. *Intensive Care Med*. 2001;27(12):1892-900.
<https://doi.org/10.1007/s00134-001-1132-2>.
 16. Garcez FB, Aliberti MJR, Poco PCE, et al. Delirium and Adverse Outcomes in Hospitalized Patients with COVID-19. *J Am Geriatr Soc*. 2020;68(11):2440-2446.
<https://doi.org/10.1111/jgs.16803>.
 17. Girard TD, Jackson JC, Pandharipande PP, et al. Delirium as a predictor of long-term cognitive impairment in survivors of critical illness. *Crit Care Med*. 2010;38(7):1513-20.
<https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181e47be1>. PMID: 20473145; PMCID: PMC3638813.
 18. Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med*. 2020;382(23):2268-2270.
<https://doi.org/10.1056/NEJMc2008597>.
 19. Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Delirium and encephalopathy in severe COVID-19: a cohort analysis of ICU patients. *Crit Care*. 2020;24(1):491.
<https://doi.org/10.1186/s13054-020-03200-1>.
 20. Kennedy M, Enander RA, Tadiri SP, et al. Delirium risk prediction, healthcare use and mortality of elderly adults in the emergency department. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62(3):462-9.
<https://doi.org/10.1111/jgs.12692>.
 21. Kennedy M, Helfand BKI, Gou RY et al. Delirium in Older Patients With COVID-19 Presenting to the Emergency Department. *JAMA Netw Open*. 2020;3(11):e2029540.
<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.29540>. PMID: 33211114; PMCID: PMC7677760.
 22. Kotfis K, Williams Roberson S, Wilson JE, et al. COVID-19: ICU delirium management during SARS-CoV-2 pandemic. *Crit Care*. 2020;24(1):176.
<https://doi.org/10.1186/s13054-020-02882-x>.
 23. Lee Y, Ryu J, Lee J, et al. Korean version of the delirium rating scale-revised-98: reliability and validity. *Psychiatry Investig*. 2011;8(1):30-8.
<https://doi.org/10.4306/pi.2011.8.1.30>.
 24. MacLulich AM, Hall RJ. Who understands delirium? *Age Ageing*. 2011;40(4):412-4.

- <https://doi.org/10.1093/ageing/afr062>.
26. Mao L, Jin H, Wang M et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):683-690. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>.
 27. Marra A, Kotfis K, Hosie A et al. Delirium Monitoring: Yes or No? That Is The Question. *Am J Crit Care.* 2019;28(2):127-135. <https://doi.org/10.4037/ajcc2019874>.
 28. Oh ES, Fong TG, Hshieh TT, Inouye SK. Delirium in Older Persons: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA.* 2017;318(12):1161-1174. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.12067>.
 29. Pan Y, Yan J, Jiang Z, Luo J et al. Incidence, risk factors, and cumulative risk of delirium among ICU patients: A case-control study. *Int J Nurs Sci.* 2019;6(3):247-251. <https://doi.org/10.1016/j.ijnss.2019.05.008>.
 30. Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC et al. Long-term cognitive impairment after critical illness. *N Engl J Med.* 2013;369(14):1306-16. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1301372>.
 31. Poloni TE, Carlos AF, Cairati M et al. Prevalence and prognostic value of Delirium as the initial presentation of COVID-19 in the elderly with dementia: An Italian retrospective study. *EClinicalMedicine.* 2020;26:100490. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100490>.
 32. Ragheb J, McKinney A, Zierau M et al. Delirium and neuropsychological outcomes in critically ill patients with COVID-19: a cohort study. *BMJ Open.* 2021;11(9):e050045. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-050045>.
 33. Rogers JB, Chesney E, Oliver D et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry.* 2020;7(7):611-627. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30203-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30203-0).
 34. Sharma A, Malhotra S, Grover S, Jindal SK. Symptom profile as assessed on delirium rating scale-revised-98 of delirium in respiratory intensive care unit: A study from India. *Lung India.* 2017;34(5):434-440. https://doi.org/10.4103/lungindia.lungindia_416_14.
 35. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance—United States, January 22–May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(24):759-765. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6924e2>.
 36. Suffoletto B, Miller T, Frisch A, Callaway C. Emergency physician recognition of delirium. *Postgrad Med J.* 2013;89(1057):621-5. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2012-131608>.
 37. Trzepacz PT, Mittal D, Torres R, Canary K, Norton J, Jimerson N. Validation of the Delirium Rating Scale-revised-98: comparison with the delirium rating scale and the cognitive test for delirium. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2001;13(2):229-42. <https://doi.org/10.1176/jnp.13.2.229>.
 38. Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA et al. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry.* 2020;7(10):875-882. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30287-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30287-X).

Сведения об авторах

Владимир Эдуардович Пашковский — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», ведущий научный сотрудник научно-организационного отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Санкт-Петербург, Россия. E-mail: pashvladimir@yandex.ru

Наталья Николаевна Петрова — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет». E-mail: petrova_nn@mail.ru

Мария Сергеевна Сивашова — аспирант кафедры психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет». E-mail: sivashova.mari@mail.ru

Александр Янович Вукс — главный специалист научно-организационного отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: ayavuks@bekhterev.ru

Галина Анатольевна Прокопович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова». E-mail: galinapro1@yandex.ru

Поступила 16.11.2022

Received 16.11.2022

Принята в печать 14.12.2022

Accepted 14.12.2022

Дата публикации 09.10.2023

Date of publication 09.10.2023

О разработке системной (биопсихосоциальной) модели прогноза при сердечно-сосудистых заболеваниях. Часть 2

Щелкова О.Ю.¹, Яковлева М.В.¹, Еремина Д.А.¹, Шиндрик Р.Ю.², Круглова Н.Е.³, Горбунов И.А.¹,
Демченко Е.А.⁴

¹Санкт-Петербургский государственный университет, Россия

²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова, Россия

³Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена,
Санкт-Петербург, Россия

⁴Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

Оригинальная статья

Резюме. Авторами предпринята попытка построить, обосновать и верифицировать модель комплексного (медицинского, социального и психологического) прогноза при сердечно-сосудистых заболеваниях, охватывающую аспекты болезни, лечения и жизненного функционирования больных. Для реализации цели был использован междисциплинарный комплекс методов. Исследование включило 437 пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца или хронической сердечной недостаточностью как ишемической, так и неишемической этиологии, которым были определены показания к хирургическому лечению по профилю «сердечно-сосудистая хирургия» (т. е. пациенты до кардиохирургической операции), а также перенесшие хирургическое вмешательство.

В Части 2 статьи представлены результаты 3-х завершающих этапов исследования. Это следующие этапы: 5) Выделенные группы показателей были разбиты на подгруппы: «Факторы актуального состояния» (отражающие актуальное психологическое состояние пациентов, характеризующие когнитивную и эмоционально-аффективную сферы) и «Факторы фона» (отражающие относительно стабильные характеристики болезни, социально-поведенческие и личностные особенности пациентов). 6) Был проведен повторный факторный анализ, в результате которого были получены 11 вторичных факторов: 5 — в группе «Факторы актуального состояния» («Психологическое благополучие», «Качество жизни в условиях кардиологического заболевания», «Снижение невербальных когнитивных функций на фоне тревоги», «Положительное настроение и состояние когнитивных функций», «Состояние мнестической функции») и 6 — в группе «Факторы фона» («Неконструктивное поведение в условиях болезни», «Профессиональные мотивы и тяжесть сердечно-сосудистого заболевания», «Психосоциальные факторы риска ишемической болезни сердца», «Мотивация пациента, напряженность и тяжесть хронической сердечной недостаточности», «Социальная поддержка и жизнестойкость», «Приверженное поведение и рациональность мышления»). 7) С использованием методов математического моделирования и нейронных сетей было определено прогностическое значение вышеперечисленных факторов и построена системная модель прогноза, способная с точностью до 80% предсказывать значение всех факторов «актуального состояния» в любое заданное время (дни после операции). В перспективе планируется построение модели для группы «факторов фона».

Выявление прогностически значимых характеристик больных уже на этапе подготовки к кардиохирургическому вмешательству может способствовать оптимизации психологической подготовки к нему пациента, индивидуализации программы послеоперационной реабилитации.

Ключевые слова: Биопсихосоциальный подход; кардиопсихология; высокотехнологичные операции на сердце; когнитивное функционирование; приверженность лечению; качество жизни, связанное со здоровьем; прогностическая модель.

Информация об авторах

Щелкова Ольга Юрьевна — e-mail: o.shhelkova@spbu.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9444-4742>

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

Еремина Дарья Алексеевна — e-mail: d.eremina@spbu.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0076-0347>

Шиндрик Роман Юрьевич — e-mail: shindrikov@list.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2942-9217>

Круглова Надежда Евгеньевна — e-mail: nkruglova2016@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0733-1641>

Автор, ответственный за переписку: Яковлева Мария Викторовна — e-mail: m.v.yakovleva@spbu.ru, mariaiakovleva@mail.ru

Corresponding author: Maria V. Iakovleva — e-mail: m.v.yakovleva@spbu.ru, mariaiakovleva@mail.ru

Горбунов Иван Анатольевич — e-mail: i.a.gorbunov@spbu.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7558-750X>
Демченко Елена Алексеевна — e-mail: demchenko_ea@almazovcentre.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7173-0575>

Как цитировать. Щелкова О.Ю., Яковлева М.В., Еремина Д.А., Шиндрик Р.Ю., Круглова Н.Е., Горбунов И.А., Демченко Е.А. О разработке системной (биопсихосоциальной) модели прогноза при сердечно-сосудистых заболеваниях. Часть 2. *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2023; 57:3:70-79. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2023-732>.

Конфликт интересов: О.Ю. Щелкова является членом редакционной коллегии.

On the development of a systemic (biopsychosocial) prediction model for cardiovascular disease. Part II

Olga Yu. Shchelkova¹, Maria V. Iakovleva¹, Daria A. Eremina¹, Roman Yu. Shindrikov², Nadezhda E. Kruglova³, Ivan A. Gorbunov¹, Elena A. Demchenko⁴

¹Saint Petersburg State University, Russia

²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Russia

³Gerzen State Pedagogical University of Russia, Saint Petersburg, Russia

⁴Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Research article

Summary. The authors have attempted to design and verify a model of comprehensive (medical, social and psychological) prognosis in cardiovascular disease, which would cover aspects of patients' illness, treatment and life functioning. A multidisciplinary set of methods was used to realise the aim. The study included 437 patients suffering from coronary heart disease or chronic heart failure, both of ischaemic and non-ischaemic etiology, who were referred for cardiovascular surgery, and who had undergone surgical intervention.

Part II of the article presents the results of the 3 final stages of the study. These are the following: 5) The studied indicators were divided into the following subgroups: "Current state factors" (reflecting the patients' current psychological state, characterising their cognitive and emotional-affective spheres) and "Baseline factors" (reflecting relatively stable characteristics of the disease, socio-behavioural and personal features of the patients). 6) A new factor analysis was performed, resulting in 11 secondary factors: 5 in the group of "Current state factors" ("Psychological well-being", "Quality of life in the face of cardiac disease", "Reduced non-verbal cognitive functions due to anxiety", "Positive mood and cognitive state", "State of mnemonic function") and 6 in the group of "Baseline factors" ("Non-constructive behaviour in the face of disease", "Occupational motives and severity of cardiovascular disease", "Psychosocial risk factors for coronary heart disease", "Patient motivation, tension and severity of chronic heart failure", "Social support and resilience", "Adherent behaviour and rational thinking"). 7) We used mathematical modelling and a neural network to determine the prognostic value of the above factors and to construct a systematic prediction model that will be capable of predicting the value of all "Current state factors" at any given time (days after surgery) with an accuracy of up to 80%. In the future, we plan to design a model for the "Baseline factors".

The identification of prognostically relevant patients' characteristics at the stage of preparation for cardiac surgery can help to optimise psychological help for the patient during this time and individualise the postoperative rehabilitation programme.

Keywords: Biopsychosocial approach; cardiopsychology; high-tech heart surgery; cognitive functioning; adherence to treatment; health-related quality of life; predictive model.

Information about the authors

Olga Yu. Shchelkova — e-mail: o.shhelkova@spbu.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9444-4742>

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

Daria A. Eremina — e-mail: d.eremina@spbu.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0076-0347>

Roman Yu. Shindrikov — e-mail: shindrikov@list.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2942-9217>

Nadezhda E. Kruglova — e-mail: nkruglova2016@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0733-1641>

Ivan A. Gorbunov — e-mail: i.a.gorbunov@spbu.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7558-750X>

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

To cite this article: Shchelkova OYu, Iakovleva MV, Eremina DA, Shindrikov RYu, Kruglova NE., Gorbunov IA, Demchenko EA. On the development of a systemic (biopsychosocial) prediction model for cardiovascular disease. Part II. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2023; 57:3:70-79. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2023-732>. (In Russ.)

Conflict of interest: Olga Yu. Shchelkova is member of the editorial board.

С целью комплексного изучения различных характеристик больных ССЗ (клинических, демографических, психосоциальных, поведенческих, психологических и пр.), их динамики в процессе реабилитации после оперативного лечения и прогностической значимости в отношении медицинского, социального и психологического прогноза при ССЗ было проанализировано 245 показателей на контингенте из 437 пациентов, страдающих ИБС или ХСН — как ишемической, так и неишемической этиологии. В связи с задачей построения системной (биопсихосоциальной) модели прогноза при ССЗ, охватывающей различные аспекты болезни, лечения и жизненного функционирования больных, был реализован ряд этапов, связанных с теоретическим и математико-статистическим анализом имеющихся в литературе и полученных в настоящем исследовании эмпирических данных (описание первых 4-х этапов см. в Части 1 данной статьи).

Результаты

Этап 5. На данном этапе выделенные 5 групп показателей (клинические, социально-поведенческие, личностные характеристики, показатели эмоционального состояния, показатели когнитивного функционирования), составивших 24 первичных фактора, были разбиты на две подгруппы, в которые вошли:

- 1) факторы, отражающие актуальное психологическое состояние пациентов, а именно факторы, характеризующие когнитивную и эмоционально-аффективную сферы пациентов; эта подгруппа была названа «Факторы актуального состояния»;
- 2) факторы, отражающие относительно стабильные характеристики болезни (клинические характеристики), а также социально-поведенческие и личностные особенности пациентов; эта подгруппа была названа «Факторы фона».

Этап 6. Каждая из двух подгрупп вновь была подвергнута факторному анализу, по результатам которого было выделено 11 вторичных факторов, включивших все изученные в исследовании переменные.

Результаты факторного анализа подгруппы «Факторы актуального состояния»

В первой подгруппе было выделено 5 факторов, объясняющих 63% суммарной дисперсии.

Фактор 1 (информативность 15,6%) — «Психологическое благополучие». В этот фактор с положительными значениями вошли показатели качества жизни, отсутствие признаков тревоги и депрессии, высокие баллы по шкале «Ориентировка» (методика КНОКС).

Фактор 2 (информативность 13,7%) — «Качество жизни в условиях кардиологического заболевания». В него с положительным значением вошел первичный фактор «Функционирование в условиях болезни», отражающий способность пациентов сохранять социальную активность, вы-

полнять основные жизненные роли и при этом не зависеть от выраженности болевого синдрома. Одновременно в этот фактор с отрицательным значением вошел показатель «Зрительная память».

Фактор 3 (информативность 12%) — «Снижение невербальных когнитивных функций на фоне тревоги». С отрицательными значениями в него вошли первичные факторы «Пространственно-конструкторское мышление и темп психической деятельности» и «Отсутствие тревоги на момент исследования».

Фактор 4 (информативность 11,3%) — «Положительное настроение и состояние когнитивных функций». В этот фактор с положительными значениями вошли первичные факторы «Доминирующие эмоциональные состояния и переживания», а также «Внимание и вербально-логическое мышление».

Фактор 5 (информативность 10%) — «Состояние мнестической функции». В него вошли показатели, отражающие типичное для возрастных и экзогенно-органических изменений психической деятельности сочетание снижения кратковременной механической памяти и относительной сохранности памяти на отдаленные события; с высоким положительным значением вошел показатель методики КНОКС «Память на президентов» и с отрицательным значением — показатель «Вербальная память», отражающий объем механической речеслуховой памяти.

Результаты факторного анализа подгруппы «Факторы фона»

Во второй подгруппе было выделено 6 факторов, объясняющих 57% суммарной дисперсии.

Фактор 1 (информативность 11,6%) — «Неконструктивное поведение в условиях болезни». В этот фактор с положительным значением вошел первичный фактор «Сохранение привычного образа жизни вопреки болезни» (в т. ч. вредные привычки) и с отрицательным значением — первичный фактор «Копинг-стратегии и личностные копинг-ресурсы». Одновременно в него вошли с отрицательными значениями первичные факторы «Трансплантация» и «Возраст пациента и длительность сердечной недостаточности». В совокупности сочетание показателей, вошедших в этот фактор, отражает неприверженность при более легком течении ССЗ.

Фактор 2 (информативность 9,6%) — «Профессиональные мотивы и тяжесть сердечно-сосудистого заболевания». В этот фактор с отрицательными значениями вошли первичные факторы «Социально-профессиональная ориентированность» и «Возраст пациента и длительность сердечной недостаточности», что отражает отсутствие четких мотивов продолжения трудовой деятельности при более легком течении ССЗ.

Фактор 3 (информативность 9,5%) — «Психосоциальные факторы риска ишемической болезни сердца». В этот фактор с положительными значениями вошли первичные факторы «Стрессогенность профессиональной деятельности» (социаль-

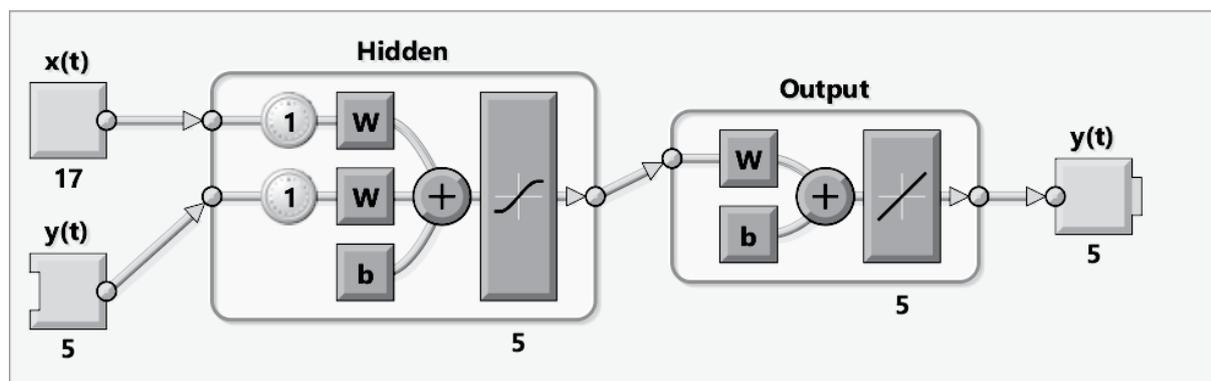


Рис. 1. Нейронная сеть для прогноза состояния пациента через заданный промежуток времени
 Pic. 1. Neural network for predicting the factors of the patient's condition

Примечание: Вход — входные элементы нейронной сети;
 вход $x(t)$ — 17 анамнестических и формальных параметров,
 вход $y(t)$ — 5 выделенных «Факторов актуального состояния».
 Выход $y(t)$ — 5 «Факторов актуального состояния» через заданный промежуток времени
 (количество дней до следующего измерения).

Note: Input—input elements of the neural network; input $x(t)$ —17 anamnestic and formal parameters,
 input $y(t)$ —5 "Current state factors". Output $y(t)$ —5 "Current state factors" Time After Eval
 (after a given period of time, number of days until the next measurement).

ный), «Снижение жизнестойкости» (личностный), «Ишемическая болезнь сердца» (клинический) в их взаимосвязи.

Фактор 4 (информативность 9,5%) — «Мотивация пациента, напряженность и тяжесть хронической сердечной недостаточности». В этот фактор с положительными значениями вошли первичные факторы «Мотивационная направленность личности», «Напряженность профессиональной деятельности» и «Трансплантация»: высокая смысловая и мотивационная наполненность жизни, в том числе в профессиональной сфере, интенсивность трудовой деятельности и ее сопряженность с высокими психическими и эмоциональными нагрузками сочетаются с тяжестью ХСН.

Фактор 5 (информативность 8,7%) — «Социальная поддержка и жизнестойкость». В этот фактор с отрицательными значениями вошли первичные факторы «Образ жизни» и «Снижение жизнестойкости», в сочетании показывающие важность социального ресурса в повышении интернальности и жизнестойкости личности.

Фактор 6 (информативность 8%) — «Приверженное поведение и рациональность мышления». С отрицательными значениями в него вошли потенцирующие друг друга первичные факторы «Приверженное поведение» и «Иррациональные убеждения».

Этап 7. Была определена задача построения модели, позволяющей на основе входных параметров (клинических показателей, актуального эмоционального состояния, когнитивных функций, личностных характеристик, а также анамнестических и социально-демографических сведений)

предсказывать состояние пациента в любом временном интервале.

С использованием методов математического моделирования и нейронных сетей было определено прогностическое значение вышеперечисленных факторов в отношении целевых показателей и была построена системная модель прогноза при ССЗ. В качестве предикторов (прогностических факторов или входных элементов нейронной сети) в построенную модель вошли две группы переменных: 1) 6 выделенных ранее «факторов фона», а также 17 анамнестических и формальных параметров (пол, возраст, тип операции, этап лечения, время, прошедшее после операции, и т. д.); 2) 5 выделенных ранее «факторов актуального состояния».

Следует отметить, что в ходе построения системной модели обучалось множество сетей с различным количеством нейронов скрытого слоя (от 5 до 22). Каждая конфигурация обучалась 60 раз с разных случайных весовых матриц. Была выбрана наилучшая сеть по средней квадратической ошибке предсказания. Проверка точности предсказания во время обучения проводилась на тестовой подвыборке с целью контроля переобучения. Конечная проверка проводилась на валидизирующей выборке. Построенная на основании входных данных модель способна с точностью до 80% предсказывать значение всех факторов «актуального состояния» в любое заданное время (количество дней после операции).

В качестве иллюстрации представлена нейронная сеть для прогноза состояния больного ССЗ через заданный промежуток времени, построенная на основе входных «факторов актуального состояния» (см. Рис. 1).

Обсуждение результатов

В основу настоящего исследования положена методология системного подхода и опыт проведения системных исследований в психологии [1, 4, 8], позволившие в интегрированном единстве проанализировать характеристики и факторы, потенциально прогностически значимые для эффективности восстановительного лечения, психологической и социальной реабилитации больных ССЗ после высокотехнологичного хирургического лечения. Как отмечалось, на первом этапе была построена теоретическая модель прогноза при ССЗ, включающая совокупность клинических (медико-биологических), социально-демографических и психологических характеристик больных. Разработанная теоретическая прогностическая биопсихосоциальная модель, включающая, в свою очередь, прогноз клинической динамики, прогноз когнитивного, поведенческого и социального функционирования больных, их эмоционально-аффективного состояния после кардиологической операции, подверглась эмпирической проверке на различных контингентах больных ИБС до и после реваскуляризации миокарда и больных ХСН в терминальной стадии до и после трансплантации сердца.

Эмпирическая проверка включала несколько этапов, что позволило соотнести результаты собственного прогностического исследования с широким спектром факторов благоприятного и неблагоприятного прогноза, представленным в литературе. Так, выявлено, что клиническими (медико-биологическими) факторами неблагоприятного прогноза когнитивного функционирования в отдаленном послеоперационном периоде являются: наличие острого коронарного синдрома, дислипидемии, хронической сердечной недостаточности, осложнение послеоперационного периода в виде фибрилляции предсердий, а также несоблюдение диеты.

Одновременно прогностическим значением в отношении ухудшения когнитивного функционирования обладает ряд психосоциальных характеристик больных: наличие открытых конфликтов в семейных взаимоотношениях, низкая социальная активность, более низкий уровень образования, отсутствие трудовой занятости, а также пессимистическая оценка перспективы возвращения к трудовой деятельности. Полученные данные были интерпретированы нами [2] в контексте современной концепции когнитивного резерва [5, 19]. Кроме того, в нашем исследовании выявлена прямая зависимость между ухудшением показателей когнитивной деятельности через три месяца после КИШ и выраженностью алекситимии, что согласуется с данными зарубежных исследований связи алекситимии с когнитивными нарушениями — с одной стороны [12] и с артериальной гипертензией [14] — с другой стороны. В свою очередь нарушение церебральной перфузии у больных артериальной гипертензией оказывает существенное влияние на когнитивное функционирование

(ухудшение процессов запоминания, неустойчивость внимания, замедление психомоторной реакции) [21].

Проведенный сравнительный анализ клинических (медико-биологических), психосоциальных, индивидуально-психологических характеристик больных ИБС с различной (высокой и низкой) степенью приверженности восстановительному лечению после КИШ выявил наиболее прогностически благоприятные факторы приверженности лечению. Среди клинических характеристик такими факторами оказались большая давность ИБС и отсутствие экстренных госпитализаций в связи с ней за последний год. Наибольшее количество прогностически значимых факторов выявлено в сфере психологических и социальных характеристик пациентов. Так, наиболее благоприятными факторами в отношении приверженности лечению после операции являются: наличие социальной поддержки, удовлетворенность работой и заинтересованность в ней. Среди типологических особенностей личности и особенностей ценностно-мотивационной сферы личности благоприятное прогностическое значение имеют большая организованность, готовность к сотрудничеству и стремление к саморазвитию (личные ресурсы), а также наличие целей в жизни (целестремленность и осмысленность жизни). Таким же значением обладают конструктивные стратегии копинга «самоконтроль» и «положительная переоценка» (придание позитивного смысла и положительное переосмысление проблемной ситуации).

К числу неблагоприятных прогностических факторов относятся характеристики «внутренней картины болезни»: игнорирование своего заболевания или, напротив, фиксация на нем, несистематичность лечения до операции, убежденность пациентов в том, что болезнь не ограничивает их повседневную активность, убежденность в отсутствии необходимости соблюдать рекомендации врачей, низкая степень осведомленности о своем заболевании и его терапии; для неприверженных лечению больных характерна большая эмоциональная стабильность и более частое использование стратегии «бегство-избегание» (попытки уклонения от ответственности, отрицания или игнорирования проблемы) по сравнению с приверженными пациентами. Важно отметить, что пациенты обеих групп (приверженные и неприверженные рекомендованному лечению и образу жизни после КИШ) характеризуются наличием выраженных иррациональных установок; при этом для приверженных больных характерны чрезмерно высокие требования к себе, склонность к восприятию неблагоприятных событий как ужасных и непреодолимых (установки «долженствование в отношении себя» и «катастрофизация»); для неприверженных лечению пациентов — чрезмерно высокие требования к другим (установка «долженствование в отношении других»).

Использование методов математической статистики позволило выделить наиболее информа-

тивные психодиагностические показатели в отношении прогноза приверженности лечению после КШ: типы отношения к болезни (методика ТО-БОЛ) и стратегии совладающего поведения (методика ССП); чем ниже значения анозогнозического типа и выше значения сенситивного типа в сочетании с высокими значениями копинг-стратегии, связанной с поиском социальной поддержки, тем больше вероятность отнесения пациента в группу приверженных лечению.

Полученные в настоящем исследовании данные не согласуются с мнением ряда авторов о том, что психологический фактор, конкретные индивидуально-психологические особенности не оказывают влияния на степень приверженности лечению пациентов [11]. И, напротив, согласуются с данными о положительной роли в формировании приверженного поведения социальной поддержки [9, 10, 20], наличия супруга и включенности в трудовую деятельность [13], сензитивного типа отношения к болезни [6], «оптимистического копинга» [20, 22], а также принципиальной возможности копинга, т. е. совладания со стрессом, вызванным заболеванием [16]. Как и в нашем исследовании, И.А. Зеленской с соавт. [3] установлено, что у приверженных реабилитации пациентов, перенесших КШ, преобладают продуктивные поведенческие стратегии копинга, в то время как у неприверженных пациентов преобладает активное избегание; Е.А. Трифонова с соавт. [7] показали, что в группе пациентов мужского пола, перенесших неотложное кардиологическое состояние, склонность к неконструктивному преодолению их жизненных ситуаций связана с большим риском несоблюдения медицинских рекомендаций после выписки из кардиологического стационара.

Отдельное исследование было посвящено анализу прогностического значения клинических и психосоциальных характеристик больных в отношении возвращения к трудовой деятельности после реваскуляризации миокарда (СКА и КШ). Выявлено более 40 психосоциальных характеристик больных ИБС, обладающих в этом отношении прогностической значимостью. Например, оказалось, что в группе больных, перенесших КШ, благоприятным прогностическим значением в отношении продолжения трудовой деятельности обладают такие социально-демографические и психосоциальные характеристики, как проживание в городе, а не в пригороде, меньший возраст супруга(и) по сравнению с возрастом пациента, характер работы, связанный с повышенным эмоциональным и/или интеллектуальным напряжением; мотивами продолжения трудовой деятельности являются интересная работа, возможность самореализации; мотивами принятия решения об операции являются стремление следовать рекомендациям врача и желание сохранить сексуальную активность.

Выявлено неблагоприятное прогностическое значение негативного отношения к работе и безразличного отношения к возможности возобновления трудовой деятельности после операции. Не-

высокий уровень дохода и отсутствие каких-либо увлечений также статистически значимо чаще встречались в группе не работающих после КШ больных, что косвенно характеризует уровень их трудовой квалификации и активность личности. Выявлена также особая роль характеристик качества жизни в дооперационном периоде для прогноза восстановления трудоспособности, а также определены существенные отличия в динамике основных показателей качества жизни в группах больных ИБС, приступивших и не приступивших к трудовой деятельности. Также была проведена математико-статистическая оценка информативности отдельных психологических характеристик для прогноза трудоспособности больных ИБС в послеоперационном периоде. Отдельно для групп СКА и КШ были получены дискриминантные функции («решающее правило»), позволяющие по значениям дискриминантных переменных еще до операции прогнозировать попадание каждого нового больного ИБС, ожидающего подобную операцию на сердце, к классу возобновивших или не возобновивших трудовую деятельность пациентов. Оказалось, что наиболее релевантными тестами для выполнения этой задачи (прогнозирования последующей работоспособности пациента), в группе СКА оказались «Интегративный тест тревожности» (ИТТ) и «Краткий общий опросник оценки статуса здоровья» (SF-36); при этом самыми весомыми являются шкалы «Эмоциональный дискомфорт» (личностная тревожность, ИТТ) и «Физическая активность» (SF-36). В содержательном плане это означает, что больные ИБС, не испытывающие существенных ограничений в связи со своим самочувствием до операции, но переживающие значительный эмоциональный дискомфорт, чаще возобновляют трудовую деятельность после операции СКА. Что касается прогноза трудоспособности больных ИБС, перенесших операцию КШ, то самой информативной является шкала «Экстраверсия» (BIG V), далее по значимости следуют шкалы «Социальная активность» (SF-36) и «Социальная защита» (ситуативная тревожность, ИТТ). С помощью дискриминантного анализа было показано, что из всех потенциально значимых для прогноза возвращения к трудовой деятельности характеристик пациентов, перенесших КШ, наибольшей информативностью обладают показатели, отражающие направленность и качество социальных контактов.

Таким образом, проведенное исследование, охватывающее более 140 социально-демографических, медико-биологических и клинико-психологических характеристик больных и психометрических показателей, полученных в период подготовки больных ИБС к оперативному лечению, позволило получить комплекс прогностических данных, часть из которых согласуется с клиническим опытом и результатами ранее проведенных исследований, свидетельствующих о том, что оптимистическая оценка пациентами своей трудоспособности в послеоперационном периоде обладает благоприятным прогностическим значе-

нием в отношении эффективной социальной (в том числе трудовой) адаптации после КШ.

Наряду с описанными выше результатами выявлены прогностически информативные психологические характеристики больных ХСН в отношении приверженности лечению и решения вопроса о постановке в ЛОТС. С этой целью проведено изучение системы значимых отношений, социальных позиций и поведенческих характеристик больных с терминальной сердечной недостаточностью в период их длительной госпитализации в ожидании ТС. Исследование выполнялось перед проведением врачебной комиссии по включению пациента в ЛОТС. После 6 месяцев лечения в кардиологическом стационаре с целью выделения прогностически значимых психосоциальных характеристик пациенты были разделены на 2 группы — включенные и сохранившие свои позиции в ЛОТС и не включенные или исключенные из него по результатам медицинской комиссии. Наиболее значимые результаты статистического анализа показали широкий спектр психологических характеристик, различающих группы больных ХСН, среди которых наибольшее значение имеют показатели приверженности лечению и готовность к изменению образа жизни в связи с болезнью и оперативным лечением. Существенное значение в структуре психосоциального потенциала пациентов в период ожидания ТС имеют эмоциональная поддержка и отношения вне семьи, адекватная внутренняя картина болезни, оптимистическая оценка перспектив операции, а также наличие собственной семьи и несовершеннолетнего ребенка.

Полученные данные согласуются с результатами современных зарубежных исследований, показавших роль микросоциальных факторов и межличностных отношений в оптимизации, или, напротив, нивелировании эффективности медицинского вмешательства при кардиологических заболеваниях [15, 17, 18]. В дальнейшем результаты исследования психосоциальных характеристик больных были дополнены результатами изучения механизмов психологической адаптации (стратегий и личностных ресурсов копинга). Результаты показали различия между группами больных ХСН как в структуре копинг-поведения, так и в частоте использования отдельных стратегий: в группе больных, состоящих в ЛОТС, ведущими стратегиями копинга являются «конфронтация», «положительная переоценка» и «самоконтроль»; в группе больных, не состоящих в ЛОТС, — «дистанцирование» и «бегство-избегание». Показано достоверное преобладание в группе ЛОТС общего показателя осмысленности жизни и частных показателей, отражающих наличие целей в жизни, временной перспективы и интернального локуса-контроля. На основании результатов исследования сделано заключение о том, что использование полученных данных в практике позволит усовершенствовать методологию и процедуру комплексной клинической оценки актуального состояния и прогноза больных ХСН при проведении комиссии

по включению в ЛОТС, что имеет чрезвычайно важное (в том числе экономическое) значение для клиники высоких хирургических технологий.

Результаты четырех независимых эмпирических исследований подтвердили представление о системной (биопсихосоциальной) обусловленности прогноза при ССЗ и позволили перейти к построению его математической модели.

Заключение

Обобщая результаты проведенного исследования, следует отметить, что разработка системной (биопсихосоциальной) модели прогноза при ССЗ осуществлялась на протяжении нескольких лет коллективом авторов — клинических психологов и врачей-кардиологов, интеграция профессиональных знаний которых и анализ современной литературы позволили выделить потенциально прогностически значимые характеристики кардиологических больных, относящиеся к области медицины, психологии, социологии, и объединить их в единую теоретическую биопсихосоциальную прогностическую модель.

После этого были спланированы и проведены 4 независимых эмпирических исследования, нацеленных на выявление разнообразных факторов (медико-биологических, клинических, демографических, индивидуально- и социально-психологических) разнообразных видов прогноза (клинического прогноза, прогноза когнитивного функционирования, прогноза социально-трудового восстановления, прогноза приверженности лечению и др.). Результаты независимых исследований были объединены в одну информационную базу, содержащую 245 показателей 332 больных ИБС, перенесших реваскуляризацию миокарда, и 105 больных в терминальной стадии ХСН. Совокупность этих показателей экспертным путем была разделена на пять групп: клинические, социально-поведенческие, личностные характеристики, показатели эмоционального состояния, показатели когнитивного функционирования. Далее каждая группа показателей была подвергнута эксплораторному факторному анализу (метод главных компонент), в результате которого образовалось в общей сложности 24 фактора в пяти группах.

Для обобщения и минимизации количества анализируемых данных эти факторы были классифицированы как «Факторы актуального состояния» и «Факторы фона», которые вновь подверглись факторному анализу, в результате чего было выделено 11 вторичных факторов, включивших все изученные в четырех исследованиях 245 переменных. В дальнейшем с использованием методов математического моделирования и нейронных сетей было определено прогностическое значение этих факторов в отношении обозначенных выше показателей, характеризующих в совокупности прогноз при ССЗ, и построена модель, позволяющая на основе входных параметров (клинических параметров, актуального эмоционального

состояния, когнитивных функций, личностных характеристик, а также анамнестических и социально-демографических сведений) предсказывать состояние пациента на любом временном интервале.

К настоящему времени такая модель построена для группы «факторов актуального состояния». В перспективе планируется построение модели для группы «факторов фона». В практическом плане выявление прогностически значимых характеристик больных уже на этапе подготовки к кардиохирургическому вмешательству может способствовать оптимизации психологической подготовки пациента к нему, индивидуализации

программы послеоперационной реабилитации, а в некоторых случаях и способствовать принятию решения о целесообразности вмешательства.

Таким образом, использование системной методологии и метаанализ данных литературы позволили построить теоретическую модель прогноза при ССЗ, проверить ее в серии эмпирических исследований и разработать ее первую математическую версию, реализовав полный цикл создания системной биопсихосоциальной модели прогноза при ССЗ, соответствующей адаптационной и личностно-ориентированной (персонализированной) парадигме современной медицины и медицинской психологии.

Литература / References

1. Ганзен В.А. Системные описания в психологии. Л.: Изд-во Ленингр. ун-та; 1984.
Ganzen V.A. Sistemnye opisaniya v psikhologii. Leningrad: Izd-vo Leningr. un-ta; 1984. (In Russ.).
2. Еремина Д.А., Сидоровская Ю.М. Концепция когнитивного резерва в контексте изучения ишемической болезни сердца: современные представления и перспективы научных исследований. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Психология и педагогика. 2019;16(1):20–38
Eremina DA, Sidorovskaya YuM. Concept of Cognitive Reserve in Context of Studying Coronary Heart Disease: Modern Views and Prospects of Scientific Research. Vestnik Rossijskogo universiteta druzhby narodov. Seriya: Psihologiya i pedagogika. 2019;16(1):20–38. (In Russ.).
<http://dx.doi.org/10.22363/2313-1683-2019-16-1-20-38>
3. Зеленская И.А., Демченко Е.А., Лубинская Е.И. Психологические особенности больных ИБС после аортокоронарного шунтирования в процессе реабилитации. В кн.: Психология XXI века. Материалы Международной науч.-практич. конф. молодых ученых «Психология XXI века» 21–23 апреля 2011 г. СПб.: Изд-во С.-Петербур. Ун-та; 2011.
Zelenskaya I.A., Demchenko E.A., Lubinskaya E.I. Psikhologicheskie osobennosti bol'nykh IBS posle aortokoronarnogo shuntirovaniya v protsesse rehabilitatsii. V kn.: Psikhologiya XXI veka. Materialy Mezhdunarodnoi nauch.-praktich. konf. molodykh uchennykh «Psikhologiya XXI veka» 21–23 aprelya 2011 g. Saint Petersburg: Izd-vo S.-Peterb. un-ta; 2011. (In Russ.).
4. Ломов Б.Ф. Системность в психологии. Избранные психологические труды. М.: Изд-во Московск. психологич. ин-та; 2003.
Lomov B.F. Sistemnost' v psikhologii. Izbrannyye psikhologicheskie trudy. Moscow: Izd-vo Moskovsk. psikhologich. in-ta; 2003. (In Russ.).
5. Стрижицкая О.Ю. Когнитивный резерв как психологический и психофизиологический ресурс в период старения. Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 16. Психология. Педагогика. 2016;2:79–87.
Strizhitskaya OYu. Cognitive reserve as a psychological and psychophysiological resource in aging. Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Seriya 16. Psihologiya. Pedagogika. 2016;2:79–87. (In Russ.).
6. Строкова Е.В., Наумова Е.А., Шварц Ю.Г. Влияние внутренней картины болезни, копинг-стратегий и самооотношения пациенток, перенесших инфаркт миокарда, на регулярность и приверженность к длительной терапии ишемической болезни сердца. Современные исследования социальных проблем. 2012;1:1169–1190.
Strokovaya EV, Naumova EA, Schwartz YuG. Influence of an internal picture of illness, coping-strategies and the self-relation of the patients after myocardial infraction on adherence to long treatment of coronary artery disease and its regularity. Sovremennyye issledovaniya social'nykh problem. 2012;1:1169–1190. (In Russ.).
7. Трифонова Е.А., Чернорай А.В., Пащенко Е.В. Эффективность совладания со стрессом у пациентов с неотложными кардиологическими состояниями. В кн.: Психология стресса и совладающего поведения. Материалы III Междунар. науч.-практ. конф. Кострома, 26–28 сент. 2013 г.: в 2-х т. Т. 1. Кострома: КГУ им. Н.А. Некрасова; 2013.
Trifonova E.A., Chernorai A.V., Pashchenko E.V. Effektivnost' sovladaniya so stressom u patsientov s неотложными кардиологическими состояниями. V kn.: Psikhologiya stressa i sovladayushchego povedeniya. Materialy III Mezhdunar. nauch.-prakt. konf. Kostroma, 26–28 sent. 2013 g.: v 2-kh t. T. 1. Kostroma: KGU im. N.A. Nekrasova; 2013. (In Russ.).
8. Щелкова О.Ю. Системный подход в медицинской психологии. В кн.: Психодиагностика и психокоррекция. Под ред. А.А. Александрова. СПб.: Питер; 2008.
Shchelkova O.Yu. Sistemnyi podkhod v meditsinskoj psikhologii. V kn.: Psikhodiagnostika i psikhokorreksiya. Pod red. A.A. Aleksandrova. Saint Petersburg: Piter; 2008. (In Russ.).

9. DiMatteo MR. Social support and patient adherence to medical treatment: a meta-analysis. *Health Psychology*. 2004;23(2):207–218. <https://doi.org/10.1037/0278-6133.23.2.207>
10. Escolar-Gutiérrez M.C., López-Moya B., Portabales Barreiro L. et al. Influencia de la relación profesional sanitario-paciente en la adherencia al tratamiento en un programa de rehabilitación cardíaca (PRC). In: *Proceedings of 6th International and 11th National Congress of Clinical Psychology (6–8 June 2013. Santiago de Compostela–Spain)*. Granada: AEPC, 2014.
11. Fuster V. Un problema alarmante en prevención secundaria: bajo cumplimiento (estilo de vida) y baja adherencia (farmacológica). *Revista Española de Cardiología*. 2012;65(S2):10–16. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2012.07.005>
12. Grynberg D, Luminet O, Corneille O et al. Alexithymia in the interpersonal domain: A general deficit of empathy? *Personality and Individual Differences*. 2010;49:845–850. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2010.07.013>.
13. Joho A.A. Factors affecting treatment compliance among hypertension patients in three District Hospitals—Dar es Salaam. Dissertation MSc Nursing (Critical Care & Trauma) Muhimbili University of Health and Allied Sciences, 2012.
14. Karukivi M, Jula A, Hutri-Kähönen N et al. Is alexithymia associated with metabolic syndrome? A study in a healthy adult population. *Psychiatry Research*. 2016;236:58–63. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.12.034>
15. Ketterer MW, Mahr G, Goldberg AD. Psychological factors affecting a medical condition: ischemic coronary heart disease. *Journal of psychosomatic research*. 2000;48(4–5):357–367. [https://doi.org/10.1016/s0022-3999\(00\)00099-4](https://doi.org/10.1016/s0022-3999(00)00099-4)
16. Munro SA, Lewin SA, Smith HJ et al. Patient adherence to tuberculosis treatment: a systematic review of qualitative research *PLoS medicine*. 2007;4(7):e238. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0040238>
17. Shapiro PA, Pereira LF, Taylor KE et al. Post-transplant psychosocial and mental health care of the cardiac recipient. In: *Psychosocial Care of End-Stage Organ Disease and Transplant Patients*. Springer, Cham; 2019:237–244. https://doi.org/10.1007/978-3-319-94914-7_21
18. Sher Y. Mental Health in Chronic and End-Stage Heart Disease. In: *Psychosocial Care of End-Stage Organ Disease and Transplant Patients*. Springer, Cham; 2019:205–214. https://doi.org/10.1007/978-3-319-94914-7_17
19. Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2002;8(3):448–460.
20. Theofilou P, Panagiotaki H. A literature review to investigate the link between psychosocial characteristics and treatment adherence in cancer patients. *Oncology reviews*. 2012;6(1):e5. <https://doi.org/10.4081/oncol.2012.e5>
21. Vicario A, Martinez CD, Baretto D et al. Hypertension and cognitive decline: impact on executive function. *Journal of clinical hypertension (Greenwich)*. 2005;7(10):598–604. <https://doi.org/10.1111/j.1524-6175.2005.04498.x>
22. Weiner JR, Toy EL, Sacco P et al. Costs, quality of life and treatment compliance associated with antibiotic therapies in patients with cystic fibrosis: a review of the literature. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2008;9(5):751–766. <https://doi.org/10.1517/14656566.9.5.751>

Сведения об авторах

Щелкова Ольга Юрьевна — доктор психологических наук, профессор, профессор, зав. кафедрой медицинской психологии и психофизиологии Санкт-Петербургского государственного университета (Санкт-Петербург, 199034, Университетская наб. 7–9). E-mail: olga.psy.ru@mail.ru

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

Еремина Дарья Алексеевна — кандидат психологических наук, доцент кафедры медицинской психологии и психофизиологии Санкт-Петербургского государственного университета (Санкт-Петербург, 199034, Университетская наб. 7–9). E-mail: d.eremina@spbu.ru

Шиндрик Роман Юрьевич — ассистент кафедры общей и клинической психологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова (Санкт-Петербург, 197022, ул. Льва Толстого 6–8). E-mail: shindrikov@list.ru

Круглова Надежда Евгеньевна — кандидат психологических наук, доцент кафедры клинической психологии и психологической помощи Российского государственного педагогического университета им. А.И. Герцена (Санкт-Петербург, 191186, наб. реки Мойки 48). E-mail: nkruglova2016@yandex.ru

Горбунов Иван Анатольевич — кандидат психологических наук, старший научный сотрудник кафедры медицинской психологии и психофизиологии Санкт-Петербургского государственного университета (Санкт-Петербург, 199034, Университетская наб. 7–9). E-mail: i.a.gorbunov@spbu.ru

Демченко Елена Алексеевна — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник НИЛ реабилитации, профессор кафедры факультетской терапии с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (Санкт-Петербург, 197341, ул. Аккуратова 2). E-mail: demchenko_ea@almazovcentre.ru

Поступила 28.10.2022

Received 28.10.2022

Принята в печать 31.01.2023

Accepted 31.01.2023

Дата публикации 09.10.2023

Date of publication 09.10.2023

Алгоритм лекарственной терапии посттравматического стрессового расстройства

Васильева А.В.^{1,2}, Караваева Т.А.^{1,3,4,5}, Радионов Д.С.¹

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

²Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

³Санкт-Петербургский государственный университет, Россия

⁴Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Россия

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

Оригинальная статья

Резюме. Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) — психическое расстройство, развивающееся вследствие мощного психотравмирующего воздействия угрожающего или катастрофического характера, сопровождающееся экстремальным стрессом, основными клиническими проявлениями выступают повторные переживания элементов травматического события в ситуации «здесь и сейчас» в форме флэшбеков, повторяющихся сновидений и кошмаров, что сопровождается чаще тревогой и паникой, но возможно также гневом, злостью, чувством вины или безнадежности, стремлением избегать внутренние и внешние стимулы, напоминающие или ассоциирующиеся со стрессором. ПТСР имеет тенденцию к формированию личностных нарушений, а также характеризуется высокой распространенностью коморбидной патологии. В последнее время накоплены данные об изменениях в системах нейромедиаторов головного мозга и нейроэндокринных нарушений у пациентов с ПТСР, а также о наличии морфофункциональных, нейровоспалительных и других нейробиологических особенностей. Совершенствование имеющихся и разработка новых алгоритмов лекарственной терапии является важной составляющей помощи, оказываемой пациентам с ПТСР. Несмотря на ведущую роль психотерапии в лечении этого расстройства, профилактики хронизации и рецидивов, для достижения быстрого эффекта и формирования приверженности пациентов к лечению в рамках персонализированного подхода рекомендуется применение психофармакотерапии, эффективность которой должна оцениваться в процессе всего курса терапии.

Ключевые слова: посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), фармакотерапия, алгоритм лекарственной терапии, персонализированная медицина

Информация об авторах

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

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

Радионов Дмитрий Сергеевич — e-mail: psyradionov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9020-3271>

Как цитировать: Васильева А.В., Караваева Т.А., Радионов Д.С. Алгоритм лекарственной терапии посттравматического стрессового расстройства. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2023; 57:3:80-91. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2023-762>.

Конфликт интересов: Васильева А.В. и Караваева Т.А. являются членами редколлегии журнала.

Pharmacotherapy algorithm for post-traumatic stress disorder

Anna V. Vasileva^{1,2}, Tatiana A. Karavaeva^{1,3,4,5}, Dmitriy S. Radionov¹

¹V.M. Bekhterev National medical research center for psychiatry and neurology, Saint-Petersburg, Russia, Saint Petersburg, Russia

²I.I. Mechnikov North-western Medical State University, Saint Petersburg, Russia

³Saint-Petersburg State University, Russia

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

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

Research article

Summary. Post-traumatic stress disorder (PTSD) is a mental disorder that develops as a result of a powerful psycho-traumatic effect of a threatening or catastrophic nature, accompanied by extreme stress, the main clinical manifestations are repeated experiences of elements of a traumatic event in a “here and now” situation in the form of flashbacks, recurring dreams and nightmares, which accompanied more often by anxiety and panic, but possibly also by anger, feelings of guilt or hopelessness, a desire to avoid internal and external stimuli that resemble or are associated with the stressor. PTSD tends to form personality disorders, and is also characterized by a high prevalence of comorbid pathology. Recently, data have been accumulated on changes in the brain neurotransmitter systems and neuroendocrine disorders in patients with PTSD, as well as on the presence of morpho-functional, neuroinflammatory, and other neurobiological features. Improvement of existing and development of new pharmacotherapy algorithms is an important component of care provided to patients with PTSD. Despite the leading role of psychotherapy in the treatment of this disorder, prevention of chronicity and relapses, in order to achieve a quick effect and form patients’ adherence to treatment, within the framework of a personalized approach, the use of psychopharmacotherapy is recommended, the effectiveness of which should be evaluated during the entire course of therapy.

Keywords: post-traumatic stress disorder (PTSD), pharmacotherapy, pharmacotherapy algorithm, personalized medicine

Information about the authors:

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

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

Dmitriy S. Radionov — e-mail: psyradionov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9020-3271>

To cite this article: Vasileva AV, Karavaeva TA, Radionov DS, Pharmacotherapy algorithm for post-traumatic stress disorder. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2023; 57:3:80-91. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2023-762>. (In Russ.)

Conflict of interest: Anna V. Vasileva, Tatiana A. Karavaeva are members of the editorial board.

Наряду с психологическими факторами, развитие ПТСР связано и с изменениями в системах нейромедиаторов головного мозга и с нейроэндокринными нарушениями. Психотравмирующее событие как таковое определяется немедленным субъективным ощущением травматического дистресса, характеризующегося негативными эмоциями страха, беспомощности, отвращения и/или ужаса. Дистресс связан с нарушением эмоциональной регуляции в момент чрезмерной реакции на угрозу, приводя к активации механизмов психологической защиты и неадаптивному копинг-поведению [47]. Неспособность регулирования негативных эмоциональных состояний, определяется специалистами, как важная составляющая в патофизиологии стрессового расстройства, которая имеет нейробиологические корреляты. В настоящее время активно исследуется вклад биологических факторов, в том числе, с целью поиска возможных новых препаратов для лечения ПТСР. Имеется большая база генетических исследований, которые указывают на полигенный характер фенотипа ПТСР. Учитывая высо-

кую распространенность коморбидной патологии у данной группы пациентов, значительное число исследований указывают на нейробиологическую общность сочетанных расстройств, указывая на нейровоспалительные механизмы. Пациентам с ПТСР в качестве основной терапевтической стратегии с целью повышения эффективности лечения рекомендована комбинация психофармакотерапии и психотерапии. Несмотря на ведущую роль психотерапии в лечении этого расстройства, имеются противопоказания для ее использования у пациентов с ПТСР: 1) пациенты со страхом перед самораскрытием и преобладанием отрицания в комплексе используемых механизмов психологической защиты; 2) пациенты с недостаточной мотивацией к изменениям очевидной вторичной выгодой от болезни; 3) пациенты с низкой интраперсональной сенситивностью; 4) пациенты, которые не смогут в регулярно посещать сеансы психотерапии; 5) пациенты, которые не будут участвовать в процессе активной вербализации и слушания в индивидуальной и групповой психо-

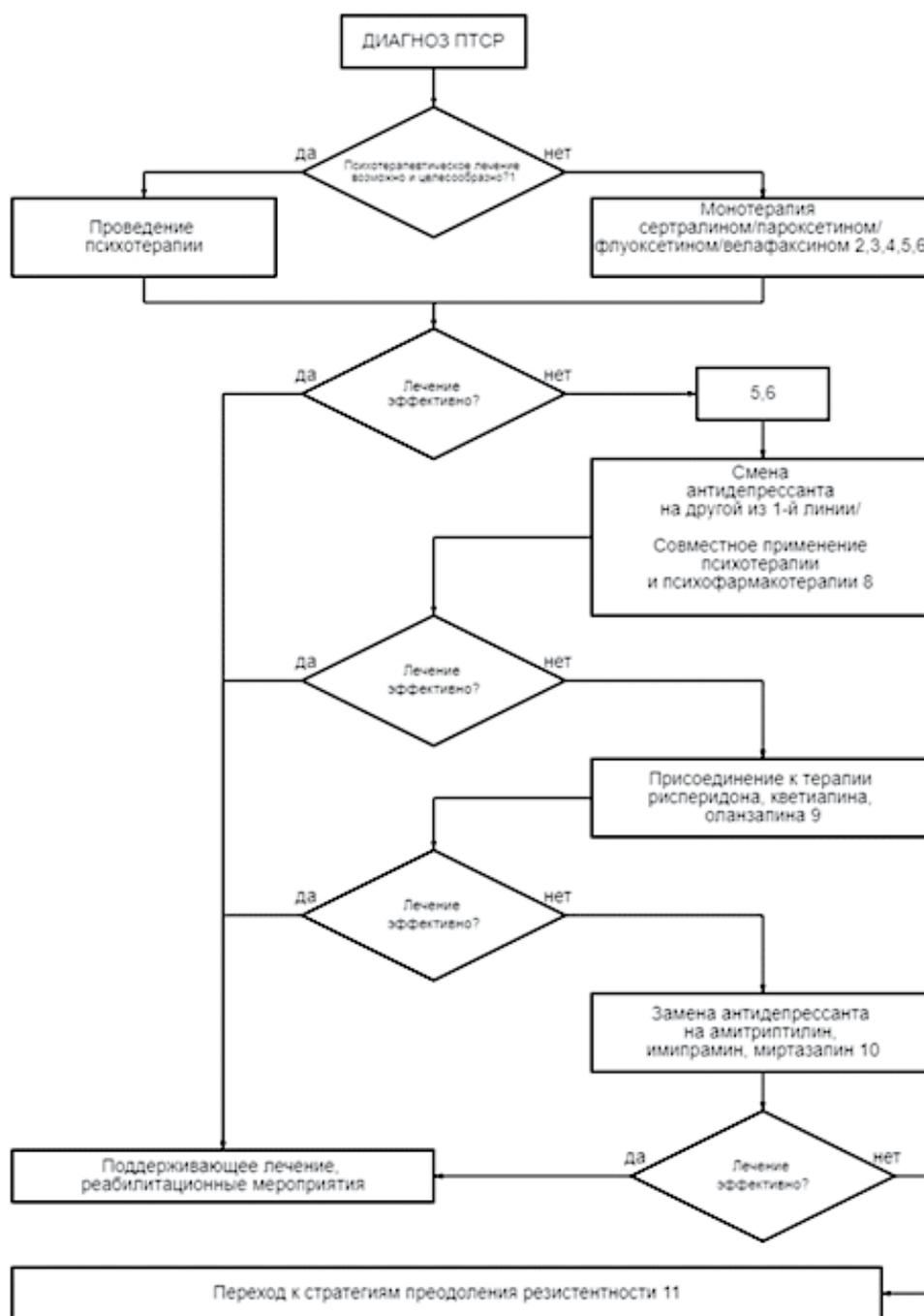


Рис 1. Алгоритм терапии пациентов с ПТСР
 Figure 1. Therapy algorithm for PTSD patients

терапии; 6) пациенты, чьи характерологические особенности не позволят им конструктивно работать в индивидуальной и групповой психотерапии и извлекать из этой работы пользу (которые постоянно отыгрывают свои эмоции вовне в качестве защитной реакции, а не наблюдают за своим психологическим состоянием; или пациенты с серьезным негативизмом или ригидностью); 7) пациенты в состоянии алкогольного или нар-

котического опьянения; 8) пациенты в остром психотическом состоянии [7]. Учитывая это, с целью профилактики хронизации и рецидивов для достижения быстрого эффекта и формирования приверженности пациентов к лечению рекомендуется применение психофармакотерапии, эффективность которой должна оцениваться в процессе всего курса терапии [6, 7, 8, 9]. Алгоритм терапии ПТСР представлен на Рис.1.

Терапия первой линии. Пациентам с ПТСР в качестве препаратов первой линии преимущественно рекомендуется начинать терапию с назначения препаратов из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) (пароксетин — 20-60 мг/сут, сертралин — 50-200 мг/сут, флуоксетин — 20-40 мг/сут) или венлафаксина — 75-225 мг/сут с целью снижения интенсивности интрузий, снижения чувствительности к внешним и внутренним стимулам, запускающим повторное переживание травматического опыта, уменьшения выраженности аффективных нарушений и стабилизации настроения. Рекомендованная длительность терапии составляет 6-12 месяцев, чаще около года после стабилизации состояния [22, 51].

После установления диагноза ПТСР пациентам в качестве начального курса в течение первых 4-6 недель рекомендуется либо проводить монотерапию СИОЗС либо венлафаксином. Эффективность терапии оценивается через 4-6 недель от начала приема. Если эффективность достаточная, продолжают прием препарата в течение полного курса (6-12 месяцев после стабилизации состояния). При недостаточной эффективности целесообразно повысить дозы принимаемого препарата до максимально-терапевтических или заменить на другой СИОЗС первой линии. Вариант лечения следует выбирать индивидуально для каждого пациента с учетом психотропного и соматотропного действия препарата, возможных нежелательных явлений, психического и соматического статуса пациента, клинических характеристик заболевания, а также коморбидных расстройств [9].

Монотерапия антидепрессантами начинается с минимальных дозировок и постепенно титруется до терапевтических. Анксиолитический эффект развивается индивидуально в течение 2-8 недель. Поэтому и с учетом возможного ухудшения состояния в начале приема СИОЗС на первом этапе лечения целесообразно применять комбинацию с производными бензодиазепа, особенно при выраженной тревоге и вегетативных нарушениях. Внимательно надо относиться к противопоказаниям для приема производных бензодиазепа, в т.ч. избегать назначения этой группы препаратов пациентам, с высоким риском формирования зависимости.

К преимуществам рекомендованных антидепрессантов относятся хороший профиль эффективности-переносимости-безопасности, возможность однократного приема, наличие долговременного эффекта терапии; к недостаткам — отставленное развитие эффекта, возможный анксиогенный эффект в первую неделю терапии, необходимость титрации дозировки, негативное влияние на сексуальную функцию, развитие тошноты и некоторых других побочных эффектов.

Рекомендуется предупредить пациента с ПТСР о возможном развитии побочных эффектов в начале приема антидепрессантов для обеспечения комплаенса. В первые недели приема целесообразно наблюдать за больным, оценивая суицидные

риски, возможное усиление тревожной симптоматики [26, 37].

Пациентам с ПТСР с выраженной тревогой, раздражительностью и вегетативными нарушениями на первом этапе терапии рекомендуется краткосрочное применение препаратов из группы производных бензодиазепа (диазепам — 5-15 мг/сут, лоразепам — 2-10 мг/сут, клоназепам — 1-4 мг/сут, алпразолам — 0,25-4,5 мг/сут, бромдигидрохлорфенилбензодиазепин — 0,5-2 мг/сут) для более быстрого купирования тревоги и проявления из кластера физиологического возбуждения вегетативных симптомов [32,52]. Ряд специалистов придерживается точки зрения, что производные бензодиазепа эффективны в короткой перспективе, уменьшая тревогу, раздражительность и симптомы вегетативного возбуждения, но при длительном использовании могут усиливать симптомы избегания и социальную дезадаптацию. Негативное влияние на когнитивное функционирование может снижать эффективность психотерапии. Длительное применение производных бензодиазепа оправдано в случае отсутствия ответа на другое лечение или его непереносимость. Большинство производных бензодиазепа были одобрены для терапии так называемых тревожных состояний, еще до появления ПТСР как самостоятельной нозологии, исследования их эффективности в РКИ для лечения ПТСР практически не встречаются.

Преимуществами производных бензодиазепа являются быстрый эффект, анксиолитическое и вегетотропное действие развивается в течение 30-60 мин после перорального или инъекционного введения, у пациентов с суицидальными тенденциями они позволяют достичь быстрого контроля над симптомами. Их отличает хорошая переносимость, широкое терапевтическое окно — безопасность при передозировке. Учитывая, что эффект антидепрессантов достигается через 4-6 недель терапии, кратковременное назначение производных бензодиазепа на первом этапе позволяет снизить интенсивность тревожной симптоматики. Перед назначением этой группы препаратов должен быть хорошо собран наркологический анамнез. Не целесообразно их назначать пациентам с зависимостью или риском формирования зависимости от ПАВ [8, 9]. Следует обратить внимание на комплаентность пациента — в некоторых случаях пациенты склонны превышать рекомендуемые дозировки. Препараты группы бензодиазепиновых анксиолитиков могут формировать зависимость и имеют синдром отмены при резком прекращении терапии. Поэтому длительность их применения должна быть ограничена 3 неделями. Длительность применения ограничивается также значимыми нежелательными эффектами — седацией, головокружением, нарушением координации, снижением концентрации внимания и запоминания, нарушением психомоторных функций, риском формирования зависимости, толерантности к препаратам, выраженным синдромом отмены, проявляющийся ухудшением состояния и

усилением тревоги после прекращения приема, и поэтому должно ограничиваться короткими курсами (не более 3 недель) [43]. Нет доказательных исследований об эффективности бромдигидрохлорфенилбензодиазепа. Однако, в российской медицинской практике он традиционно применялся для лечения тревожных расстройств и купирования панических атак. При назначении производных бензодиазепа следует учитывать период полувыведения при решении вопроса о кратности приема и профилактики эффектов кумуляции (бромдигидрохлорфенилбензодиазепин в связи с длительным периодом полувыведения не рекомендуется назначать более 1-2 раз в сутки; алпразолам с периодом полувыведения (11-16 часов) при курсовом лечении следует назначать с частотой 2 раза в сутки, однако для необходимости достижения краткосрочных эффектов (например, купирование панической атаки), когда важно не установление равновесной концентрации препарата, а достижение пиковых концентраций, то кратность назначения определяется конкретной клинической ситуацией (и может составлять как 1 раз, так и более 3 раз в сутки).

Если в клинической картине имеются расстройства, сопровождающиеся эмоциональным напряжением, тревогой, вегетативными расстройствами, апатией, усталостью и подавленным настроением может быть рекомендовано применение тофизопама (50-300 мг/сут) для купирования этих проявлений [1, 2, 10, 11, 13, 14, 23].

Производный бензодиазепа препарат тофизолам имеет иное расположение нитрогенной группы, что определяет ряд его специфических характеристик, к нему не развивается физическая зависимость, отсутствуют седативный и миорелаксирующий эффекты, он не влияет на когнитивное функционирование, поэтому отнесен к дневным транквилизаторам, не потенцирует действие алкоголя, применяется в комплексной терапии алкогольного абстинентного синдрома. В связи с выраженным вегетостабилизирующим эффектом широко применяется в неврологии для лечения психовегетативного синдрома, который имеет общие симптомы с третьим кластером симптомов ПТСР. В открытом исследовании на небольшой выборке была показана эффективность тофизопама в терапии ПТСР. Взрослым назначают по 50-100 мг (1-2 таблетки) 1-3 раза в сутки. В случае приступообразного ухудшения состояния можно разово принять 1-2 таблетки. Максимальная суточная доза — 300 мг, длительность терапии составляет 4-12 недель.

Также при наличии расстройств, сопровождающихся тревогой, эмоциональным напряжением, вегетативными расстройствами, соматоформными нарушениями, невыраженным психомоторным возбуждением, беспокойством, нарушениями сна рекомендовано применение алемемазина (15-80 мг/сут) для купирования этих проявлений [3,15]. Курсовое лечение необходимо начинать с приема 2,5-5 мг в вечернее время с постепенным увеличением суточной дозы до требуемого эффекта.

Суточная доза может быть распределена на 3-4 приема. Длительность курсового лечения может составлять от 2 до 6 и более месяцев и определяется врачом. При необходимости для достижения седативного или снотворного эффекта может применяться эпизодически (за 20-30 мин до сна). Побочные эффекты крайне редки и выражены незначительно.

В качестве альтернативы производных бензодиазепа транквилизаторам можно назначать этифоксин (50-150 мг/сут) для устранения тревоги, страха, внутреннего напряжения, раздражительности [17, 27, 44, 48, 50, 57, 90, 91]. Этифоксин хорошо зарекомендовал себя в лечении стрессовых расстройств с тревожным синдромом. Его анксиолитическое действие, отсутствие аддиктивного потенциала и типичных для бензодиазепинов побочных эффектов обусловлено высокоспецифическим модулированием активности ГАМК-рецепторов, в результате аллостерического взаимодействия с ними, а также активации белка-транслокатора (известного как периферический рецептор бензодиазепинов), что приводит к интенсификации биосинтеза нейростероидов, за счет чего осуществляется его анксиолитическое, анальгетическое и нейротрофическое действия. К нежелательным эффектам этифоксина относятся сонливость, аллергические реакции кожи, острые реакции гиперчувствительности, гепатит, маточные кровотечения. Этифоксин применяется в дозе 50-150 мг/сут. Продолжительность лечения от нескольких дней до 4-6 недели в зависимости от состояния пациента.

Рекомендуется также применение небензодиазепиновых анксиолитиков — гидроксизина (25-100 мг/сут), буспирона (20-30 мг/сут) при наличии коморбидных тревожных расстройств для снижения уровня тревоги [34, 42]. Гидроксизин назначается для снижения уровня тревоги (симптоматическое лечение тревоги). Он не угнетает кору головного мозга, но его действие может быть связано с подавлением активности некоторых ключевых зон субкортикальной области центральной нервной системы. В случае применения пероральных лекарственных форм седативный эффект наступает через 30-45 минут. Гидроксизин также обладает спазмолитическим и симпатолитическим действием, демонстрирует умеренную анальгетическую активность. Рекомендуемая дозировка 25-100 мг/сут. Поскольку реакции на прием гидроксизина отличаются изменчивостью, рекомендуется начинать лечение с низких доз препарата и постепенно повышать до оптимальной, регулируя ее в соответствии с ответом пациента на терапию. В случае если тревожность проявляется бессонницей, основная доза принимается вечером перед сном. Длительность определяется индивидуально, курс обычно составляет 4-8 недель.

В отличие от производных бензодиазепа буспирон не обладает миорелаксирующими противосудорожными свойствами. Его седативный эффект значительно слабее эффекта типичных анксиолитиков и не нарушает психомоторные

функции. Бупирон не вызывает толерантности и зависимости, а после завершения курса лечения не развиваются симптомы отмены. Действие бупирона развивается постепенно. Терапевтический эффект начинает проявляться между 7-м и 14-м днями терапии, а максимальный эффект достигается примерно через 4 недели после начала лечения. Поэтому этот препарат не назначается эпизодически. Рекомендованная начальная доза составляет 15 мг, эту дозу можно повышать на 5 мг в сутки каждые 2-3 дня. Обычная суточная доза 20-30 мг в сутки. Максимальная однократная доза составляет 30 мг, максимальная суточная не должна превышать 60 мг.

Для лечения ночных кошмаров рекомендовано использовать $\alpha 1$ адреноблокатор празозин в дозировке 1-10 мг/сут [33, 59]. Начальная доза — 0,5–1 мг перед сном в горизонтальном положении, далее — по 1 мг 2–3 раза в день. С интервалом в 5–7 дней суточную дозу можно увеличивать до необходимой, максимальный эффект наступает через 4–6 нед. Следует регулярно контролировать АД и ЧСС в положении стоя и лежа. Вероятность гипотензии выше у пациентов, получающих диуретики, симпатолитики, бета-адреноблокаторы. Однако в исследованиях, посвященных празозину данных в отношении улучшения основных симптомов ПТСР недостаточно.

Терапия второй линии. При недостаточной эффективности препаратов первой линии переходят на вторую линию терапии. В качестве препаратов второй линии рекомендовано применение неселективных ингибиторов обратного захвата моноаминов — амитриптилин (75-150 мг/сут) и имипрамин (75-250 мг/сут) и мirtазапина (30-60 мг/сут) с целью купирования симптоматики [25,28,29,31,39,40]. Следует учитывать имеющийся у амитриптилина и имипрамина риск передозировки и большую выраженность побочных эффектов, а также более низкую приверженность терапии у этих препаратов. Не рекомендуется назначение этих препаратов пациентам с высоким суицидальным риском без постоянного наблюдения. В ряде исследований была показана эффективность применения антидепрессанта мirtазапина. Длительность терапии также составляет 6-12 месяцев.

Терапия третьей линии. Пациентам с ПТСР при неэффективности терапии антидепрессантами или их сочетания с бензодиазепинами рекомендуется назначение препаратов третьей линии для купирования симптоматики [22]. В качестве альтернативы, при отсутствии ответа на предыдущие курсы терапии, может быть назначен антиконвульсанты — ламотриджин в дозировке 25-500 мг/сут или топирамат (200-400 мг/сут) с целью повышения эффективности лечения [36]. Титровать дозу ламотриджина следует еженедельно, особенно если в клинической картине ПТСР имеются выраженные колебания настроения, трудности аффективной регуляции или имеется коморбидное расстройство зрелой личности. Следует иметь ввиду частые кожные высыпания вплоть до ток-

сического эпидермального некролиза в качестве частых побочных эффектов. Ламотриджин может назначаться как дополнение к основному курсу терапии. Терапию топираматом рекомендуется начинать с низкой дозы с последующим постепенным подбором эффективной дозы. Подбор дозы начинают с 25–50 мг, принимая их на ночь в течение 1 недели. В дальнейшем с недельными или двухнедельными интервалами дозу можно увеличивать на 25–50 мг и принимать ее в два приема. При подборе дозы необходимо руководствоваться клиническим эффектом. У некоторых пациентов эффект может быть достигнут при приеме препарата 1 раз в сутки. Для достижения оптимального эффекта лечения препаратом Топирамат не обязательно контролировать его концентрацию в плазме крови.

Также при отсутствии эффекта на предыдущие курсы терапии или при наличии таких симптомов как вторгающиеся мысли о травматическом событии, флэшбеки, эксплозивность, агрессивное поведение, нарушения сна, а также при наличии диссоциативных симптомы, дезорганизованного поведения, коморбидных психотических расстройств целесообразно назначение антипсихотических препаратов в соответствии с показаниями [21, 46, 50, 54, 60]. Эта группа препаратов может применяться для лечения таких симптомов, как вторгающиеся мысли о травматическом событии, флэшбеки, эксплозивность, агрессивное поведение, нарушения сна. А также в тех случаях, когда в клинической картине имеется выраженные диссоциативные симптомы и дезорганизованное поведение или имеются коморбидные психотические расстройства. Назначение антипсихотиков в низких дозировках может быть использовано в качестве дополнительной терапии к стандартной схеме лечения. Они являются препаратами выбора при наличии психотической симптоматики, слуховых, зрительных и тактильных галлюцинаций, бредовых расстройств, агрессивных идей, чувств и поведения. Также эти препараты могут быть полезны в качестве корректоров поведения, когда вместо тревоги на первый план выступает гнев, эксплозивность и агрессивное поведение. Исследования эффективности применения антипсихотиков в лечении ПТСР сильно отличаются по дизайну от описания клинических случаев до открытых исследований и РКИ. Препараты может применяться в комбинированной терапии с другими средствами.

При наличии показаний для назначения антипсихотических препаратов рекомендовано назначать рисперидон (0,5- 8 мг/сут) или кветиапин (50-300 мг/сут) с целью коррекции симптоматики [20, 21, 35, 46, 50, 53, 54, 56, 60]. Антипсихотические препараты рисперидон и кветиапин могут быть использованы в качестве препаратов третьей линии из-за большого количества побочных эффектов, таких как акатизия или экстрапирамидные расстройства, метаболический синдром, при том, что для лечения ПТСР используются более низкие дозы. Они могут также назначаться в ка-

честве дополнительной терапии к стандартной схеме лечения. Пациентам с резистентным к терапии ПТСР рекомендовано назначение оланзапина в дозировке 5-20 мг/сут вместе с антидепрессантами СИОЗС или в качестве монотерапии с целью преодоления резистентности [24, 38, 49].

В настоящее время отсутствует единое определение резистентного пациента к терапии ПТСР, в большинстве исследований нонреспондерами считаются пациенты, которые имеют меньше, чем 70% улучшение по шкале CAPS, получавшие лечение одним или двумя разными СИОЗС в максимальной переносимой дозе в течение 8-12 недель. В таких случаях рекомендуется использовать оланзапин в дозировке 5-20 мг/сут вместе с антидепрессантами СИОЗС или в качестве монотерапии. При проявлениях в клинической картине эксплозивности и поведенческих расстройств возможно назначение перциазина (30-100 мг/сут), тиаприда (200-300 мг/сут), хлорпротиксена (25-150 мг/сут), алимемазина (15-80 мг/сут) с целью коррекции поведения. Гамма-аминомасляная кислота (3-3,75 г/сут) может назначаться при наличии поведенческих нарушений, а также при ПТСР, осложненным постконтузионным синдромом и другими ЧМТ [5, 15, 16, 18]. Отсутствуют доказательные исследования в отношении перциазина, тиаприда, алимемазина и хлорпротиксена. Однако в российской медицинской практике эти препараты традиционно применяются для лечения эксплозивности и поведенческих расстройств. Препараты могут назначаться в качестве дополнения к стандартной схеме лечения.

Пациентам с ПТСР терапию проводят длительно, около года после наступления терапевтического эффекта от применяемой терапии, чтобы обеспечить стабильность эффекта и профилактику рецидивов [22]. Комбинация препаратов и дозировки на различных этапах лечения определяются индивидуально в зависимости от состояния пациента и динамики терапии.

Согласно основным принципам оценки эффективности и переносимости терапии при применении психофармакологических препаратов в лечении пациентов с ПТСР ее необходимо оценивать на всем протяжении лечения, в свою очередь, международные клинические рекомендации рекомендуют производить оценку на 7-14-28-й дни психофармакотерапии [22]. В случаях с недостаточной эффективностью монотерапии через 4-6 недель рекомендована смена препарата или использование комбинированных схем лечения. При непереносимости или недостаточной эффективности проводится коррекция дозировок или смена препарата, а также комбинированные схемы терапии, назначение адъювантной терапии [22].

Значительный вклад в общую эффективность терапии в практике вносит также квалификация врача, который благодаря своему опыту может предвидеть, какой из препаратов «больше подойдет» данному пациенту или какой пациент лучше отреагирует на данное лечение. Это отражает оче-

видные преимущества индивидуального выбора препарата для достижения наилучших результатов лечебного процесса, хотя доказательных данных о тех ориентирах, которые могут быть использованы для дифференцированного подхода к терапии, и которые, по всей вероятности, лежат в основе интуиции опытного врача, крайне мало. Поскольку в РКИ, проводившихся для оценки эффективности препаратов в лечении ПТСР, не учитывались особенности клинических проявлений (преобладание определенных симптомокомплексов, терапии поведенческих нарушений, в случае доминирующего аффекта гнева, или доминирования избегания, социальной изоляции в клинической картине), то имеются определенные сложности в применении их результатов при реализации персонализированного подхода в медицине.

В случае отсутствия достаточного эффекта психофармакотерапии, обязательно нужно удостовериться в том, что препарат был использован в максимальной терапевтической дозе и в должном комплаенсе пациента с целью подтверждения факта недостаточного терапевтического ответа на конкретный препарат [19, 30]. При неэффективности первого курса терапии в первую очередь необходимо удостовериться в комплаентности пациента, так как нарушение режима приема препарата является причиной формирования резистентности к лечению в значительной части случаев. Нарушения режима терапии могут быть связаны с наличием побочных эффектов, слабой включенностью пациента в ход терапии, низкой мотивацией, ощущением отсутствия эффекта от лечения (особенно характерно при приеме антидепрессантов, эффект которых отсрочен). Для повышения комплаентности следует провести с пациентом психообразовательную беседу, обговорив возможные побочные эффекты, необходимость регулярного приема препаратов, постепенность развития терапевтического эффекта антидепрессантов. Положительную роль играет ведение дневника приема лекарств или телефонное приложение с напоминанием. На протяжении всего периода применения фармакотерапии при применении психотропных препаратов нужно оценивать следующие возможные побочные эффекты психофармакотерапии: седация, сонливость, заторможенность, задержка мочеиспускания, запоры или поносы, тошнота, головные боли, головокружение, нарушение координации, нарушение концентрации внимания, нарушение памяти, формирование зависимости и толерантности к препаратам и др. в рамках персонализированного подхода, чтобы снизить вероятность развития побочных эффектов и осложнений от проводимой терапии [9, 22]. В то же время адекватные дозировки и назначения лекарств строго по показаниям значительно снижают риск проявления побочных эффектов. При применении трициклических антидепрессантов необходим также регулярный контроль АД и ЭКГ, при применении антипсихотиков контроль за признаками метаболического синдрома, прежде всего веса.

Выводы

1. При наличии организационных возможностей и показаний возможно сразу назначение комбинированной терапии психотерапии + фармакотерапия.
2. Пароксетин** 20-50 мг/сут, сертралин** 25-200 мг/сут, #флуоксетин** 20-40 мг/сут или #венлафаксина 75-225 мг/сут. Эффективность оценивается через 4-6 недель от начала приема.
3. При недостаточной эффективности целесообразно повысить дозы принимаемого препарата до максимально-терапевтических.
4. Возможна комбинация с производными бензодиазепа в первые 2-4 недели лечения (дiazepam**5-15 мг/сут, лоразепам**2-10 мг/сут, клоназепам**1-4 мг/сут, алпразолам 0,25-4,5мг/сут, тофизолам 50-300 мг/сут).
5. Возможна комбинация с другими анксиолитиками (этифоксин 150-200 мг/сут, гидроксизин** 25-100 мг/сут, буспирон 20-30 мг/сут).
6. Возможна комбинация с алимемазином (15-80 мг/сут)
7. В каждом случае неэффективности психофармакотерапии в первую очередь необходимо удостовериться в соблюдении пациентом режима приема препаратов.
8. При недостаточной эффективности стартовой терапии возможна замена антидепрессанта 1-й линии на другой из этой группы, а также назначение комбинированной терапии: психотерапии+ фармакотерапия.
9. Монотерапия антипсихотическими средствами в соответствии с показаниями: #рисперидон** (0,5- 8 мг/сут), #кветиапин** (50-300 мг/сут), или #оланзапин** (5-20 мг/сут).
10. При недостаточной эффективности терапии возможна замена антидепрессанта на препарат второй линии — #амитриптилин** (75-150 мг/сут), #имипрамин** (75-250 мг/сут) или #миртазапин (30-60 мг/

сут.). Необходимо помнить о выраженности возможных побочных эффектов. Не рекомендуется назначение этих препаратов пациентам с высоким суицидальным риском без постоянного наблюдения.

11. При недостаточной эффективности терапии или при резистентности к терапии возможно использование стратегий преодоления резистентности:
 - Монотерапия противоэпилептическими препаратами: #ламотриджин (25-500 мг/сут) или #топирамат** (200-400 мг/сут)
 - Транскраниальная магнитная стимуляция головного мозга
 - Применение комбинаций различных лекарственных средств в соответствии с их фармакологическими эффектами и с состоянием пациента.
 - Осторожное применение экспериментальных методов лечения.

Заключение

Данные современных научных исследований подтверждают эффективность как психофармакотерапии, так и психотерапии в лечении ПТСР. Имеются отдельные исследования, показывающие высокую эффективность сочетанного применения психофармакотерапии и психотерапии. При ведении пациентов с ПТСР приоритет остается за комбинированной терапией, однако, в зависимости от условий могут отдельно использоваться психофармакотерапия и психотерапия. Психотропные препараты широко используются в лечение ПТСР, поскольку психотерапия, сфокусированная на травме, может быть недоступной (особенно в начале заболевания) или плохо переноситься. Однако, во избежание хронизации расстройства, а также снижение риска рецидивирования клинической симптоматики и повышение уровня комплаентности, на основании представленных данных о доказанной эффективности лекарственных препаратов, рекомендуется применение психофармакотерапии.

Литература / References

1. Александровский Ю.А., Аведисова А.С., Павлова М.С. О вегетотропном эффекте Грандаксина при лечении невротических расстройств в общесоматической практике. *Терапевтический архив*. 1998;10:76. Aleksandrovskii YuA, Avedisova AS, Pavlova MS. On the vegetotropic effect of Grandaxin in the treatment of neurotic disorders in general somatic practice. *Terapevticheskii arkhiv*. 1998;10:76. (In Russ.).
2. Артеменко А.Р., Окнин В.Ю. Грандаксин в лечении психовегетативных расстройств. *Леч. Неврн. болезней* 2001;2:1:24-27. Artemenko AR, Oknin VYu. Grandaxin in the treatment of psychovegetative disorders. *Lech. Nervn. boleznei* 2001;2:1:24-27. (In Russ.).
3. Беккер Р.А. Алимемазин: обзор. *Психиатрия и психофармакотерапия: журнал им. П.Б. Ганнушкина*. 2016;6:10-20. Bekker RA. Alimemazine: a review. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya: zhurnal im. P.B. Gannushkina*. 2016;6:10-20. (In Russ.).
4. Беккер Р.А., Быков Ю.В. Клиническое применение перициазина (Неулептила). *Психиатрия и психофармакотерапия: журнал им. П.Б. Ганнушкина*. 2018;20(2):16-31. Bekker RA, Bykov YuV. Pericyazine and its clinical use. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya: zhurnal im. P.B. Gannushkina*. 2018;20(2):16-31. (In Russ.).
5. Быков Ю.В., Беккер Р.А. Хлорпротиксен: обзор применения в психиатрии (I часть). *Психиа-*

- трия и психофармакотерапия. 2016;18(2):26–32.
- Вуков Ю.В., Беккер Р.А. Chlorprothixene: a systematic review of its practical use in psychiatry (i part). *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2016;18(2):26–32. (In Russ.).
6. Васильева А.В. Посттравматическое стрессовое расстройство в центре международных исследований: от «солдатского сердца» к МКБ-11. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(10):72–81.
Vasileva AV. Post-traumatic stress disorder in the focus of international research: from soldier heart to ICD-11. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(10):7281. (In Russ.). <http://doi.org/10.17116/jnevro202212210172>
 7. Васильева А.В., Караваяева Т.А., Незнанов Н.Г. Психотерапия: учебник. Под ред. А.В. Васильевой, Т.А. Караваяевой, Н.Г. Незнанова. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022.
Vasileva A.V., Karavaeva T.A., Neznanov N.G. *Psikhoterapiya: uchebnyk*. Pod red. A.V. Vasilevoj, T.A. Karavaevoj, N.G. Neznanova. Moskva: GEOTAR-Media, 2022. (In Russ.). <http://doi.org/10.33029/9704-6485-4-VKN-2022-1-864>
 8. Васильева А.В., Караваяева Т.А., Лукошкина Е.П. Диагностика и терапия посттравматического стрессового расстройства в клинике пограничных расстройств и соматической медицины. Диагностика и лечение психических и наркологических расстройств: современные подходы. Сборник методических рекомендаций. Сост. Н.В. Семенова, под общ. ред. Н.Г. Незнанова. Выпуск 2. СПб.: издательско-полиграфическая компания «КОСТА», 2019.
Vasileva A.V., Karavaeva T.A., Lukoshkina E.P. *Diagnostika i terapiya posttravmaticheskogo stressovogo rasstroistva v klinike pogranychnykh rasstroistv i somaticheskoi meditsiny*. Diagnostika i lechenie psichicheskikh i narkologicheskikh rasstroistv: sovremennye podkhody. Sbornik metodicheskikh rekomendatsii. Sost. N.V. Semenova, Pod obshch. red. N.G. Neznanova. Vypusk 2. SPb.: izdatel'skopoliigraficheskaya kompaniya «KOSTA», 2019. (In Russ.).
 9. Васильева А.В., Караваяева Т.А., Лукошкина Е.П., Радионов Д.С. Основные подходы к диагностике и терапии посттравматического стрессового расстройства. Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. 2022;56(4):107–111.
Vasileva AV, Karavaeva TA, Lukoshkina EP, Radionov DS. Basic approaches to the diagnosis and therapy of post-traumatic stress disorder. *Obzrenie psichiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M. Bekhtereva*. 2022;56(4):107–111. (In Russ.). <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2022-4-107-11>
 10. Вейн А.М., Артеменко А.Р., Окнин В.Ю., Поморцева И.В. Грандаксин в коррекции психовегетативных расстройств невротической природы. *Клиническая медицина*. 1999;(6):41–45.
Vein AM, Artemenko AR, Oknin VYu, Pomortseva IV. *Grandaxin in the correction of psychovegetative disorders of a neurotic nature*. *Klinicheskaya medicina*. 1999;(6):41–45. (In Russ.).
 11. Дюкова Г.М., Саксонова Е.В., Голубев В.Л. Грандаксин в неврологической практике (мультицентровое исследование). *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова*, 2009;9:44–48.
Diukova GM, Saksonova EV, Golubev VL. *Grandaxin in neurological practice*. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2009;109(9):44–48. (In Russ.).
 12. Ибрагимов Д.Ф. Алимемазин во врачебной практике. *Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2008;108(9):76–8.
Ibragimov DF. *Alimemazine in medical practice*. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2008;108(9):76–78. (In Russ.).
 13. Ларжова Т.И. Опыт применения грандаксина при посттравматических стрессовых расстройствах. *Новые лекарственные препараты*. 2001;10:31–34.
Larzhova TI. *Experience in the use of grandaxin in post-traumatic stress disorders*. *Novye lekarstvennye preparaty*. 2001;10:31–34. (In Russ.).
 14. Маркин С.П., Маркина В.А., Артемов А.Н., Чуприна С.Е., Натарева Э.Б., Есин А.А. Применение транквилизатора грандаксина при лечении психовегетативного синдрома. Прикладные информационные аспекты медицины. 2008;11(1):84–86.
Markin SP, Markina VA, Artemov AN, Chuprina SE, Natarova EB, Esin AA. *The use of the tranquilizer grandaxin in the treatment of psychovegetative syndrome*. *Prikladnye informatsionnye aspekty meditsiny*. 2008;11(1):84–86. (In Russ.).
 15. Медведев В.Э. Алимемазин в психиатрии и психосоматике. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2018;3-4:26–33.
Medvedev VE. *Alimemazine in psychiatry and psychosomatic*. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2018;3-4:26–33. (In Russ.).
 16. Митрохин К.В., Баранишин А.А. Классификация и краткое описание лекарственных препаратов — аналогов производных гамма-аминомасляной кислоты и токсических веществ, влияющих на ГАМК-ергическую связь. *Анестезиология и реаниматология*. 2018;(6):2230.
Mitrokhin KV, Baranishin AA. *Classification and brief description of drug analogues, derivatives of gamma-aminobutyric acid and toxic substances influencing gaba-ergic connections*. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2018;(6):2230. (In Russ.).
 17. Торшин И.Ю., Громова О.А., Семенов В.А., Гришина Т.Р. Систематический анализ фундаментальных и клинических исследований этилофосина. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(3):106–112.
Torshin IYu, Gromova OA, Semenov VA, Grishina TR. *Systematic analysis of basic and clinical studies*

- of etifoxine. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2016;8(3):106-112. (In Russ.).
18. Шмуклер А.Б. Обзор применения тиаприда в современных условиях. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2015;25(1):105-108. Shmukler AB. Review of the use of tiapride in modern conditions. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiiatriya*. 2015;25(1):105-108. (In Russ.).
 19. Abrams TE, Lund BC, Bernardy NC, Friedman MJ. Aligning Clinical Practice to PTSD Treatment Guidelines: Medication Prescribing by Provider Type. *Psychiatric Services* 2013;64:2142-2148.
 20. Adetunji B, Mathews M, Williams A, Budur K, Mathews M, Mahmud J, Osinowo T. Use of anti-psychotics in the treatment of post-traumatic stress disorder. *Psychiatry (Edgmont)*. 2005;2(4):43-47.
 21. Ahearn EP, Krohn A, Connor KM, Davidson JR. Pharmacologic treatment of post-traumatic stress disorder: A focus on antipsychotic use. *Ann Clin Psychiatry*. 2003;15(4):193-201.
 22. Bandelow B, Zohar J, Hollander E, Kasper S, et al. WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Anxiety, Obsessive- Compulsive and Post-Traumatic Stress Disorders. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders—first revision. *World J Biol Psychiatry*. 2008;9(4): 248-312. <https://doi.org/10.1080/15622970802465807>
 23. Bond A, Lader MA. Comparison of the psychotropic profiles of tofisopam and diazepam. *Eur J Clin Pharmacol* 1982;22:2:137-142.
 24. Butterfield MI, Becker ME, Connor KM, et al. Olanzapine in the treatment of post-traumatic stress disorder: A pilot study. *Int Clin Psychopharmacol* 2001;16(4):197-203.
 25. Chung MY, Min KH, Jun YJ, Kim SS, Kim WC, Jun EM. Efficacy and tolerability of mirtazapine and sertraline in Korean veterans with posttraumatic stress disorder: A randomized open label trial. *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.* 2004;19:489-494. <https://doi.org/10.1002/hup.615>
 26. Cipriani A, Williams T, Nikolakopoulou A, Salanti G, Chaimani A, Ipser J, Stein D. Comparative efficacy and acceptability of pharmacological treatments for post-traumatic stress disorder in adults: A network meta-analysis. *Psychological Medicine*. 2018;48(12):1975-1984. <https://doi.org/10.1017/S003329171700349X>
 27. Cottin J, Gouraud A, Jean-Pastor M, et al. Safety profile of etifoxine: A French pharmacovigilance survey. *Fundam Clin Pharmacol*. 2016;30(2):147-152. <https://doi.org/10.1111/fcp.12169>. Epub 2016 Jan 26;
 28. Davidson J, Kudler H, Smith R, Mahorney SL, Lipper S, Hammett E, Saunders WB, Cavenar JO. Treatment of posttraumatic stress disorder with amitriptyline and placebo. *Arch Gen Psychiatry*. 1990;47:259-266.
 29. Davidson JR, Kudler HS, Saunders WB, Erickson L, Smith RD, Stein RM, Lipper S, Hammett EB, Mahorney SL, Cavenar JO. Predicting response to amitriptyline in posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*. 1993;150:1024-1029.
 30. Dorrepaal E, Thomaes K, Smit J, Veltman D, Hoogendoorn A, Balkom A, Draijer N. Treatment compliance and effectiveness in complex PTSD patients with co-morbid personality disorder undergoing stabilizing cognitive behavioral group treatment: A preliminary study. *European journal of psychotraumatology*. 2013;4. <https://doi.org/10.3402/ejpt.v4i0.21171>.
 31. Frank JB, Kosten TR, Giller EL, Dan E. A randomized clinical trial of phenelzine and imipramine for posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*. 1988;145:1289-1291.
 32. Gelpin E, Bonne O, Peri T, et al. Treatment of recent trauma survivors with benzodiazepines: a prospective study. *J Clin Psychiatry*. 1996;57:390-394.
 33. Green B. Prazosin in the Treatment of PTSD. *Journal of Psychiatric Practice*. 2014;20(4):253-259. <https://doi.org/10.1097/01.pra.0000452561.98286.1e>.
 34. Guaiana G. Hydroxyzine for generalised anxiety disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(12):CD006815. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006815.pub2>
 35. Hamner MB, Deitsch SE, Brodrick PS, et al. Quetiapine treatment in patients with post-traumatic stress disorder: An open trial of adjunctive therapy. *J Clin Psychopharmacol*. 2003;23(1):15-20.
 36. Hertzberg MA, Butterfield MI, Feldman ME, Beckham JC, Sutherland SM, Connor KM, Davidson JR. A preliminary study of lamotrigine for the treatment of posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*. 1999;45:1226-1229.
 37. Hoskins M, Pearce J, Bethell A, Dankova L, Barbui C, Tol WA, van Ommeren M, de Jong J, Seedat S, Chen H, Bisson JI. Pharmacotherapy for post-traumatic stress disorder: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2015;206(2):93-100. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.114.148551>
 38. Jakovljevic M, Sagud M, Mihaljevic-Peles A. Olanzapine in the treatment-resistant, combat-related PTSD: A series of case reports. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2003;107(5):394-396.
 39. Kim W, Pae CU, Chae JH, Jun TY, Bahk WM. The effectiveness of mirtazapine in the treatment of post-traumatic stress disorder: a 24-week continuation therapy. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2005;59(6):743-747. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2005.01447.x>.
 40. Kosten TR, Frank JB, Dan E, McDougale CJ, Giller EL. Pharmacotherapy for posttraumatic stress disorder using phenelzine or imipramine. *J Nerv Ment Dis*. 1991;179:366-70.
 41. Krashin D, Oates EW. Risperidone as an adjunct therapy for post-traumatic stress disorder. *Military Med*. 1999;164(8):605-6.

42. Lader M. Многоцентровое сравнительное исследование гидроксизина, бупропиона и плацебо двойным слепым методом у больных с генерализованными тревожными состояниями (расширенный реферат). Психиатрия и психофармакотерапия: журнал им. П.Б. Ганнушкина. 2002;2:76–78.
43. Lewis C, Roberts NP, Andrew M, Starling E, Bisson JI. Psychological therapies for post-traumatic stress disorder in adults: systematic review and meta-analysis. *Eur J Psychotraumatol*. 2020;11(1):1729633. <https://doi.org/10.1080/20008198.2020.1729633>
44. Micallef J, Soubrouillard C, Guet F, et al. A double blind parallel group placebo controlled comparison of sedative and mnesic effects of etifoxine and lorazepam in healthy subjects. *Fundam Clin Pharmacol*. 2001;15(3):209–216.
45. Monnelly EP, Ciraulo DA, Knapp C, Keane T. Low-dose risperidone as adjunctive therapy for irritable aggression in post-traumatic stress disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2003;23(2):193–196.
46. Muenzenmaier K, Castille D, Shelley A, et al. Comorbid post-traumatic stress disorder and schizophrenia. *Psychiatr Ann*. 2005;35(1):50–56.
47. Najavits LM, Gotthardt S, Weiss RD. Cognitive Distortions in the Dual Diagnosis of PTSD and Substance Use Disorder. *Cognitive Therapy and Research*. 2004;28:159–172. <https://doi.org/10.1023/B:COTR.0000021537.18501.66>
48. Nguyen N, Fakra E, Pradel V, et al. Efficacy of etifoxine compared to lorazepam monotherapy in the treatment of patients with adjustment disorders with anxiety: a double-blind controlled study in general practice. *Hum Psychopharmacol*. 2006;21(3):139–149.
49. Petty F, Brannan S, Casada J, et al. Olanzapine treatment for post-traumatic stress disorder: An open-label study. *Int Clin Psychopharmacol* 2001;16(6):331–337.
50. Pinto PA, Gregory RJ. Post-traumatic stress disorder with psychotic features. *Am J Psychiatry*. 1995;152(3):471.
51. Roberts NP, Kitchiner NJ, Kenardy J, Lewis CE, Bisson JI. Early psychological intervention following recent trauma: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Psychotraumatol*. 2019;10(1):169548. <https://doi.org/10.1080/20008198.2019.1695486>
52. Rothbaum OR, Price M, Jovanovic T, et al. A randomized, double-blind evaluation of D-cycloserine or alprazolam combined with virtual reality exposure therapy for posttraumatic stress disorder in Iraq and Afghanistan war veterans. *Am J Psychiatry*. 2014;171:640–648. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.13121625>
53. Sattar SP, Ucci B, Grant K, et al. Quetiapine therapy for post-traumatic stress disorder. *Ann Pharmacother*. 2002;36(12):1875–1878.
54. Sautter FJ, Brailey K, Uddo MM, et al. PTSD and comorbid psychotic disorders: Comparison with veterans diagnosed with PTSD or psychotic disorder. *J Trauma Stress*. 1999;12(1):73–88.
55. Servant D, Graziani P, Moysse D, Parquet P. Treatment of adjustment disorder with anxiety: efficacy and tolerance of etifoxine in a double-blind controlled study. *Encephale*. 1998;24(6):569–574.
56. Sokolski KN, Denson TF, Lee RT, Reist C. Quetiapine for treatment of refractory symptoms of combat-related post-traumatic stress disorder. *Military Med*. 2003;168(6):486–489.
57. Stein D. Etifoxine versus alprazolam for the treatment of adjustment disorder with anxiety: a randomized controlled trial. *Adv Ther*. 2015;32(1):57–68. <https://doi.org/10.1007/s12325-015-0176-6>.
58. Stein MB, Kline N, Matloff J. Adjunctive olanzapine for SSRI-resistant combat-related PTSD: A double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2002;159(10):1777–1779.
59. Vellante F, Orsolini L, Martinotti G, Di Giannantonio M. Targeting the Noradrenergic System in Posttraumatic in Posttraumatic Stress Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prazosin Trials. *Curr Drug Targets*. 2015;16(10):1094–1106. <https://doi.org/10.2174/1389450116666150506114108>.
60. Yehuda R. Managing aggressive behavior associated with post-traumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry*. 1999;7(2):25–27.

Сведения об авторах

Васильева Анна Владимировна — д.медицинских наук, главный научный сотрудник отделения лечения пограничных психических расстройств и психотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доцент кафедры психотерапии и сексологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Российская федерация, e-mail: annavdoc@yahoo.com

Караваева Татьяна Артуровна — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, руководитель отделения лечения пограничных психических расстройств и психотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России; профессор кафедры медицинской психологии и психофизиологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; профессор кафедры общей и прикладной психологии с курсами медуко-биологических дисциплин и педагогики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный пе-

диатрический медицинский университет» Минздрава России; ведущий научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, e-mail: tania_kar@mail.ru.

Радионов Дмитрий Сергеевич — младший научный сотрудник отделения лечения пограничных психических расстройств и психотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, e-mail: psyradionov@gmail.com

Поступила 09.12.2022

Received 09.12.2022

Принята в печать 13.12.2022

Accepted 13.12.2022

Дата публикации 09.10.2023

Date of publication 09.10.2023

Опыт использования антипсихотика карипразина при лечении расстройств шизофренического спектра в условиях психиатрического стационара

Лиманкин О.В.¹, Конюшенко К.К.¹, Линова Л.П.¹, Берников М.В.², Голосов Е.А.¹, Бугорский А.В.¹

¹Психиатрическая больница №1 им. П.П. Кащенко, Санкт-Петербург, Россия

²Клиническая психиатрическая больница им. Н.Н. Солодникова, Омск, Россия

Оригинальная статья

Резюме. Целью исследования стала оценка возможности применения препарата карипразин для лечения продуктивных и негативных симптомов при расстройствах шизофренического спектра в условиях стационара.

Материалы и методы: Материал исследования составила группа из 35 пациентов с ведущими продуктивными и негативными симптомами у пациентов с расстройствами шизофренического спектра, находившихся на лечении в условиях психиатрического стационара. Состояние пациентов объективизировалось по шкалам глобального клинического впечатления (Clinical global impression scale, CGI-S и CGI-I) и Шкале оценки позитивных и негативных синдромов (The Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) — на начало исследования и в динамике на 30 и 60 день лечения. Средний балл по шкале PANSS на начало исследования составил $94,45 \pm 14,49$ балла. После назначения препарата наблюдение за пациентами продолжалось до 60 дней.

Полученные результаты: Назначение карипразина проводилось как в качестве препарата первой линии, так и после предшествовавшей терапии. Диапазон доз составлял от 1,5 мг до 6 мг в сутки. У 3 пациентов (8.57%) терапия карипразином была прекращена по причине развития нежелательных явлений или усугубления состояния. У оставшихся 32 пациентов (91.43%) отмечалась положительная динамика.

Выводы: исследование показало высокую эффективность карипразина при его назначении для лечения продуктивных и негативных симптомов при расстройствах шизофренического спектра в условиях стационара. У большей части пациентов препарат хорошо переносился.

Ключевые слова: шизофрения, стационар, лечение, продуктивные симптомы, негативные симптомы, антипсихотики.

Информация об авторах

Лиманкин О.В. — e-mail: hospital@kaschenko-spb.ru <https://orcid.org/0000-0001-6318-7536>

Конюшенко К.К. — e-mail: kk-koniushenko@kaschenko-spb.ru <https://orcid.org/0009-006-7300-1831>

Линова Л.П. — e-mail: lp-linova@kaschenko-spb.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2712-3724>

Голосов Е.А. — e-mail: e.a.golosov@kaschenko-spb.ru <https://orcid.org/0000-0003-4548-8225>

Бугорский А.В. — e-mail: av-bugorskii@kaschenko-spb.ru <https://orcid.org/0009-0006-7300-1831>

Берников М.В. — e-mail: bm.v.psy@yandex.ru <https://orcid.org/0009-0003-7872-1270>

Как цитировать: Лиманкин О.В., Конюшенко К.К., Линова Л.П., Берников М.В., Голосов Е.А., Бугорский А.В. Опыт использования антипсихотика карипразина при лечении расстройств шизофренического спектра в условиях психиатрического стационара. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2023; 57:3:92-97. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2023-868>.



Cariprazine in the treatment of schizophrenia spectrum disorders in a hospital setting

Oleg V. Limankin¹, Konstantin K. Koniushenko¹, Lidiya P. Linova¹, Mihail V. Bernikov², Egor A. Golosov¹, Aleksandr V. Bugorskij¹

¹Psychiatric Hospital No. 1 named after P.P. Kaschenko, Saint Petersburg, Russia

²Psychiatric Hospital named after N.N. Solodnikov, Omsk, Russia

Research article

Summary. The aim of the study was to evaluate the possibility of using cariprazine for the treatment of productive and negative symptoms in schizophrenic spectrum disorders in a hospital setting.

Materials and methods: A group of 35 patients with leading productive and negative symptoms in patients with schizophrenic spectrum disorders treated in a psychiatric hospital constituted the material of the study. The condition of patients was objectified according to the Clinical Global Impression Scale (CGI-S and CGI-I) and the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)—at the beginning of the study and in dynamics on the 30th and 60th day of treatment. The mean PANSS score at the beginning of the study was 94.45 ± 14.49 points. After the drug administration, the patients were followed up for up to 60 days.

Results: Cariprazine was administered both as first-line treatment and after prior therapy. The dose range was from 1.5 mg to 6 mg daily. In 3 patients (8.57%), cariprazine therapy was discontinued due to the development of adverse events or worsening of the condition. The remaining 32 patients (91.43%) showed positive dynamics.

Conclusions: The study showed high efficacy of cariprazine when administered for the treatment of productive and negative symptoms in schizophrenic spectrum disorders in a hospital setting. The drug was well tolerated in the majority of patients.

Key words: schizophrenia, hospital, treatment, productive symptoms, negative symptoms, antipsychotics.

Information about authors

Oleg V. Limankin — e-mail: hospital@kaschenko-spb.ru <https://orcid.org/0000-0001-6318-7536>

Konstantin K. Koniushenko — e-mail: kk-koniushenko@kaschenko-spb.ru <https://orcid.org/0009-006-7300-1831>

Lidiya P. Linova — e-mail: lp-linova@kaschenko-spb.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2712-3724>

Egor A. Golosov — e.a.golosov@kaschenko-spb.ru <https://orcid.org/0000-0003-4548-8225>

Aleksandr V. Bugorskij -e-mail: av-bugorskii@kaschenko-spb.ru <https://orcid.org/009-0006-7300-1831>

Mihail V. Bernikov — e-mail: bmv.psy@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0003-7872-1270>

To cite this article: Limankin OV, Koniushenko KK, Linova LP, Bernikov MV, Golosov EA, Bugorskij AV. Cariprazine in the treatment of schizophrenia spectrum disorders in a hospital setting. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2023; 57:3;92-97. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2023-868>. (In Russ.)

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest

Несмотря на большое количество антипсихотиков на фармакологическом рынке, к настоящему времени все ещё не был назван препарат, который в высокой степени удовлетворял бы запросы как лечащего врача, так и самого пациента в отношении эффективности, переносимости, безопасности, кратности и удобства приёма. Большинство антипсихотиков достаточно хорошо купируют продуктивные симптомы болезни, являющиеся факультативными для расстройств шизофренического спектра, и не имеют качественных механизмов влияния на негативные симптомы — облигатные для подавляющего большинства шизофренических нозологий. Способность купировать психоз в сочетании с перспективой повышения социального функционирования пациента можно назвать одними из самых важных критериев в современном подходе к лечению психиатрических пациентов.

Темой нашего сообщения является обсуждение возможностей фармакотерапии продуктивных и негативных синдромов при расстройствах шизоф-

ренического спектра в связи с появлением нового антипсихотика карипразина. К моменту регистрации препарат прошёл все необходимые фазы исследования, доказавшие его эффективность и безопасность в отношении продуктивной, негативной симптоматики, а также нейрокогнитивного дефицита [2, 3, 4].

Мы попытались обобщить предварительный опыт применения карипразина при лечении пациентов с различными формами шизофренических расстройств, вариантами течения данных форм и разнородными ведущими синдромами в рамках этих заболеваний в условиях психиатрического стационара. Исследование эффективности применения карипразина проводилось в Санкт-Петербургской Психиатрической больнице №1 им. П.П. Кащенко.

Материал и методы

Материал исследования составила группа из 35 пациентов психиатрического стационара с

различными расстройствами шизофренического спектра с продуктивными и негативными симптомами. Из них 27 мужчин, 8 женщин. Средний возраст пациентов составил $37,2 \pm 11,99$ лет (мужчин — $36,8 \pm 12,1$ лет; женщин — $38,5 \pm 12,5$ лет). Длительность заболевания и психиатрического лечения колебалась от нескольких месяцев до 31 года; в среднем, $10,5 \pm 8,1$ лет (у мужчин — $9,5 \pm 7,8$ лет, у женщин — $11,7 \pm 9,6$ лет).

13 пациентов были госпитализированы впервые, 22 пациента проходили лечение в психиатрическом стационаре более 3-х раз. Один пациент являлся пенсионером по возрасту, 5 пациентов были трудоустроены, 4 пациента были студентами высших и средне-специальных учебных заведений, остальные не имели постоянного места работы. 15 пациентов являлись инвалидами по психическому заболеванию. Из 35 пациентов имели сопутствующие заболевания: ИБС — 3 пациента, ГБ II ст. 3 пациентов, 1 пациент имел в анамнезе диффузный токсический зоб, 3 пациента страдали вирусным гепатитом С (вне обострения), железодефицитную анемию — 1 пациент, 2 пациента — сахарный диабет второго типа.

У пациентов, включённых в исследование, наблюдалась психотическая симптоматика при установленном диагнозе, соответствующем критериям шизофренических расстройств. Основными нозологиями были: параноидная шизофрения (37.14%), простая шизофрения 34.29%, шизоаффективное расстройство — (11.43%), шизотипические расстройства — 8.57%. По типам течения наблюдалось распределение: период наблюдения менее года — 8.57%, непрерывно-прогредиентное течение — 57.14%, приступообразно-прогредиентное течение — 31.43%.

В клинической картине преобладали: «параноидный синдром» — 20%, апато-абулический синдром, включая эмоционально-волевой дефект — 31.43%, аффективно-параноидные синдромы — 11.43%, психопатоподобный синдром — 8.57%.

Отдельно стоит отметить использование карипразина у 2 пациентов (5.71%) при «парафреническом синдроме» в комбинации с галоперидолом — 1 пациент и зуклопентиксолом — 1 пациент.

Оценка состояния проводилась по Шкале оценки позитивных и негативных синдромов (The Positive and Negative Syndrome Scale - PANSS), по шкалам общего клинического впечатления (Clinical global impression scale, CGI-S и CGI-I). Шкалирование производилось одним и тем же рейтером на протяжении всего исследования, что позволило исключить неправильную оценку состояния пациента. Исследование производилось: на 1–2 сутки при поступлении, до начала приема карипразина, на 30 день, и 60 день или при выписке больного из стационара.

К началу лечения карипразином средняя сумма баллов по шкале PANSS составляла $94,45 \pm 14,49$ балла. Средняя сумма баллов у мужчин ($99,5 \pm 13,5$), была выше по сравнению с женщинами ($91,2 \pm 13,5$). Распределение по шкале

общего клинического впечатления CGI-S, в целом, соответствовало распределению по шкале PANSS: «умеренно выраженное расстройство» (CGI-S = 4) — 8; «выраженное расстройство» (CGI-S = 5) — 24; «тяжелое расстройство» (CGI-S = 6) — 5.

Результаты

Карипразин назначался как пациентам, впервые получающим антипсихотическую терапию, так и пациентам, имеющим опыт лечения антипсихотиками первого и второго поколений. Способ применения и дозы соответствовали инструкции по применению препарата. [1] Диапазон доз составлял от 1,5 мг до 6 мг в сутки. Средняя дозировка в исследуемой группе составила 4,05 мг. Средние дозы у женщин были ниже, чем у мужчин: 3,16 мг и 4,8 мг. После назначения препарата наблюдение за пациентами длилось до 60 дней. 5 пациентов завершили лечение досрочно (на 7 неделе — 2 пациента и 8 неделе — 3 пациента), в связи с более ранним достижением качественной медикаментозной ремиссии или достижения неполной ремиссии с частичной редукцией психопатологических симптомов, позволяющей продолжить лечение в амбулаторных условиях. Однако эти пациенты были учтены нами, как завершившие исследование. Таким образом, завершили исследование — 32 пациента. Прекратили наблюдение по причине обострения психотической симптоматики и смены терапии — 3 пациента (1 пациент с кататоно-онероидным синдромом, 1 пациент с ипохондрическим синдромом в рамках вялотекущей шизофрении, с присоединением некупируемого антипсихотик-индуцированного паркинсонизма, 1 пациент с галлюцинаторно-параноидным синдромом в рамках параноидной шизофрении).

На момент включения в исследование сумма баллов по шкале PANSS равнялась $-94,45 \pm 14,49$. При «параноидной форме» сумма баллов по шкале PANSS составляла $-99,2 \pm 8,95$, при «шизоаффективных расстройствах» $-110,5 \pm 27,57$, при «простой форме» $-88,3 \pm 12,90$. По типу течения психического расстройства по шкале PANSS показатели распределились: «первый приступ» — $101 \pm 3,60$, «приступообразно-прогредиентное течение» — $98,3 \pm 11,58$, «непрерывно-прогредиентное течение» — $91,4 \pm 16,26$. Из синдромов психических расстройств у пациентов, получающих карипразин, по шкале PANSS показатели распределились: «параноидный» — $95,0 \pm 5,85$, «апато-абулический» — $83,3 \pm 12,60$, «аффективно-параноидные» $95,6 \pm 3,77$, «психопатоподобный» $93,6 \pm 2,30$, «парафренический» — $115,5 \pm 10,60$.

Через 30 дней отмечалось снижение средней суммы баллов по шкале PANSS до $91,0 \pm 13,75$. В группе пациентов с «параноидной формой» до $95,2 \pm 7,14$, с «шизоаффективным расстройством» $-108,5 \pm 30,40$, с «простой формой» — $84,7 \pm 12,13$. По течению болезни распределение по данным шкалы PANSS было следующим образом: «первый приступ» — $98,0 \pm 2$ баллов, «приступообразно-прогредиентное течение» — $95,5 \pm 12,64$, «непрерывно-про-

прогредиентное течение» — $87,6 \pm 14,50$. По синдромам: «параноидный» — $95,0 \pm 5,22$ балла, «апатно-абулический» — $83,2 \pm 11,91$, «парафренный» — $107,0 \pm 0$, «аффективно-параноидные синдромы» — $92,5 \pm 9,94$, «психопатоподобный» — $90,3 \pm 2,51$.

У пациентов, закончивших исследование на 60 день, или у пациентов, закончивших лечение раньше по причине быстрой положительной динамики и перевода в амбулаторную службу, были получены следующие данные. Средняя сумма баллов по шкале PANSS — $85,02 \pm 14,02$. Сумма баллов по шкале PANSS при «параноидной шизофрении» — $88,8 \pm 6,73$, «простой шизофрении» — $78,1 \pm 10,86$, «шизоаффективном расстройстве» — $106 \pm 33,94$. По течению болезни — изменения по шкале PANSS: «первый приступ» — $90 \pm 4,35$ баллов, «непрерывно-прогредиентное течение» — $81,8 \pm 14,45$, «приступообразно-прогредиентное течение» — $89,7 \pm 13,94$. По синдромам изменения по шкалам PANSS распределились следующим образом: «параноидный» — $87,4 \pm 5,99$, «апатно-абулический» — $78,5 \pm 11,41$, «парафренный» — $102 \pm 1,41$, «аффективно-параноидные» — $85,5 \pm 3$, «психопатоподобный» — $6,08$.

Данные по шкалам CGI-S и CGI-I в целом соответствуют результатам данных PANSS. На момент включения в исследование сумма баллов по шкале CGI-S при «параноидной форме» — $5,06 \pm 0,56$, при «шизоаффективных расстройствах» — $4,5 \pm 0,70$, при «простой форме» — $4,83 \pm 0,57$. По типу течения психического расстройства по шкале CGI-S показатели распределились: «первый приступ» — $4,66 \pm 0,57$, «приступообразно-прогредиентное течение» — $4,90 \pm 0,53$, «непрерывно-прогредиентное течение» — $4,95 \pm 0,98$. По синдромам показатели распределились: «параноидный» — $5 \pm 0,57$, «апатно-абулический» — $4,72 \pm 0,46$, «аффективно-параноидные» — $5 \pm 0,81$, «психопатоподобный» — 5 ± 0 , «парафренный» — 6 ± 0 .

Через 30 дней отмечалось снижение средней суммы баллов CGI-S. При «параноидной форме» сумма баллов по шкале CGI-S составляла — $4,73 \pm 0,70$, при «шизоаффективных расстройствах» — $5 \pm 4,41$, при «простой форме» — $4,58 \pm 0,56$. По типу течения психического расстройства по шкале CGI-S показатели распределились: «первый приступ болезни» — $4,33 \pm 0,57$, «приступообразно-прогредиентное течение» — $4,63 \pm 0,67$, «непрерывно-прогредиентное течение» — $4,46 \pm 0,70$. По синдромам показатели распределились: «параноидный» — $4,85 \pm 0,69$, «апатно-абулический» — $4,54 \pm 0,52$, «аффективно-параноидные» — $4,25 \pm 0,5$, «психопатоподобный» — $4,56 \pm 0,54$, «парафренный» — 6 ± 0 .

У пациентов, закончивших исследование на 60 день, или у пациентов, закончивших лечение раньше по причине быстрой положительной динамики и перевода в амбулаторную службу, были получены следующие данные. Средняя сумма баллов по шкале CGI-S составляла при «параноидной форме» — $4,13 \pm 0,51$, при «шизоаффективных расстройствах» — $4,5 \pm 2,12$, при «простой форме» — $4,08 \pm 0,28$.

По типу течения психического расстройства по шкале CGI-S показатели распределились: «первый приступ болезни» — 3 ± 0 , «приступообразно-прогредиентное течение» — $3,36 \pm 0,67$, «непрерывно-прогредиентное течение» — $3,38 \pm 0,49$. По синдромам по шкале CGI-S показатели распределились: «параноидный» — $4 \pm 0,57$, «апатно-абулический» — 4 ± 0 , «аффективно-параноидные» — $3,75 \pm 0,5$, «психопатоподобный» — 4 ± 0 , «парафренный» — 5 ± 0 .

CGI-I на 30 день при «параноидной форме» сумма баллов по шкале CGI-I составляла — $3,26 \pm 0,51$, при «шизоаффективных расстройствах» — $4 \pm 0,41$, при «простой форме» — $3,33 \pm 0,49$. По типу течения психического расстройства по шкале CGI-I показатели распределились: «первый приступ болезни» — 3 ± 0 , «приступообразно-прогредиентное течение» — $3,36 \pm 0,67$, «непрерывно-прогредиентное течение» — $3,38 \pm 0,49$. Из синдромов психических расстройств у пациентов, получающих карипразин, по шкале CGI-I показатели распределились: «параноидный» — $3,14 \pm 0,37$, «апатно-абулический» — $3,27 \pm 0,46$, «аффективно-параноидные» — 3 ± 0 , «психопатоподобный» — $3,66 \pm 0,57$, «парафренный» — 4 ± 0 .

Сумма баллов по шкале CGI-I на конец исследования при «параноидной форме» сумма баллов составляла — $2,46 \pm 0,63$, при «шизоаффективных расстройствах» — $4 \pm 2,82$, при «простой форме» — 3 ± 0 . По типу течения психического расстройства по шкале CGI-S показатели распределились: «первый приступ болезни» — 2 ± 0 , «приступообразно-прогредиентное течение» — $2,81 \pm 1,25$, «непрерывно-прогредиентное течение» — $2,90 \pm 0,43$. Из синдромов психических расстройств у пациентов, получающих карипразин, по шкале CGI-I показатели распределились: «параноидный» — $2,14 \pm 0,37$, «апатно-абулический» — 3 ± 0 , «аффективно-параноидные» — 2 ± 0 , «психопатоподобный» — $2,5 \pm 0,70$, «парафренный» — 3 ± 0 .

К моменту окончания исследования, используемые дозировки препаратов были 6 мг — 13 пациентов, 3 — 13 пациентов, 4,5 мг — 8 пациентов. Пациенты, выписанные на дозировке 1,5 мг, в нашем исследовании отсутствовали, данная дозировка использовалась только для титрации в начале лечения.

Обсуждение

В результате проведенного исследования у закончивших 60-дневное исследование пациентов отмечалось снижение показателей по шкале PANSS со стороны позитивных симптомов — на 20%, негативных симптомов — на 25–30%. Средний балл по шкале общего клинического впечатления CGI-I на момент окончания исследования — 2,8 балла.

В ходе исследования у ряда пациентов были выявлены побочные эффекты в виде антипсихотик-индуцированного экстрапирамидного синдрома у 12 пациентов — (34,29%), представленные явлениями острого антипсихотик-индуцированного паркинсонизма (АИП) (41,67%) и острой лекарственно-индуцированной акатизии

(ЛИА) (58,33%). Данные нежелательные реакции (НР) потребовали курсового назначения холинблокаторов (бипридена, тригексифенидила) в средней дозировке 2,75 мг, курсового назначения анксиолитика с миорелаксирующим действием бромдигидрохлорфенилбензодиазепаина в средней дозировке 2,5 мг, также проводилось снижение дозировки карипразина. Это позволяло купировать нежелательные явления и не приводило к выводу из исследования в силу наличия побочных эффектов. Только у одного пациента карипразин был отменен из-за некупируемого АИП в дозировке 3 мг.

На протяжении первых 2–3 недель терапии у некоторых пациентов также имели место жалобы на головокружение (5%), тошноту (5%), слабость (17%), однако после истечения 4-х недель терапии вышеуказанные жалобы отсутствовали. В ходе лечения у пациентов не наблюдалось клинически значимых повышений уровня глюкозы, общего холестерина и триглицеридов. Не наблюдалось повышения пролактина, однако, наблюдалось снижение повышенного уровня пролактина у одного пациента, принимающего ранее антипсихотик второго поколения, с высоким риском гиперпролактинемии. Стоит отметить, что изучение взаимосвязи ранее принимаемой антипсихотической терапии и эффективности и безопасности карипразина не являлось объектом нашего изучения. У пациентов, получающих карипразин, не было зафиксировано изменений на ЭКГ, требовавших отмены препарата. Набор массы тела был зафиксирован у пациентов с изначальным дефицитом, в большинстве случаев это были па-

циенты с апато-абулическим синдромом. Данные о частоте побочных эффектов, о достаточно хорошей переносимости в отношении нарушения углеводного обмена, метаболического синдрома, гиперпролактинемии, кардиотоксичности с удлинением интервала QT соответствуют данным, полученным при открытых расширенных исследованиях [5], [6].

Выводы

Предварительные результаты использования препарата карипразин («Реагила») в психиатрическом стационаре показали его высокую эффективность. Препарат хорошо переносился почти в 96% случаев (даже без оценки влияния предшествующей терапии). Ухудшение психического состояния в ходе приёма препарата отмечено только у 1 пациента, что, вероятно, было обусловлено тяжестью состояния. Эффективность карипразина отмечена как у пациентов с продуктивными (параноидный, аффективно-параноидные, психопатоподобный, парафренный) ведущими синдромами, так и с негативными (апато-абулический синдром), что позволяет улучшить качество жизни длительно болеющих хронизированных пациентов, а недавно заболевшим пациентам дает возможность не достигать выраженных негативных симптомов, являющихся облигатными для расстройств шизофренического спектра. Определение эффективности в отношении большего количества заболеваний шизофренического спектра — насущная задача дальнейших исследований.

Литература / References

1. Инструкция по препарату «Реагила» рег. №: ЛП-001510)-(PI-RU) от 06.12.22. [grls.minzdrav.gov.ru].grls; 2022.
Доступно: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=888732b8-f07d-4c3c-ab9c-e4e9c65b119e
2. Durgam S, Greenberg WM, Li D, Lu K, Laszlovszky I, Németh G, Migliore R, Volk S. Safety and tolerability of cariprazine in the long-term treatment of schizophrenia: results from a 48-week, single-arm, open-label extension study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2017;234(2):199-209. <https://doi.org/10.1007/s00213-016-4450-3>
3. Fleischhacker W, Galderisi S, Laszlovszky I, Szatmári B, Barabásky Á, Acsai K, Szalai E, Harsányi J, Earley W, Patel M, Németh G. The efficacy of cariprazine in negative symptoms of schizophrenia: Post hoc analyses of PANSS individual items and PANSS-derived factors. *Eur Psychiatry*. 2019;58:1-9. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2019.01.015>.
4. Marder S, Fleischhacker WW, Earley W, Lu K, Zhong Y, Németh G, Laszlovszky I, Szalai E, Durgam S. Efficacy of cariprazine across symptom domains in patients with acute exacerbation of schizophrenia: Pooled analyses from 3 phase II/III studies. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2019;29(1):127-136. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2018.10.008>.
5. Németh G, Laszlovszky I, Czobor P, Szalai E, Szatmári B, Harsányi J, Barabásky Á, Debelle M, Durgam S, Bitter I, Marder S, Fleischhacker WW. Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2017;389(10074):1103-1113. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30060-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30060-0).
6. Stahl SM, Laredo S, Morrissette DA. Cariprazine as a treatment across the bipolar I spectrum from depression to mania: mechanism of action and review of clinical data. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*. 2020;10. <https://doi.org/10.1177/2045125320905752>

Сведения об авторах

Лиманкин Олег Васильевич — д.м.н., главный врач СПб ГБУЗ «Психиатрическая больница им. П.П. Кащенко», профессор кафедры психотерапии, сексологии и медицинской психологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России. E-mail: hospital@kaschenko-spb.ru

Конюшенко Константин Константинович — к.м.н., заместитель главного врача СПб ГБУЗ «Психиатрическая больница им. П.П. Кащенко», доцент кафедры социальной психиатрии и психологии ФГБУ ДПО «Санкт-Петербургский институт усовершенствования врачей-экспертов» Минтруда России. E-mail: kk-koniushenko@kaschenko-spb.ru

Линова Лидия Павловна — врач-психиатр, СПб ГБУЗ «Психиатрическая больница им. П.П. Кащенко», E-mail: lp-linova@kaschenko-spb.ru

Голосов Егор Александрович — зав.отделением, СПб ГБУЗ «Психиатрическая больница им. П.П. Кащенко», e.a.golosov@kaschenko-spb.ru

Бугорский Александр Владимирович — заведующий отделением СПб ГБУЗ «Психиатрическая больница им. П.П. Кащенко». E-mail: av-bugorskii@kaschenko-spb.ru

Берников Михаил Васильевич, врач-психиатр, БУЗОО «Клиническая психиатрическая больница им. Н.Н.Солодников», e-mail: bmv.psy@yandex.ru

Поступила 27.08.2023

Received 27.08.2023

Принята в печать 28.09.2023

Accepted 28.09.2023

Дата публикации 09.10.2023

Date of publication 09.10.2023

Плейотропные эффекты метадоксила в лечении острых и хронических алкогольных интоксикаций

Быков Ю. В.¹, Беккер Р. А.²

¹Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия

²Независимый исследователь в области психофармакологии, Азур, Израиль

Резюме. В настоящей статье представлен обзор современных научных данных, касающихся эффективности и безопасности применения метадоксила на разных этапах лечения алкогольной болезни (при острой алкогольной интоксикации, при алкогольном абстинентном синдроме, в постабстинентном периоде), а также обзор преимуществ применения метадоксила у таких пациентов за счёт оказываемых этим препаратом нейро- и гепатопротективного эффектов. Описан клинический случай из собственной практики авторов, в котором применение метадоксила в составе комплексной терапии способствовало не только стабилизации ремиссии алкогольной зависимости, но и уменьшению проявлений коморбидных психических (обсессивно-компульсивное расстройство) и соматических (алкогольная жировая болезнь печени) заболеваний.

Ключевые слова: метадоксил, метадоксин, пиридоксин, алкогольная зависимость, алкогольная жировая болезнь печени, алкогольный абстинентный синдром, стабилизация ремиссии

Информация об авторах

Быков Юрий Витальевич — e-mail: yubykov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9376-7854>

Беккер Роман Александрович — e-mail: romanbekker2022@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-07733405>

Как цитировать: Быков Ю.В., Беккер Р.А. Плейотропные эффекты метадоксила в лечении острых и хронических алкогольных интоксикаций. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2023; 57:3:98-106. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2023-869>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pleiotropic effects of Metadoxil in the treatment of acute and chronic alcohol intoxications

Yuri V. Bykov¹, Roman A. Bekker²

¹Stavropol State Medical University, Stavropol Russia

²An independent researcher in psychopharmacology, Azur, Israel

Summary. This article presents a review of modern scientific data concerning the safety and efficacy of the use of Metadoxil at different stages of the treatment of alcohol use disorder (from acute alcohol intoxication to the alcohol withdrawal syndrome, to the post-withdrawal period and remission stabilization), as well as a review of the advantages of Metadoxil use in such patients, due to the neuro- and hepatoprotective effects of this medication. Authors also describe a clinical case from their own practice. In the aforementioned case, the use of Metadoxil as a part of combination therapy contributed not only to the stabilization of remission of the alcohol use disorder, but also to diminishing of symptoms of comorbid mental (obsessive-compulsive disorder) and somatic (alcoholic fatty liver disease) diseases.

Keywords: Metadoxil, metadoxine, pyridoxine, alcohol use disorder, alcohol dependence, alcoholic fatty liver disease, alcohol withdrawal syndrome, remission stabilization

Information about the authors

Yuri V. Bykov — e-mail: yubykov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9376-7854>

Roman A. Bekker — e-mail: romanbekker2022@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0773-3405>

To cite this article: Bykov YuV, Bekker RA. Pleiotropic effects of Metadoxil in the treatment of acute and chronic alcohol intoxications. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2023; 57:3:98-106. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2023-869>. (In Russ.)

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

Автор, ответственный за переписку: Беккер Роман Александрович, e-mail: romanbekker2022@gmail.com

Corresponding author: Roman A. Bekker, e-mail: romanbekker2022@gmail.com

Актуальность данного исследования обусловлена высокой распространённостью различных стадий алкогольной болезни, включая злоупотребление алкоголем и алкогольную зависимость (АЗ) в популяции. По состоянию на 2018 год в мире насчитывалось 318 млн пациентов с АЗ (5,1% населения Земли) [26].

Между тем, алкогольная болезнь оказывает сильное неблагоприятное влияние на психическое и соматическое здоровье человека, страдающего от неё. Не существует ни одного органа или системы, которые бы не были затронуты вредным влиянием алкоголя при злоупотреблении им. В частности, повреждающему воздействию алкоголя особенно подвержены печень (алкогольная жировая болезнь печени — АЖБП, алкогольный гепатит, цирроз печени) и нервная система (алкогольная полинейропатия, алкогольные психозы, алкогольная деменция и др.). Это, в свою очередь, обуславливает большую нагрузку на семью пациентов, на медицинскую систему и систему социальной поддержки населения [12, 13, 32, 36]. Так, в 2012 году в России было зарегистрировано примерно 232 тысячи смертей, так или иначе связанных с чрезмерным употреблением алкоголя (острым или хроническим), из них примерно 71 тысяча смертей среди женщин и 161 тысяча среди мужчин. Потери в качестве и продолжительности жизни россиян, обусловленные алкогольной болезнью, по состоянию на 2012 год оценивались в 13 миллионов 900 тысяч так называемых DALY (disease-adjusted life years). Более того, есть основания полагать, что эта статистика является существенно неполной и заниженной [36].

Между тем, уровень психосоциального стресса россиян в последние годы, по ряду причин, значительно повысился, по сравнению с 2012 годом, как и уровень потребления алкоголя в России. Всё это обуславливает особую актуальность улучшения методов лечения АЗ как для всего мира, так и, в особенности, для России. При этом очень важным является поиск таких методов лечения АЗ, которые были бы способны не только эффективно снижать выраженность патологического влечения к алкоголю, но и уменьшать вред, наносимый употреблением алкоголя различным тканям, органам и системам организма пациента с АЗ [32, 36].

Целью данного исследования является обзор современной доказательной базы, посвящённой плейотропным эффектам препарата метадоксил (международное непатентованное наименование (МНН) — метадоксин) в лечении острых и хронических алкогольных интоксикаций, алкогольной болезни на разных её стадиях, а также представление клинического случая из собственной практики авторов, где метадоксил оказался эффективным в составе комплексной терапии АЗ у пациента с коморбидными психическими (обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР)) и соматическими (АЖБП) патологиями, за счёт оказываемых им дезинтоксикационного, нейропротективного и гепатопротективного эффектов.

Метадоксил (пиридоксина L-пирролидона карбоксилат): история синтеза молекулы, доказательная база и включение в стандарты терапии

Метадоксил (пиридоксина L-пирролидона карбоксилат) был впервые синтезирован в Италии в конце 1970-х годов, в процессе изучения фармакологической активности различных производных витаминной группы В, в том числе пиридоксина (витамина В₆). Молекула метадоксила представляет собой ионную пару, которая состоит из двух компонентов — пиридоксина и L-пирролидона карбоксилата. Оба компонента обладают самостоятельной фармакологической активностью. При этом они взаимно усиливают (потенцируют) биохимические и физиологические эффекты друг друга [25]. Изначально же вдохновило итальянских исследователей на поиск фармакологически активных веществ среди производных витамина В₆ — появление в те же годы таких препаратов, как хлорметиазол (гемитиамин) — производное витамина В₁ со снотворными и анксиолитическими свойствами и способностью купировать проявления алкогольного абстинентного синдрома (ААС) [25].

Уже в 1984 году метадоксил прочно вошёл в клиническую практику в Италии. В исследованиях середины-конца 1980-х годов были показаны его противорвотное и дезинтоксикационное действие при хронической почечной недостаточности (ХПН) с уремией [23], его способность снижать оксидативный стресс и степень жирового перерождения печени у пациентов с АЗ, снижать уровень печёночных ферментов в крови, улучшать функцию печени [34], улучшать психическое состояние и когнитивные способности пациентов с АЗ, уменьшать поведенческие нарушения, связанные с АЗ [20]. Немного позднее, уже в конце 1980-х годов, было показано, что метадоксил эффективен также в купировании проявлений ААС, в лечении острых отравлений алкоголем (включая коматозные состояния, требующие интубации трахеи и проведения искусственной вентиляции лёгких), в уменьшении патологического влечения к алкоголю в постабстинентном периоде [33]. В марте 1991 года метадоксил получил регистрацию в СССР (номер свидетельства о регистрации П-8-242 N002053) [17].

Таким образом, к настоящему времени метадоксил является уже давно и хорошо изученным препаратом, с 39-летней историей успешного применения в лечении АЗ на разных её этапах в Италии и странах ЕС, и с 32-летней историей успешного применения сначала в СССР, а затем — в России и странах СНГ в тех же целях [17]. Клиническая эффективность и безопасность применения метадоксила на всех этапах лечения алкогольной болезни (как при острой алкогольной интоксикации, так и при купировании ААС, и в постабстинентном периоде) — на данный момент подтверждены уже десятками исследований, включая целый ряд двойных слепых плацебо-кон-

тролируемых рандомизированных клинических исследований (РКИ) [19, 21, 22, 29, 37], а также рядом исследований реальной клинической практики [28].

Обширная доказательная база и большой накопленный опыт применения метадоксила в повседневной клинической практике лечения различных стадий алкогольной болезни — позволили включить метадоксил в официальные «Клинические рекомендации по диагностике и лечению алкогольной зависимости в РФ», разработанные Российским обществом психиатров в 2019-м году и затем утверждённые Министерством здравоохранения РФ, в «Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени», разработанные и утверждённые в 2017 году, а также в приказ МЗ РФ от 01.06.2022 № 375н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи взрослым при острой интоксикации психоактивными веществами (диагностика и лечение)» [10, 11, 16]. Важным моментом, обуславливающим удобство применения метадоксила в качестве последовательной непрерывной терапии на всех этапах лечения алкогольной болезни — является то, что этот препарат выпускается в двух лекарственных формах — как в инъекционной форме, которая очень удобна на этапе купирования острой алкогольной интоксикации или ААС, так и в форме таблеток, которые удобны на этапе поддерживающей терапии АЗ, при формировании и закреплении ремиссии [7, 6].

Материал и методы

С целью составления обзора современной научной литературы об эффективности и безопасности применения метадоксила на разных этапах лечения алкогольной болезни — авторами был проведён поиск по ключевому слову *metadoxine* с использованием поисковых систем и баз данных PubMed, Google Scholar, Elsevier ClinicalKey, Elsevier ScienceDirect, и по ключевым словам «метадоксин», «метадоксил» в базе данных РИНЦ e-library. Найденные данные были затем отсортированы по дате публикации, проанализированы на предмет их релевантности, обобщены и представлены в настоящем обзоре в секции «Результаты».

Результаты

Возможности метадоксила в составе комплексной терапии острой алкогольной интоксикации

В двух систематических обзорах от 2023 года было подтверждено, что метадоксил эффективен и безопасен в лечении острой алкогольной интоксикации. Механизм действия метадоксила при этом состоянии сводится к тому, что он индуцирует (повышает активность) печёночных ферментов, которые принимают участие в метаболизме

алкоголя и ацетальдегида (алкогольдегидрогеназы и ацетальдегиддегидрогеназы, соответственно). Это приводит к укорочению $T_{1/2}$ этанола и ацетальдегида в организме и к повышению их выделения с мочой [30, 31].

Так, в частности, две группы российских авторов (из Московского НИИ психиатрии и из клиники им. Бехтерева в Санкт-Петербурге), в кооперации друг с другом и с итальянскими авторами, в 2002-м году предприняли двойное слепое многоцентровое плацебо-контролируемое РКИ по применению метадоксила в лечении острой алкогольной интоксикации. В этом РКИ приняли участие 58 пациентов обоёго пола с серьёзными (клинически значимыми) проявлениями острой алкогольной интоксикации различной степени тяжести. Все они были рандомизированы к получению либо 900 мг метадоксила однократно внутривенно (29 человек), либо плацебо (также 29 человек). Выраженность клинических проявлений острой алкогольной интоксикации, уровень сознания, функция внешнего дыхания и необходимость в респираторной поддержке, уровни этанола и ацетальдегида в плазме крови и другие биохимические показатели оценивались до вмешательства, а затем — через 30 минут, 1 час, 2, 3, 6, 9 и 12 часов после вмешательства [37].

Авторам данного исследования удалось показать, что лечение метадоксилом существенно укорачивает $T_{1/2}$ этанола в плазме крови (с $6,70 \pm 1,84$ часа до $5,41 \pm 1,99$ часа, $p < 0,013$). Это транслируется в более быстрое и более значительное уменьшение тяжести симптомов острой алкогольной интоксикации, и в укорочение времени восстановления ясного сознания и адекватного поведения с 2,34 часа до 0,95 часа ($p < 0,013$), в улучшение функции внешнего дыхания и кровообращения, уменьшение потребности в респираторной и/или прессорной поддержке. Через 2 часа средняя степень снижения симптомов интоксикации в группе метадоксила составила 68,28% от исходного уровня, тогда как в группе плацебо — 44,27% от исходного уровня ($p < 0,002$). Кроме того, авторам этого исследования также удалось показать, что лечение метадоксилом уменьшает степень острого алкогольного повреждения печени. Через 6, 9 и 12 часов после вмешательства уровни печёночных трансаминаз в группе метадоксила были в среднем на 35% ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,002$). При этом лечение метадоксилом хорошо переносилось и было безопасным, побочных эффектов от его применения зафиксировано не было [37].

В том же 2002 году группа мексиканских исследователей под руководством Диаса Мартинеса предприняла открытое рандомизированное клиническое исследование, в котором изучалась эффективность и безопасность добавления 300 мг метадоксила однократно внутривенно к стандартной терапии острой алкогольной интоксикации, по сравнению с только стандартным лечением [29].

В этом исследовании приняли участие 52 пациента с серьёзными (клинически значимыми)

симптомами острой алкогольной интоксикации разной степени тяжести. Все они были рандомизированы к получению либо метадоксила 300 мг внутривенно однократно, в дополнение к стандартной терапии, либо только стандартной терапии, и затем наблюдались в течение 2-х часов. Авторы этого исследования показали, что за 2 часа наблюдения у значительно большего процента пациентов, получивших в дополнение к стандартной терапии метадоксил (76,9%), чем среди пациентов, получавших только стандартное лечение (42,3%) — наблюдалось снижение степени выраженности острой алкогольной интоксикации хотя бы на одну ступень стандартной оценочной шкалы и/или снижение глубины алкогольной комы по шкале Глазго хотя бы на одну ступень. Кроме того, применение метадоксила также привело к более выраженному снижению уровня этанола в плазме крови через 2 часа. В группе метадоксила это снижение составило $-105,4 \pm 61,5$ мг/дл, а в контрольной группе $-60,1 \pm 38,6$ мг/дл. Переносимость и безопасность метадоксила и в этом исследовании была очень хорошей, побочных эффектов зафиксировано не было [29]. Вместе с тем, Диас Мартинес и соавторы полагают, что, хотя адьювантное применение метадоксила приводит к более быстрому снижению уровней этанола и ацетальдегида в плазме крови, по сравнению с только стандартным лечением — эффект клинического улучшения при применении метадоксила для лечения острой алкогольной интоксикации связан **вовсе не только** с ускорением элиминации этанола и ацетальдегида из организма, но и с нейромедиаторными взаимодействиями метадоксила. Они полагают, что биохимическое (снижение уровня этанола в крови) и клиническое (прояснение сознания) улучшение, хотя и наблюдаются при применении метадоксила одновременно, но являются **частично** независимыми эффектами [29].

Кроме того, метадоксил (как и пиридоксин, производным которого он является) обладает также противорвотным действием, проявляющимся в различных контекстах — в том числе и в контексте острой алкогольной интоксикации [30, 31].

Вклад метадоксила в купирование алкогольного абстинентного синдрома

Метадоксил оказался эффективным и безопасным средством в составе комплексной терапии ААС [3, 8, 24, 35]. ААС сопровождается сильнейшей нейромедиаторной бурей: снижением активности ГАМКергических систем, повышением активности глутаматергической, моноаминергических, холинергических систем. Это проявляется вегетативной бурей (тахикардия, тремор, гипергидроз, головная боль, колебания артериального давления, повышение температуры тела и т.п.), нарушением сна, тревогой, судорогами, психозом или делирием (в зависимости от тяжести течения ААС). Входящий в состав молекулы метадоксила витамин B_6 (пиридоксин) — необходим для биосинтеза многих ключевых нейромедиаторов,

принимающих участие в патогенезе ААС, в том числе ГАМК и глутамата (является кофактором глутамат-декарбоксилазы и ГАМК-трансаминазы), всех трёх моноаминов (является кофактором для 5-триптофан- и дофа-декарбоксилазы). Витамин B_6 необходим и для нормального усвоения организмом магния, и для обеспечения митохондриального дыхания [24, 35].

Другой же компонент молекулы метадоксила — L-пироглутамат (L-пирролидона карбоксилат) — является сырьём для биосинтеза ГАМК и L-глутамата (L-ортоглутамата). Поэтому применение метадоксила при купировании ААС способствует не только коррекции всегда имеющегося у пациентов с АЗ дефицита витамина B_6 , но и восстановлению нормального нейромедиаторного баланса, купированию оксидативного стресса и митохондриальной дисфункции, более раннему купированию вегетативной бури, симптомов тревоги, нарушений сна, алгических явлений и др., ослаблению патологического влечения к алкоголю [3, 8, 24, 35]. Взаимодействие метадоксила с различными нейромедиаторными системами мозга способствует также восстановлению когнитивных функций на фоне ААС и в раннем постабстинентном периоде. Этот эффект метадоксила весьма важен. От сохранности когнитивных функций пациента зависит наличие у него критики к своему состоянию, а значит — и стабильность ремиссии АЗ после купирования ААС [3, 8, 24, 35]. При лёгких степенях ААС, не требующих применения психотропной терапии, метадоксил может применяться в монотерапии. При более тяжёлом течении ААС метадоксил способствует уменьшению продолжительности и тяжести психоза или делирия, уменьшению потребности в бензодиазепинах и барбитуратах, повышению выживаемости больных, улучшению функции печени [1, 3, 28].

Возможности применения метадоксила в составе комплексного лечения в постабстинентном периоде

Благодаря тем же взаимодействиям с различными нейромедиаторными системами ЦНС, которые обуславливают эффективность метадоксила при купировании ААС, данный препарат обладает способностью уменьшать патологическое влечение к алкоголю, способствовать стабилизации ремиссии, снижению частоты и тяжести срывов в повторное употребление алкоголя у пациентов в постабстинентном периоде [8, 9].

В 2023 году был опубликован систематический обзор и мета-анализ различных методов лечения АЗ, включая как давно устоявшиеся и ставшие общепринятым стандартом (например, применение дисульфирама, акампросата, налтрексона, метадоксила), так и сугубо экспериментальные (например, трансплантация фекальной микробиоты, или применение инкретиномиметиков, баклофена, топирамата) [27]. Авторы этого систематического обзора и мета-анализа пришли к выводу, что применение метадоксила в лечении

АЗ не уступает по противоречивой активности применению налтрексона и акампросата. При этом, в отличие от применения налтрексона или дисульфирама, применение метадоксила не ассоциируется с проявлениями гепатотоксичности. Напротив, лечение метадоксилом пациентов с АЗ ассоциируется с улучшением функции печени [27]. В отличие от применения дисульфирама и топирамата, применение метадоксила не ассоциируется с риском развития депрессии, психоза или когнитивных нарушений («антабусные психозы» и «антабусные депрессии» из-за блокады дисульфирамом дофамин-бета-гидроксилазы, «синдром принудительной нормализации ЭЭГ» или депрессия, когнитивные нарушения или нарушения памяти на фоне приёма топирамата). В отличие от налтрексона и инкретиномиметиков, метадоксил не ассоциируется с ангедонией (утратой способности испытывать радость и удовольствие от жизни), с риском развития депрессии или с повышением суицидального риска. Напротив, применение метадоксила ассоциируется с улучшением когнитивных функций и общего психического состояния пациентов с АЗ, с уменьшением у них проявлений тревоги и депрессии, ангедонии, нарушений сна [27]. Это, по сути, означает, что у пациентов с серьёзными нарушениями функций печени, вызванными злоупотреблением алкоголем — терапевтические возможности лечения АЗ оказываются в значительной степени ограничены, из-за противопоказаний к применению дисульфирама и налтрексона. У пациентов с серьёзными психическими или когнитивными нарушениями на фоне АЗ — могут оказаться противопоказанными также топирамат или, например, инкретиномиметики. Всё это делает для подобных пациентов метадоксил если не идеальным, то, во всяком случае, одним из наиболее предпочтительных вариантов выбора терапии для лечения патологического влечения к спиртному [27].

Плейотропность фармакологических эффектов метадоксила в организме

По данным ВОЗ, каждый второй случай цирроза печени в мире связан с избыточным употреблением алкоголя, а АБП развивается у 60–100% лиц, злоупотребляющих алкоголем, и практически у каждого пациента с АЗ [14]. Поэтому важнейшей задачей при лечении АЗ является подбор такой антиалкогольной (снижающей интенсивность патологического влечения к алкоголю) терапии, которая бы положительно влияла на функциональное состояние печени или, как минимум, не ухудшала его (не обладала собственной гепатотоксичностью).

Гепатопротективное действие метадоксила реализуется за счёт ряда механизмов. Он улучшает метаболизм жирных кислот в печени, восстанавливает нормальное соотношение насыщенных и ненасыщенных свободных жирных кислот в плазме крови, способствует восстановлению запасов АТФ, глутатиона и гликогена в печени, предот-

вращает структурную дегенерацию гепатоцитов и их некроз или апоптоз при остром воздействии алкоголя, суррогатов алкоголя и других гепатотоксинов, тормозит развитие фиброза и цирроза печени [2, 4, 13].

Это подтверждено рядом исследований. Например, в исследовании С. Н. Мехтиева добавление метадоксила к стандартной терапии пациентов с алкогольным гепатитом в течение 30 дней способствовало уменьшению выраженности клинической симптоматики гепатита, снижению интенсивности цитолиза клеток печени, уменьшению холестаза. Кроме того, в группе метадоксила также был ниже риск развития печёночных осложнений при лечении АЗ. Почти у 50% пациентов с алкогольным гепатитом, получавших метадоксил, явления печёночной энцефалопатии полностью регрессировали. В том же исследовании изучалось изменение биохимических показателей функции печени при добавлении метадоксила, в сравнении с только стандартной терапией. Для каждого изученного показателя (АСТ, АЛТ, ГГТ, ЩФ, прямой билирубин) — через 30 дней терапии снижение до нормальных показателей или клинически значимое снижение по сравнению с исходным уровнем гораздо чаще наблюдалось в группе метадоксила, чем в группе контроля [15].

Нейропротективное действие метадоксила связывают с его влиянием на выработку различных нейромедиаторов, в частности ГАМК, серотонина, ацетилхолина, глутамата, с восстановлением дофаминергического баланса [5, 18, 38].

Практические аспекты применения метадоксила на разных этапах лечения алкогольной болезни

А) При острой алкогольной интоксикации

В зависимости от степени интоксикации метадоксил рекомендуется применять в/м или в/в дозе 1–2 ампулы. Для в/в введения метадоксил разводят в 500 мл 0,9% р-ра NaCl и вводят капельно в течение 1,5 часа. Для в/м введения метадоксил разводить не нужно. При лёгкой степени алкогольной интоксикации можно дать метадоксил перорально (2 таблетки).

Б) При алкогольном абстинентном синдроме

Метадоксил при ААС может быть назначен перорально (2 таблетки в сутки), или в/м (1–2 ампулы в сутки), или в/в капельно (1–2 ампулы, разведённые в 500 мл 0,9% р-ра NaCl в течение 1,5 часа), в зависимости от клинической ситуации.

В) В постабстинентном периоде

1. В раннем постабстинентном периоде метадоксил можно применять курсом в/м или в/в болюсно по 1–2 ампулы ежедневно в течение 10–15 дней. Также возможно в/в капельное введение 1–2 ампул, разведённых в 500 мл 0,9% р-ра NaCl (1,5-часовая инфузия) в течение такого же срока. В дальнейшем рекомендуется перевод на пероральный приём метадоксила по 1 та-

блетке 2 раза в сутки, курсом не менее 90 суток. При необходимости курс лечения метадоксилом можно повторить.

2. Терапию метадоксилом в постабстинентном периоде можно начать и сразу с применения пероральной формы, в дозе 1 таблетка 2 раза в сутки, курсом не менее 90 суток, при необходимости — повторными курсами.

Представление клинического случая

Анамнез: Мужчина 1985 г. р. Наследственность психопатологически отягощена по отцовской линии. Отец и дед по линии отца страдали от АЗ. Дед умер от алкогольного цирроза печени. Отец покончил жизнь самоубийством на фоне сильного алкогольного опьянения. Обратился с жалобами на систематическое злоупотребление алкогольными напитками (не менее 2 л пива ежедневно вечером, а в выходные дни — крепкие напитки до состояния сильного алкогольного опьянения с эпизодами выключения сознания, на протяжении последних 7 лет), конфликты в семье на этой почве, нарушения памяти, проблемы со сном, тревогу, внутреннее напряжение (неспособность расслабиться), умеренно сниженный (до степени субдепрессии) фон настроения. У пациента также было выявлено обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР) с мизофобией (частое мытьё рук, боязнь загрязнения). При соматическом обследовании было обнаружено ожирение 1-й степени (масса тела на момент обращения — 103 кг, рост — 176 см, индекс массы тела (ИМТ) — 33,3 кг/м²), а также АЖБП средней тяжести, умеренное повышение печёночных ферментов. Ранее данный пациент к врачам не обращался, лечения не получал.

Диагноз: F10.2 (Синдром алкогольной зависимости) + F42.2 (ОКР со смешанными обсессиями и компульсиями) + E66.0 (Ожирение, вызванное избыточным поступлением энергетических ресурсов) + K70.1 (АЖБП).

Лечение: Данная клиническая картина диктует необходимость подбора такой психофармакотерапии (ПФТ), которая бы эффективно воздействовала как на патологическое влечение к алкоголю, так и на тревогу, субдепрессию и проявления ОКР. Кроме того, необходимо было также добиться улучшения функционального состояния печени и снижения массы тела. На начальном этапе подбора ПФТ, после купирования острых проявлений ОАС, данному пациенту были назначены антидепрессант из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) — флуоксетин, с постепенным доведением дозы до 80 мг/сут, антиглутаматергический противозипелитический препарат (ПЭП) топирамат, с постепенным доведением дозы до 100 мг/сут, инкретиномиметик семаглутид (Ozempic) 2 мг подкожно ежедневно. Выбор именно этих препаратов был обусловлен известным их положительным влиянием как на

симптоматику ОКР, так и на патологическое влечение к алкоголю и на массу тела.

Тем не менее, на фоне 3 месяцев данной терапии влечение к алкоголю у этого пациента полностью не проходило. В течение этих 3 месяцев у пациента периодически случались срывы в употребление алкоголя, хотя и в меньших, чем до приёма ПФТ, количествах. Поскольку метадоксил, активно взаимодействуя с ГАМКергической, глутаматергической, холинергической и моноаминергическими системами мозга, снижает патологическое влечение к алкоголю и тяжесть проявлений ААС, одновременно улучшая функциональное состояние печени, а за счёт своего нейропротективного действия может также оказывать положительное воздействие на течение коморбидных психических патологий (ОКР, депрессивных / субдепрессивных и тревожных состояний) — то было решено добавить метадоксил в дозе 500 мг 2 раза в сутки курсом 90 суток в схему лечения данного пациента. Пациенту также было рекомендовано систематическое посещение собраний Анонимных Алкоголиков.

После курсового лечения метадоксилом патологическое влечение к алкоголю у данного пациента значительно ослабло, и он смог поддерживать установку на полную трезвость. Таким образом, проводимая комплексная терапия привела к становлению у пациента стойкой ремиссии как по линии АЗ, так и по линии ОКР, тревоги и субдепрессии. Следует также отметить, что никаких дополнительных побочных эффектов от адъювантного курсового применения метадоксила у данного пациента отмечено не было. В настоящее время трезвость у данного пациента поддерживается более двух лет. Параллельно отмечено снижение массы тела с 103 кг до 84 кг, ИМТ = 27,1 кг/м² (данные за июнь 2023 г.). Показатели ферментов печени пришли в норму, на УЗИ органов брюшной полости от июня 2023 г. признаков жирового гепатоза найдено не было.

Мы считаем, что, поскольку влечение к алкоголю у данного пациента значительно ослабилось именно после курсового лечения метадоксилом, то в общем успехе его лечения имеется немалая заслуга именно метадоксила — и не только его влияния на патологическое влечение к спиртному, но и на проявления ОКР, субдепрессии и тревоги, на нарушения сна и когнитивных функций, а также на функциональное состояние печени.

Обсуждение

На наш взгляд, как рассмотренные нами выше данные исследований с наивысшей доказательной ценностью (РКИ) и исследований реальной клинической практики, так и представленный в данной статье клинический случай из собственной практики авторов подтверждают высокую эффективность и безопасность применения метадоксила на всех этапах лечения АЗ, в том числе у пациентов с коморбидными психическими и соматическими патологиями. Конкретно в пред-

ставленном авторами случае метадоксил применялся на постабстинентном этапе, в составе комплексной терапии, в качестве средства, снижающего патологическое влечение к алкоголю благодаря своему взаимодействию с различными нейромедиаторными системами ЦНС, и заодно улучшающего функциональное состояние печени, когнитивное функционирование пациента и течение коморбидных психических и соматических (АЖБП) патологий.

Заключение

Уникальность метадоксила заключается в том, что он является единственным препаратом на российском фармацевтическом рынке, который эффективен и безопасен на всех этапах лечения АЗ — как при купировании алкогольной интоксикации (для ускорения элиминации алкоголя и

ацетальдегида, ускорения восстановления сознания и спонтанного дыхания), так и при лечении ААС, и при купировании патологического влечения к алкоголю в постабстинентном периоде, при лечении когнитивных нарушений и нарушений функции печени у пациентов с АЗ. Удобство применения метадоксила на всех этапах лечения АЗ обусловлено также тем, что этот препарат выпускается в двух формах: инъекционная для применения в купировании ААС и/или острой алкогольной интоксикации, и пероральная таблетированная форма для поддерживающей терапии АЗ в постабстинентном периоде. Плейотропизм клинических эффектов метадоксила, среди которых — дезинтоксикационное, гепато- и нейропротективное — транслируется в клинические преимущества его применения у широкого круга пациентов с АЗ.

Литература / References

1. Баранцевич Е.Р., Курашев К.Г. Перспективы выявления и лечения алкогольной энцефалопатии на ранней стадии заболевания. Ученые записки СПбГМУ им. И.П. Павлова. 2015;22(4):83-86.
Barancevich ER, Kurashvich KG. Prospects for identifying and treating alcoholic encephalopathy at an early stage of the disease. Uchenye zapiski SPb-GMU im. I.P. Pavlova. 2015;22(4):83-86. (In Russ.).
2. Безвуляк Е.И., Башарин В.А., Епифанцев А.В., Куценко В.П., Селиверстов П.В. Возможности профилактики токсического лекарственно-индуцированного поражения печени при химиотерапии онкологических заболеваний. Медицинский совет. 2020;5:40-47.
Bezvuilyak EI, Basharin VA, Epifantsev AV, Kutsenko VP, Seliverstov PV. Prevention options of toxic drug-induced liver disease in patients with chemotherapy of oncological diseases. Meditsinskij sovet. 2020;5:40-47. (In Russ.).
3. Винникова М.А., Иванец Н.Н., Ненастьева А.Ю., Жиров И.В. Место метадоксила в терапии алкогольного абстинентного синдрома, алкогольной болезни печени и алкогольной полинейропатии. Наркология. 2014;13(10):48-54.
Vinnikova MA, Ivanec NN, Nenast'eva AYu, ZHirov IV. Metadoksil in therapy of alcohol withdrawal syndrome, alcoholic liver disease and alcoholic polyneuropathy. Narkologiya. 2014;13(10):48-54. (In Russ.).
4. Вишневецкая Т.П., Сергеева Т.А., Плотницкий В.А. Сравнительное изучение антидотной терапии при отравлении парацетамолом. Многопрофильная клиника в решении проблем онкологического пациента: Научно-практическая конференция, посвященная 55-летию СПб больницы РАН - Санкт-Петербурга. 2017.
Vishneveckaya T.P., Sergeeva T.A., Plotnickij V.A. Sravnitel'noe izuchenie antidotnoj terapii pri otravlenii paracetamolom. Mnogoprofil'naya klinika v reshenii problem onkologicheskogo pacienta: Nauchno-prakticheskaya konferenciya, posvyashchennaya 55-letiyu SPb bol'nitsy RAN - Sankt-Peterburga. 2017. (In Russ.).
5. Вознюк О.П. Особенности диагностики и клиники церебральных ишемических инсультов у лиц трудоспособного возраста на фоне острой алкогольной интоксикации: дис. — Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. А.Л. Поленова, 2012.
Voznyuk O.P. Osobennosti diagnostiki i kliniki tserebral'nyh ishemicheskikh insultov u lits trudosposobnogo vozrasta na fone ostroi alkogol'noi intoksikatsii : dissertatsionnaya rabota. Rossijskij nauchno-issledovatel'skij neirokhirurgicheskij institut im. A.L. Polenova, 2012. (In Russ.).
6. ГРЛС метадоксил ампулы. [grls.minzdrav.gov]. Minzdrav; 2023 [процитировано 20 сентября 2023]
Доступно: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9a73a438-1e59-4bcb-aac7-7cac8db5d7da
7. ГРЛС метадоксил таблетки. [grls.minzdrav.gov]. Minzdrav; 2023 [процитировано 20 сентября 2023]
Доступно: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=5e47032a-4da2-46bc-a5f1-724e3d315132
8. Гуэррини И., Джентили К., Нелли Г., Гуазелли М. Проспективное исследование эффективности метадоксила в лечении алкогольной зависимости. Наркология. 2014;13(2):58-63.
Guerrini I, Dzheniteli K, Nelli G, Guazelli M. A follow up study on the efficacy of metadoxine in the treatment of alcohol dependence. Narkologiya. 2014;13(2):58-63. (In Russ.).
9. Клинические рекомендации по диагностике и лечению алкогольной зависимости РОП. [psychiatr.ru]. Psychiatr; 2023 [процитировано 20 сентября 2023] Доступно: <https://psychiatr.ru/download/4251>

10. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени. [rsls.ru]. Rsls, 2023 [процитировано 20 сентября 2023] Доступно: https://rsls.ru/files/ABP_rec.pdf
11. Королева М.В., Меркулов С.А. Эффективность использования метадоксила при токсическом гепатите, вызванном отравлением суррогатами алкоголя. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2013;6-3(13):56-58. Koroleva MV, Merkulov SA. Efficiency of metadoxil use in toxic hepatitis provoked by alcohol substitutes poisoning. *Mezhdunarodnyj nauchno-issledovatel'skij zhurnal*. 2013;6-3(13):56-58.
12. Кошкина Е.А., Павловская Н.И., Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Усенко К.Ю., Земскова Н.А. Медико-социальные и экономические последствия злоупотребления алкоголем в России. *Наркология*. 2009;8(11):24-31. Koshkina EA, Pavlovskaya NI, Yagudina RI, Kulikov AYU, Usenko KYU, Zemskova NA. Medical, social and economic consequences of alcohol abuse in Russia. *Narkologiya*. 2009;8(11):24-31. (In Russ.).
13. Кудяева Ф.М., Барскова В.Г., Насонов Е.Л. Применение метадоксила у больных подагрой и жировой болезнью печени, ассоциированной с алкоголем и метаболическим синдромом. *Уральский медицинский журнал*. 2008;6:23-26. Kudaeva FM, Barskova VG, Nasonov EL. Use of metadoxil in patients with gout and fatty liver disease associated with alcohol and metabolic syndrome. *Ural'skij medicinskij zhurnal*. 2007;6:41-42. (In Russ.).
14. Маев И.В., Абдурахманов Д.Т., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Алкогольная болезнь печени: современное состояние проблемы. *Терапевтический архив*. 2014;4:108-116. Maev IV, Abdurakhmanov DT, Andreev DN, Dichyeva DT. Alcoholic liver disease: state-of-the-art. *Terapevticheskij arhiv*. 2014;4:108-116.
15. Мехтиева С.Н., Зиновьева Е.Н., Мехтиева О.А., Степаненко В.В. Патогенетические подходы к диагностике и терапии алкогольного гепатита. *Лечащий врач*. 2013;2:117. Mekhtiev SN, Zinov'eva EN, Mekhtieva OA, Stepanenko VV. Pathogenetic approaches to diagnostics and therapy of alcoholic hepatitis. *Lechashchij vrach*. 2013;2:117.
16. Приказ МЗ РФ от 01.06.2022 № 375н. [moknd.ru]. Moknd; 2023 [процитировано 20 сентября 2023] Доступно: https://www.google.com/url?q=https://moknd.ru/wp-content/uploads/2022/09/375_n_intoks_prikaz_minzdrava_rossii_ot_01_06_2022_n_375n_ob_utverzhenii.pdf&sa=D&source=docs&ust=1695212025202606&usg=AOvVaw1cPLcfv-HsooJcD1OjJqj-
17. Регистрационное свидетельство метадоксила от 1991 года. [4doktor.ru]. 4Doktor; 2023 [процитировано 20 сентября 2023] Доступно: https://www.google.com/url?q=https://moknd.ru/wp-content/uploads/2022/09/375_n_intoks_prikaz_minzdrava_rossii_ot_01_06_2022_n_375n_ob_utverzhenii.pdf&sa=D&source=docs&ust=1695212025202606&usg=AOvVaw1cPLcfv-HsooJcD1OjJqj-
18. Цивинский А.Д. Черепно-мозговая травма на фоне интоксикации этанолом. *Скорая медицинская помощь*. 2003;4(1):60-65. Tsivinskiy AD. Traumatic brain injury secondary to ethanol intoxication. *Skoraya meditsinskaya pomoshch*. 2003;4(1):60-65. (In Russ.).
19. Bono G, Sinforiani E, Merlo P et al. Alcoholic abstinence syndrome: short-term treatment with metadoxine. *Int J Clin Pharmacol Res*. 1991;11(1):35-40.
20. Carboni MA, Corsa R. Therapeutic use of metadoxine in alcohol-related mental and behavioral disorders. *Clin Ter*. 1987;123(6):469-473.
21. de la Tijera FH, Servín-Caamaño AI, Cruz-Herrera J et al. Treatment with metadoxine and its impact on early mortality in patients with severe alcoholic hepatitis. *Ann Hepatol*. 2014;13(3):343-352. [http://doi.org/10.1016/S1665-2681\(19\)30863-4](http://doi.org/10.1016/S1665-2681(19)30863-4)
22. de la Tijera FH, Servín-Caamaño AI, Serralde-Zúñiga AE et al. Metadoxine improves the three- and six-month survival rates in patients with severe alcoholic hepatitis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(16):4975-4985. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i16.4975>
23. Di Paolo N, De Mia M, Gaggiotti E. Metadoxine in the treatment of vomiting in uremic patients under dialysis treatment. *Clin Ter*. 1984;110(3):221-229.
24. Emmelkamp P.G., Vedel E. Evidence-Based Treatments for Alcohol and Drug Abuse: A Practitioner's Guide to Theory, Methods, and Practice. Routledge, 2006.
25. Felicioli R, Saracchi I, Flagiello AM, Bartoli C. Effects of pyridoxine-pyrrrolidon-carboxylate on hepatic and cerebral ATP levels in ethanol treated rats. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*. 1980;18(6):277-280.
26. Global status report on alcohol and health. World Health Organization (WHO). 2018.
27. Gratacós-Ginès J, Bruguera P, Pérez-Guasch M et al. Medications for alcohol use disorder promote abstinence in alcohol-related cirrhosis: results from a systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2023. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000570>.
28. Guerrini I, Gentili C, Nelli G, Guazzelli M. A follow up study on the efficacy of metadoxine in the treatment of alcohol dependence. *Subst Abuse Treat Prev Policy*. 2006;1:35. <https://doi.org/10.1186/1747-597X-1-35>
29. Martínez MD, Martínez AD, Salcedo VV, Fuentes CC. Efficacy of metadoxine in the management of acute alcohol intoxication. *J Int Med Res*. 2002;30(1):44-51. <https://doi.org/10.1177/147323000203000107>

30. Mirijello A, Addolorato G. Treatment of acute alcohol intoxication: The role of metadoxine. *Eur J Intern Med.* 2023;110:128. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2023.02.012>.
31. Mirijello A, Sestito L, Antonelli M, Gasbarrini A, Addolorato G. Identification and management of acute alcohol intoxication. *Eur J Intern Med.* 2023;108:1-8. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2022.08.013>.
32. Rehm J, Imtiaz S. A narrative review of alcohol consumption as a risk factor for global burden of disease. *Subst Abuse Treat Prev Policy.* 2016;11(1):37
33. Santoni S, Corradini P, Zocchi M, Camarri F. Metadoxine in alcohol-related pathology. *Clin Ter.* 1989;130(2):115-122.
34. Sergiacomo L, Ciancaglini R, Orlando D, Monache GD, Pesa O. Treatment of alcoholic hepatic steatosis with metadoxine. Preliminary results on the evaluation of the effects of the drug by an ultrasonographic study. *Clin Ter.* 1986;119(2):133-141.
35. Sher L. *Research on the Neurobiology of Alcohol Use Disorders.* Nova Biomedical, 2008.
36. Shield KD, Rehm J. Russia-specific relative risks and their effects on the estimated alcohol-attributable burden of disease. *BMC Public Health.* 2015;15:482.
37. Shpilpenya LS, Muzychenko AP, Gasbarrini G, Addolorato G. Metadoxine in acute alcohol intoxication: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Alcohol Clin Exp Res.* 2002;26(3):340-346. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2002.tb02543.x>
38. Yang YM, Kim HE, Ki SH, Kim SG. Metadoxine, an ion-pair of pyridoxine and L-2-pyrrolidone-5-carboxylate, blocks adipocyte differentiation in association with inhibition of the PKA-CREB pathway. *Arch Biochem Biophys.* 2009;488(2):91-99. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2009.07.007>.

Сведения об авторах

Быков Юрий Витальевич — к.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии педиатрического факультета Ставропольского государственного медицинского университета (СтГМУ), Российская Федерация, г. Ставрополь, 355017, ул. Мира, 310. E-mail: yubykov@gmail.com

Беккер Роман Александрович — магистр компьютерных наук (M. Sc. in Computer Sciences), NEI Master of Psychopharmacology with Distinction, независимый исследователь в области психофармакологии; Израиль, г. Азур 5801726, ул. Бен-Гурион 26/7. E-mail: romanbekker2022@gmail.com

Поступила 28.08.2023
Received 28.08.2023
Принята в печать 29.09.2023
Accepted 29.09.2023
Дата публикации 09.10.2023
Date of publication 09.10.2023

Почетному доктору Института экспериментальной медицины профессору В.М. Клименко — 80 лет

Honorary Doctor of the Institute of Experimental Medicine,
Professor V.M. Klimenko is 80 years old



15 августа 2023 г. исполнилось 80 лет известному нейрофизиологу, доктору медицинских наук, профессору, почетному доктору Института экспериментальной медицины Виктору Матвеевичу Клименко.

Вся научная жизнь Виктора Матвеевича связана с Институтом экспериментальной медицины (г. Санкт-Петербург). Начав исследовательскую работу в ИЭМе еще в 1964 г., студентом II курса, Клименко В.М. позже продолжил ее в качестве ординатора, аспиранта и далее прошел все ступени научного роста вплоть до руководителя всемирно известного мемориального Физиологического отдела имени академика И.П. Павлова, которым он заведовал на протяжении 25 лет.

С самого начала научной деятельности исследования В.М. Клименко были сконцентрированы на нейрофизиологических механизмах взаимодействия центральной нервной и иммунной систем. Результаты работы нашли отражение в статьях, кандидатской диссертации и монографии, опубликованной в стране, и позже переведенной на английский язык и изданной в США и в Англии.

Результатом научных исследований В.М. Клименко в дальнейшем явилось создание нового приоритетного научного направления — нейробиологии центральных механизмов взаимодействия нервной и иммунной систем. Итоги этих работ опубликованы в статьях, монографиях и в главе тома «Имунофизиология» многотомной серии «Основы современной физиологии» (1993 г.). Докторскую диссертацию «Исследование нейрофизи-

ологических механизмов взаимодействия нервной и иммунной систем» Клименко В.М. защитил в 1991 г.

Еще в начале 1980-х годов в Отделе общей патологии и патофизиологии Института экспериментальной медицины под руководством В.М. Клименко была создана Лаборатория иммунофизиологии. Исследования лаборатории были направлены на изучение структур мозга животных, вовлекаемых в регуляцию иммунных реакций. Новым направлением явилось проведение исследований на стыке физиологии ВНД и нейроиммунофизиологии — изучение физиологических механизмов «поведения больного» — неспецифической реакции мозга, возникающей в ответ на активацию иммунной системы при бактериальной, вирусной инфекции, ишемии, гипоксии, травмах и других патологических состояниях. Получено подробное описание молекулярно-клеточных механизмов, лежащих в основе сниженной психомоторной активности, а также пищевой и исследовательской мотивации, сопровождающих болезнь. Доказана роль иммунных факторов в нарушениях формирования поведения в раннем онтогенезе.

В 1995 г. после избрания В.М. Клименко руководителем Физиологическим отделом им. И.П. Павлова Лаборатория иммунофизиологии была переведена в возглавляемый им Отдел, расширена и стала называться Лабораторией нейробиологии интегративных функций мозга. В это время развиваются представления о формировании в онтогенезе индивидуальных особенностей познавательных функций, в первую очередь, исследовательского поведения, и о факторах, влияющих на его проявления. Проводились исследования, направленные на выяснение механизмов нарушений деятельности мозга вследствие активации иммунной системы у взрослых и детей. В моделях на животных началось изучение патогенетических механизмов формирования поражений мозга при нейродегенеративных заболеваниях: болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз.

В.М. Клименко — автор более чем 600 печатных работ, изданных в России и за рубежом, нескольких учебников и руководств, а также 5 монографий, одна из которых переиздана в США. Под руководством В.М. Клименко выполнено и

защищено множество кандидатских и 2 докторские диссертации.

Более 15 лет Виктор Матвеевич Клименко сотрудничал с Институтом физиологии Чехословацкой Академии наук, являлся приглашенным иностранным сотрудником Института нейрхимии Стокгольмского университета (1992-1994 гг.).

В.М. Клименко является членом 10 международных и российский научных обществ: членом Правления СПб общества физиологов, биохимиков и фармакологов им. И.М. Сеченова, членом правления российского общества биологической психиатрии, вице-президентом (1990-1993) International Society of Neuroimmunomodulation (Italy, USA), IBRO, European Society for Neurochemistry и пр. С 1997 года Виктор Матвеевич Клименко является вице-президентом Международного общества по нейронаукам и биологической психиатрии (International Multidisciplinary Neuroscience and Biological Psychiatry "Stress and Behavior Society") и председателем Программного комитета ежегодных конференций этого общества. До 1992 г. эта конференция была ежегодной и проводилась в Санкт-Петербурге с неизменным участием всего Физиологического отдела им. И.П. Павлова.

В течение многих лет В.М. Клименко являлся членом Редакционного Совета журнала «Клиническая патофизиология» (Санкт-Петербург), членом Редакционного Совета Журнала «Вестник ВолГУ. Серия 11. Естественные науки», Членом Редакционной коллегии «Медицинского академического журнала», иностранным членом редколлегии The Spanish Journal of Psychology (Madrid).

Виктор Матвеевич много лет осуществляет оценочно-аналитическую деятельность в области науки и инноваций, являясь экспертом ФГБНУ НИИ РИНКЦЭ РФ.

За долгие годы научной деятельности профессор Клименко внес значительный вклад в исследование центральной регуляции защитных функций организма, молекулярных механизмов формирования поведения человека и животных в норме и патологии. И в настоящее время профессор Клименко продолжает научно-исследовательскую деятельность в созданной им Лаборатории нейро-

биологии интегративных функций мозга Физиологического отдела им. И.П. Павлова, руководит аспирантами, консультирует сотрудников ИЭМа.

На протяжении многих лет и поныне Виктор Матвеевич Клименко — член Ученого Совета ФГБНУ «ИЭМ», постоянный член 2 диссертационных советов при ФГБНУ «ИЭМ»: 24.1.158.01. — патофизиология, морфология; 24.1.158.02. — физиология, биохимия, фармакология, клиническая фармакология.

Работы Клименко В.М. получили признание научной общественности: дважды были отмечены медалями ВДНХ; званием «Отличник здравоохранения»; в 2000 г. за успехи в работе профессор Клименко В.М. был награжден медалью Ордена «За заслуги перед Отечеством» II-ой степени. За совокупность полученных научных результатов профессор В.М. Клименко был удостоен Премии имени принца А.П. Ольденбургского (2011 г.), звания «Почетный доктор Института экспериментальной медицины (2017 г.), и Почетной грамотой Российской Академии наук (2020 г.).

Работу в ИЭМе профессор Клименко совмещает с активной преподавательской деятельностью. В течение многих лет он читал курсы лекций по различным разделам физиологии, патофизиологии и психологии в ГОУВО «Институт специальной педагогики и психологии им. Рауля Валленберга, СПб Институте психологии и акмеологии. В течение 10 лет В.М. Клименко являлся председателем Государственной аттестационной комиссии по направлению «Биология» 020200 и 020400 (бакалавриат и магистратура) в Санкт-Петербургском государственном университете, где в настоящее время читает курс лекций по нейрофизиологии. Используя многолетний педагогический опыт и широчайший диапазон научных знаний, В.М. Клименко преподает также в Восточно-Европейском институте психоанализа, где читает несколько курсов лекций из области физиологии, психиатрии и психологии,

Редакция журнала, коллеги и друзья желают Виктору Матвеевичу Клименко крепкого здоровья, долгих лет жизни и дальнейших успехов в его многогранной деятельности.

<https://www.bekhterevreview.com>

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/



Шизофрения ломает судьбы Это возможно изменить

 **РЕАГИЛА**[®]

КАРИПРАЗИН

Возвращая жизни смысл

РЕКЛАМА



ГЕДЕОН РИХТЕР

ООО «ГЕДЕОН РИХТЕР ФАРМА» г. Москва, 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8. Тел.: +7 (495) 987-18-80, e-mail: GRFarma@g-richter.ru. Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия) г. Москва: г. Москва, 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8. Тел.: +7 (495) 987-15-55, e-mail: centr@g-richter.ru, www.gedeonrichter.com/ru/ru. Реклама.

1. Общая характеристика лекарственного препарата Реагила[®] РУ: № ЛП-№(001510)-(РГ-РУ) от 06.12.2022. Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед назначением, пожалуйста, ознакомьтесь с общей характеристикой лекарственного препарата Реагила[®] РУ: № ЛП-№(001510)-(РГ-РУ) от 06.12.2022. С общей характеристикой можно ознакомиться на сайте <https://portal.eaeunion.org/>