



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 № 4 (2023)
Vol 57 № 4 (2023)**

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

<https://www.bekhterevreview.com>

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

Т. 57, № 4, 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. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, РФ

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

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

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

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

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

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 rf.ru https://www.pressa-rf.ru/cat/1/edition/y_e70232/

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

Контент распространяется под лицензией CC-BY-NC-SA
(CC Attribution — Noncommercial — Share Alike)

(«С указанием авторства — Некоммерческая — С сохранением условий»).

Для использования в других случаях необходимо разрешение редакции.

Редакция несет ответственность за размещение рекламных материалов в пределах,
установленных рекламной политикой журнала

«Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева»,
располагающейся по адресу: <https://www.bekhterevreview.com/>.

Редакция предпринимает все установленные законом меры
для публикации правомерной и корректной рекламы

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

Типография «Акрос», г. Санкт-Петербург, ул. Самойлова д.5, 192102
Тираж 1000 экз. Цена свободная. Подписано к печати 20.12.2023 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

- Multimorbidity concept as integrative research method of mental and somatic disorders mechanisms** 8
Grigory V. Rukavishnikov, Evgeny D. Kasyanov, Daria V. Pinakhina, Nickolay G. Neznanov, Alexander O. Kibitov, Galina E. Mazo

- Posttraumatic growth and related factors among relatives, caring for cancer patients. Systematic review (Part 1)** 20
Alexandra M. Shishkova, Victor V. Bocharov, Elizaveta S. Tsygankova, Elizaveta A. Granovskaya

RESEARCH

- Effectiveness evaluation of the complex medical and psychological method of treating patients with insomnia** 30
Anna V. Vasil'eva, Tatiana A. Karavaeva, Yulia P. Kolesova, Dmitriy S. Radionov, Diana A. Starunskaya, Maria V. Fomicheva, Sakinat M. Abdullaeva

- Russian Version of the Reasons for Heavy Drinking Questionnaire: the study of psychometric properties and validation** 42
Svetlana G. Klimanova, Anna A. Berezina, Anna V. Trusova, Kseniya V. Rybakova, Evgeny M. Krupitsky

- The severity of anxiety and depression in women in the postpartum period and mother-child interaction** 57
Andrey G. Koshchavtsev, Vera V. Pozdnyak, Severin V. Grechanyi

- Structured professional psychological judgment for assessing the risk of public danger in persons with mental disorders** 66
Oxana A. Makushkina, Elena V. Leurda

- Assessment of bone mineral density in epileptic patients with long-term antiepileptic therapy: pilot data** 59
Natalia A. Sivakova, Irina V. Abramova, Varvara P. Rybasova, Olga D. Bolshunova, Evgeny D. Kasyanov, Grigory V. Rukavishnikov, Maria A. Khobeys, Mikhail Yu. Sorokin, Larisa V. Lukina, Natalia I. Ananyeva, Regina F. Nasyrova, Vladimir A. Mikhailov, Galina E. Mazo

- Comorbid mental disorders with epilepsy in childhood** 90
Yulia A. Yakovleva, Mikhail Y. Kissin, Elena V. Gumennik, Svetlana V. Semenova

GUIDELINES FOR THE PRACTITIONER

- Development and validation of a questionnaire for assessing pathomorphosis and pathoplasty of stereotypes in autism spectrum disorders and schizophrenia in childhood** 100
Leyla Zh. Attaeva, Igor V. Makarov

- Guideline for the use of therapeutic drug monitoring of antipsychotics to individualize the selection of therapy in the treatment of exacerbation of schizophrenia** 111
Sergei S. Potanin, Margarita M. Morozova, Allan G. Beniashvili, Denis S. Burminskiy, Igor I. Miroshnichenko

- The phenomenon of therapeutic resistance in the treatment of schizophrenia: the possibilities of modern diagnostics and methods of anti-resistant effects** 120
Viktoria V. Stanovaya, Zumrud T. Guseynova, Mikhail V. Ivanov, Elena V. Bigday

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Концепция мультиморбидности как интегративный метод изучения механизмов формирования психических и соматических заболеваний 8

Рукавишников Г.В., Касьянов Е.Д., Пинахина Д.В., Кибитов А.О., Незнанов Н.Г., Мазо Г.Э

Посттравматический рост и связанные с ним факторы у родственников, опекающих больных онкологическими заболеваниями. Систематический обзор (Сообщение 1) 20

Шишкова А.М., Бочаров В.В., Цыганкова Е.С., Грановская Е.А.

ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка эффективности комплексной медико-психологической методики лечения пациентов с инсомнией 30

Васильева А.В., Караваева Т.А., Колесова Ю.П., Радионов Д.С., Старунская Д.А., Фомичева М.А., Абдуллаева С.М.

Адаптация опросника причин тяжелого употребления алкоголя (Reasons for Heavy Drinking Questionnaire) 42

Климанова С.Г., Березина А.А., Трусова А.В., Рыбакова К.В., Крупицкий Е.М.

Выраженность тревоги и депрессии у женщин в послеродовом периоде и материнско-детское взаимодействие 57

Кощавцев А.Г., Поздняк В.В., Гречаный С.В.

Структурированное профессиональное психологическое суждение в системе оценки риска общественной опасности лиц с психическими расстройствами 66

Макушкина О.А., Леурда Е.В.

Оценка минеральной плотности костной ткани у больных эпилепсией с длительным приемом противоэпилептической терапии: пилотные данные 75

Сивакова Н.А., Абрамова И.В., Рыбасова В.П., Большунова О.Д., Касьянов Е.Д., Рукавишников Г.В., Хобейш М.А., Сорокин М.Ю., Лукина Л.В., Ананьева Н.И., Насырова Р.Ф., Михайлов В.А., Мазо Г.Э.

Коморбидные психические расстройства при эпилепсии в детском возрасте 90

Яковлева Ю.А., Киссин М.Я., Гуменник Е.В., Семенова С.В.

В ПОМОЩЬ ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ

Разработка и валидация опросника для оценки патоморфоза и патоластики стереотипий при расстройствах аутистического спектра и шизофрении в детском возрасте 100

Аттаева Л.Ж., Макаров И.В.

Рекомендации по применению терапевтического лекарственного мониторинга антипсихотиков для индивидуализации подбора терапии при обострении шизофрении 111

Потанин С.С., Морозова М.А., Бениашвили А.Г., Бурминский Д.С., Мирошниченко И.И.

Феномен терапевтической резистентности при лечении шизофрении: возможности современной диагностики и методов противорезистентных воздействий 120

Становая В.В., Гусейнова З.Т., Иванов М.В., Бигдай Е.В.

Концепция мультиморбидности как интегративный метод изучения механизмов формирования психических и соматических заболеваний

Рукавишников Г.В.¹, Касьянов Е.Д.¹, Пинахина Д.В.¹, Кибитов А.О.¹, Незнанов Н.Г.^{1,2}, Мазо Г.Э.¹

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

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

Обзорная статья

Резюме. Проблема одновременного наличия нескольких заболеваний, включая соматические, у одного пациента имеет высокую актуальность в рамках профилактики, диагностики и терапии психических расстройств. Сложность и многовариантность взаимосвязей сочетанных заболеваний не позволяет оценивать их комплексное взаимодействие в рамках понятия коморбидности. Концепция мультиморбидности является удобной и перспективной для изучения различных аспектов сочетания как собственно психических расстройств, так и их ассоциаций с соматической патологией. Однако, в настоящее время большинство исследований в области мультиморбидности основаны, в первую очередь, на учетных эпидемиологических оценках, в то время как вопросам механизмов развития мультиморбидных состояний уделено существенно меньше внимания.

В данном обзоре мы рассматриваем основные современные подходы, связанные с исследованием мультиморбидности психических расстройств и соматических заболеваний, с целью определения оптимальных исследовательских стратегий в указанной области. Дальнейшие исследования этиопатогенетических аспектов мультиморбидности, механизмов формирования мультиморбидных кластеров и особенностей течения и прогноза мультиморбидных заболеваний необходимы для оптимизации концепции как для научных проектов, так и для клинической практики. Наиболее важными направлениями для будущих исследований феномена мультиморбидности психических расстройств и соматических заболеваний являются: 1) изучение их общих генетических и молекулярных механизмов развития; 2) клинические и фундаментальные проспективные исследования манифеста, сопутствующего течения и исходов мультиморбидных заболеваний; 3) изучение эффективности и переносимости психофармакотерапии у мультиморбидных пациентов с различными соматическими диагнозами с учётом комплексного взаимодействия используемых препаратов.

Ключевые слова: мультиморбидность, коморбидность, психические расстройства, соматические заболевания, патогенетические механизмы.

Информация об авторах

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

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

Пинахина Дарья Владимировна — e-mail: acanthodasha@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9896-6556>

Незнанов Николай Григорьевич — e-mail: spbinstb@bekhterev.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9838-4003>

Кибитов Александр Олегович — e-mail: druggen@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8771-625X>

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

Как цитировать: Рукавишников Г.В., Касьянов Е.Д., Пинахина Д.В., Кибитов А.О., Незнанов Н.Г., Мазо Г.Э. Концепция мультиморбидности как интегративный метод изучения механизмов формирования психических и соматических заболеваний. *Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2023; 57:4:8-19. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2023-4-854>.

Конфликт интересов: Кибитов А.О., Мазо Г.Э. являются членами редколлегии журнала; Незнанов Н.Г. — главный редактор журнала

Исследование поддержано грантом РФФИ №20-15-00132-П.

Multimorbidity concept as integrative research method of mental and somatic disorders mechanisms

Grigory V. Rukavishnikov¹, Evgeny D. Kasyanov¹, Daria V. Pinakhina¹, Nickolay G. Neznanov^{1,2}, Alexander O. Kibitov¹, Galina E. Mazo¹

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

²I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Russia

Review article

Summary. The problem of the simultaneous history of several diseases, including somatic ones, in one patient is of high relevance in the context of the prevention, diagnosis and treatment of mental disorders. The complexity and multivariance of the relationships of concomitant diseases does not allow us to evaluate their complex interaction according to the concept of comorbidity. The concept of multimorbidity is convenient and promising for studying various aspects of the combination of both mental disorders and their associations with somatic pathology. However, at present, most studies in the area of multimorbidity are based primarily on epidemiological assessments, while much less attention has been paid to the mechanisms of multimorbid conditions. In this review, we consider the main recent approaches related to the study of the multimorbidity of mental disorders and somatic diseases in order to determine the optimal research strategies in this area. Further studies of the etiopathogenetic aspects of multimorbidity, the mechanisms of multimorbid clusters, and the aspects of the course and prognosis of multimorbid diseases are necessary to optimize the concept for both scientific projects and clinical practice. The most important directions for future research on the phenomenon of multimorbidity of mental disorders and somatic diseases are: 1) the study of their shared genetic and molecular mechanisms of development; 2) clinical and fundamental prospective studies of the manifestation, concomitant course and outcomes of multimorbid diseases; 3) study of the effectiveness and tolerability of psychopharmacotherapy in multimorbid patients with various somatic diagnoses, considering the complex interaction of the drugs used.

Key words: multimorbidity, comorbidity, mental disorders, somatic diseases, pathological mechanisms.

Information about the authors

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

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

Daria V. Pinakhina — e-mail: acanthodasha@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9896-6556>

Nickolay G. Neznanov — e-mail: spbinstb@bekhterev.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9838-4003>

Alexander O. Kibitov — e-mail: druggen@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8771-625X>

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

To cite this article: Rukavishnikov GV, Kasyanov ED, Pinakhina DV, Neznanov NG, Kibitov AO, Mazo GE. Multimorbidity concept as integrative research method of mental and somatic disorders mechanisms. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2023; 57:4:8-19. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2023-4-854>. (In Russ.)

Conflict of interests: Alexander O. Kibitov, Galina E. Mazo are members of the editorial board; Nickolay G. Neznanov is Editor in Chief.

Research is supported by RSF grant №20-15-00132-П.

В настоящее время депрессия входит в число заболеваний, лидирующих по количеству случаев инвалидизации и смертельных исходов [38]. При этом негативное влияние депрессии во многом связано не только с ухудшением качества жизни и суицидами, но и с сопутствующими соматическими проблемами [3,4,6,7]. Несмотря на то, что число пациентов, страдающих от сочетания различных вариантов психической и соматической патологии ежегодно растет [33], многие аспекты данной проблемы остаются недостаточно изученными. В течение многих лет изучение коморбидности базировалось на эпидемиологических данных. Но причины эпидемиологических совпадений могут быть разными:

общие механизмы генетического риска; причинно-следственные взаимоотношения заболеваний (одно расстройство напрямую вызывает другое); общие средовые факторы; различные артефакты диагноза [9].

Кроме этого, трудности начинаются уже на стадии определений, когда данные системных исследований и метаанализов оказывается проблематично сопоставить из-за использования различных интерпретаций понятия “коморбидности”. Более того, для определения сочетанной патологии в настоящее время используется несколько терминов (“коморбидность”, “мультикоморбидность”), которые, по заключению научных дискуссий, не являются взаимозаменяемыми и нуждаются, по

мнению исследователей, в более конкретных трактовках [19]. Отсутствие последних является не просто семантической проблемой, но, как предполагается, приводит к снижению качества исследований. Словарь Национальной медицинской библиотеки США — Медицинские предметные рубрики (Medical Subject Headings, MeSH) — недавно провел разделение “коморбидности” и “мультиморбидности” в разные категории для поисковых научных систем [36]. Согласно современным представлениям, коморбидность подразумевает комбинированный эффект нескольких сочетанных состояний с исследовательским акцентом на одно из них, а мультиморбидность — наличие у индивида нескольких заболеваний, ни одно из которых нельзя выделить как приоритетное [36]. Некоторые авторы даже определяют мультиморбидность как сосуществование нескольких заболеваний, ни одно из которых не выделяется как основное и не связано друг с другом патогенетически [36]. Однако, с практической точки зрения, именно первый вариант определения представляется целесообразным для прогнозирования риска развития заболеваний и выбора оптимальных терапевтических подходов [24].

В то же время как в исследованиях, так и в клинической практике разделение на данные категории зачастую бывает достаточно условно. С одной стороны, подобный подход является шагом вперед для оптимизации понимания проблемы сочетанных патологических состояний, с другой, возможности его применения пока достаточно ограничены, к тому же при коморбидных и мультиморбидных состояниях важную роль играют многие факторы (наследственные, социо-демографические, внешней среды и проч.), учитывать которые необходимо для выбора методологии и создания адекватных и эффективных моделей прогноза риска.

В данном обзоре мы рассматриваем основные современные подходы, связанные с исследованием мультиморбидности психических расстройств и соматических заболеваний, с целью определения оптимальных исследовательских подходов в указанной области.

Исследования по мультиморбидности

Предполагается, что концепция мультиморбидности в психиатрии в большей степени отражает принципы реальной психиатрической практики, т.к. дает возможность более комплексной оценки состояния пациентов и расширяет терапевтические возможности [22].

В то же время исследований, направленных именно на изучение мультиморбидных связей в психиатрии, в настоящее время не так много — основные варианты данных работ кратко изложены в таблице.

Механизмы развития мультиморбидности

Одним из наиболее важных аспектов изучения мультиморбидности являются исследования меха-

низмов ее развития. Понимание патологических основ мультиморбидных состояний в перспективе может дать возможности как поиска новых диагностических и прогностических биомаркеров, так и оптимизации терапевтических подходов [11].

В предполагаемые общие механизмы развития мультиморбидности в настоящее время включают весь комплекс биологических процессов на различных уровнях: особенности наследственности, сокращение теломера, активацию внутриклеточного пути PI3K–AKT–mTOR, отвечающего за уход от апоптоза, нарушения аутофагии, митохондриальную дисфункцию, эпигенетические изменения, нарушения профилей микроРНК и хронические воспалительные процессы [11].

Генетика и эпигенетика мультиморбидности

Как отмечается в научной литературе, до настоящего времени изучение генетики мультиморбидности носит достаточно ограниченный характер. Это связано, в том числе, с тем, что во многих клинических исследованиях, в частности, с оценкой генетических аспектов, включают только пациентов, у которых имеется минимальное количество сопутствующей основному изучаемому заболеванию патологии [20]. Таким образом, исследования генетики мультиморбидности в основном связаны с оценкой прошлых записей диагнозов крупных баз данных ресурсов здравоохранения без всесторонней объективной оценки состояния пациентов и наличия мультиморбидности на момент обследования [20]. Однако, такой подход может быть связан с большим числом ошибочных оценок, так как не дает представления о реальных взаимосвязях в рамках процессов мультиморбидности — например, ряд внесенных в базы диагнозов может протекать остро или ограниченный период времени и не иметь привязки к другим состояниям. По сути, именно генетические подходы могут помочь в исключении подобных ошибочных выводов о наличии мультиморбидности, давая сведения именно о наличии заболеваний с общим генетическим базисом.

Перспективным направлением в данной области является использование данных полногеномных ассоциативных исследований (GWAS). На их основании имеются возможности выделения генетических “перекрытий” между заболеваниями без необходимости формирования крупных клинических выборок по каждой отдельной нозологии [20]. Возможно использование суммарных результатов GWAS для выявления факторов мультиморбидности с использованием геномного моделирования структурными уравнениями. Например, в исследовании Baltramonaityte и соавт. (2023) данный подход позволил выявить 11 вариантов и 18 генов, предположительно ассоциированных с мультиморбидностью между диабетом 2 типа, ишемической болезнью сердца и депрессией. Показано обогащение путей, связанных с воспалительными и в целом иммунными процессами. Таким образом, возможно также выявление PRS по

<p>Таблица. Исследования мультиморбидных состояний, включающих психоневрологические заболевания Table. Studies of multimorbidity that included psychoneurological disorders</p>			
Название	Объект исследования	Методология	Результаты
<p>Depression and Diabetes Mellitus Multimorbidity Is Associated With Loss of Independence and Dementia Poststroke [23]</p>	<p>23579 участников с острым ишемическим инсультом (46.5% женщины, 70.6±14.1 лет). В выборке 63.9% без сопутствующих диабета и депрессии, 28.9% сопутствующий диабет, 4.8% сопутствующая депрессия, и 2.4% сопутствующие и диабет, и депрессия. Из всей выборки, 20201 выписаны, 1014 (4.3%) переведены в учреждение по уходу, и 2364 (10.0%) умерли.</p>	<p>Ретроспективное когортное исследование по данным Ontario Stroke Registry (OSR), учитывающим пациентов, поступающих в специализированные центры по ОНМК с впервые перенесенным острым ишемическим инсультом в Онтарио, Канада, с 2003 по 2013. Пациенты включались в день поступления на основании данных из OSR. Диагнозы диабета (1 и 2 типов; до включения в выборку) уточнялись по Ontario Diabetes Database, а преморбидной депрессии (≥1 госпитализация, связанная с депрессивным расстройством) на основании наличия кодов МКБ-9 и МКБ-10 из Canadian Institute for Health Information Discharge Abstract Database и Ontario Mental Health Reporting System в течение 5 лет до включения в выборку.</p>	<p>Диабет и депрессия были ассоциированы с синергистическими рисками направления в учреждение по уходу (X₂=5.4; P=0.02) при медиане наблюдения в 5.6 лет. Это в особенности было отмечено для женщин. Мультиморбидность с депрессией показала особенно высокие риски поступления в учреждение по уходу (aHRDepression=1.57 [1.24–1.98]) и возникновения деменции (aHRDepression=1.85 [1.40–2.44]) среди женщин с диабетом. В целом по выборке, диабет и депрессия были ассоциированы с направлениями в учреждение по уходу (aHRDiabetes=1.20 [1.12–1.29]; aHRDepression=1.19 [1.04–1.37]), возникновением деменции (aHRDiabetes=1.14 [1.06–1.23]; aHRDepression=1.27 [1.08–1.49]), повторным ОНМК/ТИА (aHRDiabetes=1.18 [1.10–1.26]; aHRDepression=1.24 [1.07–1.42]), и общей смертностью (aHRDiabetes=1.29 [1.23–1.36]; aHRDepression=1.16 [1.05–1.29])</p>
<p>Reducing complexity: a visualisation of multimorbidity by combining disease clusters and triads [27]</p>	<p>Исследование анализирует страховые запросы из Gmünder ErsatzKasse за 2006 год — 43,632 женщин и 54,987 мужчин от 65 лет.</p>	<p>Анализ основан на мультиморбидных кластерах из предыдущих исследований и комбинаций трех заболеваний ("триад"), определяемых наблюдаемым/ожидаемым отношением ≥ 2 и частотой ≥ 1%. С целью визуализации "сети заболеваний" из триад извлекался "список ребер", который обрабатывался сетевым анализом и графическими соединялся с мультиморбидными кластерами.</p>	<p>Обнаружено 57 значимых триад, состоящих из 31 хронических состояний с 200 ассоциациями заболеваний у женщин и 51 триады из 29 заболеваний с 174 ассоциациями у мужчин. В сети заболеваний кластеры сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний составляли 12 из заболеваний у женщин и 14 у мужчин. Кластер тревоги, депрессии, соматоформных заболеваний и боли включал 15 состояний у женщин и 12 у мужчин.</p>
<p>Multimorbidity Patterns in the General Population: Results from the EpiChron Cohort Study [18]</p>	<p>Проведено кросс-секционное исследование индивидов всех возрастов из выборки EpiChron, Испания (1,253,292 субъектов), и выполнен анализ на наличие систематических ассоциаций среди диагнозов хронических заболеваний с применением исследовательского факторного анализа.</p>	<p>Выявлено и клинически описано 14 различных мультиморбидных паттернов (12 у женщин и 12 у мужчин) с некоторыми значимыми отличиями по роли возраста и пола. Число и сложность паттернов возрастала с возрастом у лиц обоих полов. Среди прочих, установлены ассоциации сосудистых заболеваний с респираторными, хронических косто-мышечных заболеваний с депрессией и тревогой, и очень последовательный паттерн для состояний, сочетание которых известно как метаболический синдром (гипертензия, диабет, ожирение и дислипидемия).</p>	<p>Выявлено и клинически описано 14 различных мультиморбидных паттернов (12 у женщин и 12 у мужчин) с некоторыми значимыми отличиями по роли возраста и пола. Число и сложность паттернов возрастала с возрастом у лиц обоих полов. Среди прочих, установлены ассоциации сосудистых заболеваний с респираторными, хронических косто-мышечных заболеваний с депрессией и тревогой, и очень последовательный паттерн для состояний, сочетание которых известно как метаболический синдром (гипертензия, диабет, ожирение и дислипидемия).</p>

<p>Depression and Multimorbidity: Considering Temporal Characteristics of the Associations Between Depression and Multiple Chronic Diseases [12]</p>	<p>Участники анализа (N = 2,311; возраст (SD) = 44.11 лет (18.52); 49.2% женщины; 98.7% Европейцы, 0.8% Чернокориче, 0.5% Азиаты.</p>	<p>Во всех регионах Nova Scotia в 1995 участники отбирались для прохождения интервью на дому — продолжительность около 1 часа, проводилось одной из 29 обученных медсестер. В интервью затрагивались вопросы о заболеваниях, включая психические, и образе жизни. Протокол исследования NSHS95 описан в предыдущих работах (Davidson, Mostofsky, & Whang, 2010; MacLean et al., 1996). Депрессия оценивалась по общему баллу шкалы Center for Epidemiologic Studies Depression (CES-D; Radloff, 1977) — установленный порог от 20 из 60 баллов (Himmelfarb & Murrell, 1983). Тревога оценивалась по общему баллу личностной версии опросника State-Trait Anxiety Inventory (Spielberger & Gorsuch, 1983). Ввиду отсутствия общепринятого порога и схожих показателей встречаемости тревоги и депрессии (Bijl, Ravelli, & Van Zessen, 1998), пороговым показателем для тревоги был (49), что составило идентичную частоту для депрессии и тревоги в выборке (8.2% каждый). Гипертензия, артрит, диабет и другие хронические заболевания были оценены на основании вопросов о наличии их диагнозов в течение жизни. В случае артрита участников спрашивали, был ли у них диагностирован артрит или ревматизм, поэтому категория не ограничивалась остеоартритом. Из-за отсутствия единой оценки ИБС, данное заболевание в рамках Исследования 1 оценивалось как наличие со слов сердечного пристапа в прошлом. Аспекты образа жизни — курение, физическая активность и алкоголь — оценивались по вопросам: курит ли индивид минимум одну сигарету в неделю; занимается ли регулярно упражнениями хотя бы три раза в неделю (обратное заявление расценивалось как снижение активности); и употребляет ли алкоголь хотя бы 1 раз в месяц.</p>	<p>В Исследовании 1 депрессия имела четвертую по высоте степень распространенности из 26 сетевых узлов и замыкала на себе большее число заболеваний и факторов нездорового образа жизни. В Исследовании 2 депрессия была связана с последующим возникновением ИБС и диабета в нескольких мета-анализах. По поводу проспективной ассоциации депрессия с возникновением гипертензии и артрита данных было не достаточно.</p>
<p>Multimorbidity study with different levels of depression status [35]</p>	<p>29303 взрослых из 2005–2016 National Health and Nutrition Examination Survey.</p>	<p>Валидированный Patient Health Questionnaire (PHQ-9) использовался для оценки депрессии. Линеарный тренд наличия мультиморбидности был протестирован логистическими регрессиями, визуализированными взвешенной сетью. Гамма коэффициент (γ) использовался для оценки корреляции между мультиморбидностью и статусом депрессии.</p>	<p>Частота мультиморбидности у участников без депрессии, с легкой депрессией, умеренной депрессией и тяжелой депрессией была — 52.1%, 63.0%, 68.4% и 76.1%, соответственно ($p < 0.001$). В сетевом анализе абсолютная плотность сетевых связей повышалась с уровнем тяжести депрессии (с 4.54 до 15.04). Положительные корреляции были выявлены между мультиморбидностью и депрессивным статусом ($\gamma=0.21$, $p<0.001$), и корреляции были различны для возраста и пола: сильнее у женщин (женщины: $\gamma=0.23$, мужчины: $\gamma=0.16$), и в молодом и среднем возрасте (молодые: $\gamma=0.30$, средний возраст: $\gamma=0.29$, пожилые: $\gamma=0.22$).</p>

<p>The effect of anxiety and depression on the risk of irritable bowel syndrome in migraine patients [42]</p>	<p>Всего 2859 участников с мигренью и 5718 контролей, сопоставимых по возрасту, полу, наличию гипертензии, диабета и расстройств настроения.</p>	<p>Все участники наблюдались до: установления диагноза СРК, его отсутствия в течение 7 лет или потери связи с исследователем.</p>	<p>В течение 7 лет наблюдения у 8.4% пациентов с мигренью и 5.4% контролей развился СРК. Мигрень была связана с повышением риска развития СРК (HR = 1.58, 95% CI: 1.33–1.87). При разделении пациентов на выборку с расстройствами настроения и без таковых, мигрень — значимый фактор риска для СРК только для пациентов без расстройств настроения.</p>
<p>Constraints on Biological Mechanism from Disease Comorbidity Using Electronic Medical Records and Database of Genetic Variants [9]</p>	<p>Данные по 35 заболеваниям на основании трех источников данных, включавших мед-записи по 1.2 миллиону пациентов и вариантов из более 17,000 публикаций.</p>	<p>На основании источников, где они были указаны, пары заболеваний были распределены в имеющиеся преимущественно клинические, генетические или оба типа манифестации. Эффект возраста на возникновение заболеваний контролировался только сравнением заболеваний, попадавших в сходные кластеры по паттернам возникновения.</p>	<p>Установлено, что наиболее представленные пары заболеваний в e-мед-документации и VARIMED происходят из двух основных классов заболеваний: аутоиммунного и нейropsychиатрического. Также были выделены общие для данных групп специфические гены.</p>

мультиморбидности [10]. Другим показательным методом изучения генетики мультиморбидности является построение полигенных шкал риска (PRS) на основе использования результатов GWAS. PRS уже зарекомендовали себя как надежный инструмент предикции риска различных соматических заболеваний и приобретают все больше значимости и в области психиатрии [34]. Результаты GWAS и генетических исследований являются основой для проведения исследований мультиморбидности, основанной на общности генетических факторов в масштабе фенома — феномных исследований ассоциаций (PheWAS), в которых рассматриваются ассоциации групп вариантов со всей совокупностью фенотипов, по которым имеются данные. Группы вариантов могут формироваться по соответствию единицам различных иерархических уровней — молекулярного, сигнальных путей, клеточного, тканевого, и т.д., в том числе уровня заболеваний. Подход позволяет не только предполагать наличие мультиморбидностей, но строить гипотезы относительно механизмов, находящихся в основе данной мультиморбидности, в сочетании с Менделевской рандомизацией [32].

Роль молекулярно-клеточных механизмов в развитии мультиморбидности

Критические изменения и повреждения в структуре клеток — один из ключевых компонентов формирования заболеваний. При этом число дефектов и различных вариантов клеточных повреждений имеет свойство накапливаться в организме с возрастом, что может быть одной из причин высокой частоты мультиморбидности у пациентов старшего и пожилого возраста [11].

Сокращение теломер хромосом и дефекты работы фермента теломеразы являются процессами нормального взросления, но выражены в большей степени при различных заболеваниях, сопряженных с ускоренными процессами старения (например, нейродегенеративных, сердечно-сосудистых и легочных) [11]. Причины этого до конца не ясны — предполагается, что подобные изменения теломер могут быть связаны с процессами окислительного стресса и повышенным уровнем провоспалительных цитокинов [8].

Повышенная активация процессов окислительного стресса — один из ключевых механизмов в повреждении ДНК и других клеточных структур. Также окислительный стресс активирует клеточный путь mTOR, связанный с ускорением старения и апоптоза клеток [11]. Проявления окислительного стресса сопряжены также с митохондриальной дисфункцией и активацией воспалительных путей (NF-κB) и клеток (лейкоцитов, макрофагов) [11]. Так нарушения экспрессии белков прохибицинов (в частности, PINK1) на внутренней мембране митохондрий эндотелиальных клеток сопряжено с повышением генерации активных форм кислорода, что ведет к клеточному повреждению, нарушению ангиогенеза, а также формированию инсулинорезистентности,

объединяя в мультиморбидный комплекс сердечно-сосудистые, нейрональные и метаболические нарушения [15].

Воспаление как связующий компонент при мультиморбидной патологии

Отдельный интерес представляет то, что все описанные выше механизмы клеточного повреждения той или иной степени связаны с воспалительным процессом. Воспаление является одним из базовых патологических процессов в основе целого ряда как соматической, так и психической патологий, при этом различные аспекты воспалительного процесса могут в той или иной степени влиять на сочетанное течение различных болезненных состояний [17].

Воспаление — комплексный патологический процесс, включающий в себя широкий ряд разнообразных клеточных элементов (нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, макрофагов и других) и химических веществ (интерлейкинов, хемокинов и проч.). К настоящему времени важная роль воспалительного компонента описана в литературе для патогенеза множества заболеваний различных групп: сердечно-сосудистых, метаболических (ожирение, диабет), онкологических и психических [17]. Однако, работ по оценке воспаления в контексте мультиморбидности значительно меньше, хотя его значение должно в таких случаях быть не менее важным, исходя из работ по отдельным нозологиям. Более того повышение со временем показателей системного воспаления (“иммуностарение”, “inflammaging”) может рассматриваться как один из факторов накопления заболеваний с возрастом и высокой распространенности мультиморбидности у лиц пожилого возраста [16].

Обсуждение

На основании представленных выше данных мы полагаем, что в настоящее время можно выделить несколько основных направлений изучения и применения концепции мультиморбидности для психиатрии. Во-первых, это наиболее активно использованный ранее подход по оценке наличия мультиморбидных состояний в больших выборках пациентов путем анализа медицинских баз и учетных данных медорганизаций [33]. Данный метод представляется наиболее удобным для проведения эпидемиологических оценок мультиморбидности, а полученные сведения могут быть применены для крупных организационных мероприятий в популяции. Однако, как уже упоминалось выше, подобный подход имеет ряд существенных ограничений, т.к., например, не позволяет четко оценить причинно-следственные связи в развитии мультиморбидных состояний.

Во-вторых, для научных исследований и клинической практики представляется крайне важной оценка мультиморбидности именно с точки зрения общих патогенетических механизмов. Ме-

ханизмы, связующие психические расстройства и соматические заболевания, могут быть представлены на всех уровнях: геномном, молекулярном, клеточном, органном и системном [5]. Геномные факторы представляют отдельный интерес для оценки кластеров мультиморбидности и возможности прогнозирования потенциальных рисков развития заболеваний. Ранее нами была предложена гипотеза “кластерной генетической коморбидности” [1,4,6], которая предполагает наличие общего “кластера” генетически коморбидных заболеваний, в котором манифест одного из таких заболеваний, например, депрессии, потенцирует в дальнейшем реализацию генетического риска прочих заболеваний этого же кластера генетической коморбидности. В контексте вышеприведенных данных, однако, представляется более объективным говорить о наличии именно “кластерной мультиморбидности”, т.к. ни одно представленное в рамках общих механизмов генетического риска заболевание в данном случае не является доминирующим.

Это приводит нас к третьему важному подходу, связанному с оценкой опосредующих мультиморбидность средовых факторов. По всей вероятности, внешнее влияние различных групп факторов запускает цепочку патологических механизмов, которые в зависимости от триггера и периода воздействия приводят к определенному порядку манифеста тех или иных заболеваний. Последовательность их реализации в таком случае вероятно обусловлена особенностями влияния внешних факторов. Доступность больших наборов медицинских данных с полной информацией о множественных сосуществующих медицинских проблемах предоставляет беспрецедентную возможность понять общую сеть зависимостей, лежащих в основе сложных множественных заболеваний.

Эти многомерные зависимости, в свою очередь, могут стать новыми мишенями для разработки лекарств и других методов лечения мультиморбидных состояний. При этом важным аспектом является выделение истинных патогенетических связей между сопутствующими медицинскими проблемами и косвенных, опосредованных, определяемых внешним факторами. С этой позиции особое внимание может быть уделено влиянию факторов окружающей среды, таких как образ жизни, диета или определенные лекарственные препараты, которые могут выступать модифицирующим дополнительным фактором, играющим косвенную роль в связи патологических мультиморбидных состояний [21].

Для оценки паттернов мультиморбидных кластеров в исследованиях используются различные варианты статистических подходов [37]. Так, например, анализ множественных соответствий (Multiple Correspondence Analysis, MCA) — метод анализа для номинальных категориальных данных позволяет представить в многомерном пространстве взаимосвязи между набором дихотомических или категориальных переменных (в случае мультиморбидности диагнозов) [31]. Иерархический

кластерный анализ (Hierarchical cluster analysis, HCA) [25] распределяет диагнозы по группам или кластерам таким образом, что диагнозы в одном и том же кластере, основанные на заданном показателе, более близки друг с другом, чем диагнозы из разных кластеров. Разведочный факторный анализ (Exploratory factor analysis, EFA) [25] сводит наблюдаемый набор диагнозов к меньшему числу латентных факторов, которые объясняют корреляции между ними. Широкое разнообразие алгоритмов машинного обучения также может использоваться для анализа мультиморбидности в т.ч. через анализ важности признаков; алгоритмы, связанные с анализом временных рядов, при наличии соответствующих данных; а также группы алгоритмов для выявления ассоциативных правил (association rule mining) и Байесовские подходы [26].

При этом в литературе практически не представлено лонгитюдных исследований мультиморбидности, которые рассматривали бы данный конструкт в отношении потенциальных траекторий его развития с течением времени. Имеющиеся же работы касаются в основном социальных и организационных аспектов развития мультиморбидности: связей ее в перспективе со снижением качества жизни, повышением показателей инвалидизации и смертности [29]. В то же время одним из крайне интересных направлений изучения мультиморбидности является оценка ее потенциальных кластеров — выделение последних может дать как новые сведения об общих этиопатогенетических механизмах заболеваний, так и возможность прогноза вероятных рисков на уровнях от индивидуального до популяционного [41]. Отдельного внимания заслуживает то, что мультиморбидные кластеры с наличием психических заболеваний являются одной из наиболее распространенных и воспроизводимых в исследованиях категорий наряду с кардиометаболическим кластером [13].

Наиболее важные направления для будущих исследований феномена мультиморбидности психических расстройств и соматических заболеваний представлены ниже:

Изучение общих генетических и молекулярных механизмов развития психических расстройств и соматических заболеваний с целью объективизации диагностики, более точного планирования исходов, а также поиска новых перспективных лекарств с мультимодальным действием или перепрофилирования уже имеющихся препаратов;

Клинические и фундаментальные проспективные исследования манифеста, сопутствующего течения и исходов психических расстройств и соматических заболеваний с целью построения эффективных прогностических моделей и определения устойчивых кластеров пациентов с сочетанием определенных патологий;

Изучение эффективности и переносимости психофармакотерапии у пациентов с различными соматическими диагнозами с учётом взаимодействия используемых препаратов с целью создания

специальных разделов в клинических рекомендациях, посвящённых доказательным методам лечения психических расстройств с сопутствующими соматическими заболеваниями.

Планируя исследование, которые могло бы оптимально систематизировать указанные подходы, мы сосредоточились на депрессии, которая является распространённым психическим расстройством со сложной нейробиологической и психосоциальной подоплёкой [39,40]. Депрессия часто сочетается с широким спектром соматических расстройств [3,4,6,7]. Также было продемонстрировано, что у пациентов с депрессией большее количество диагностируемых соматических расстройств по сравнению с пациентами, не страдающими депрессией [28,30]. Известно, что депрессия ухудшает исход лечения сопутствующих состояний и является независимым предиктором повышенной смертности [14]. Для оценки генетического риска соматической патологии у пациентов с депрессивным расстройством планируется построение PRS и поиск генетических ассоциаций в рамках первого GWAS исследования депрессии в российской популяции (№ 20-15-00132-П) [1,2]. Необходимо учитывать, что в настоящее время мало известно о сложных биопсихосоциальных механизмах, лежащих в основе ассоциации между соматическими и психическими расстройствами, в частности депрессии. Поэтому в проводимом исследовании большое внимание уделяется психологическим факторам и применяется ряд психометрических инструментов, таких как Шкала Монтгомери-Асберг для оценки депрессии (MADRS), Колумбийская шкала оценки тяжести суицида (C-SSRS), Шкала Клонинджера для оценки черт личности, характера и темперамента (Temperament Character Inventory, TCI), Госпитальная шкала тревоги и де-

прессии (HADS), Опросник гипомании (HCL-32), Тест отношения к приёму пищи (Eating Attitude Test, EAT-26), Шкала ангедонии Снайта-Гамильтона (SHAPS), Анкета детской травмы (Childhood Trauma Questionnaire, CTQ), Шкала AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test).

В перспективе понимание концепции мультиморбидности может дать новые возможности по оптимизации подходов к диагностике и лечению различных сочетаний заболеваний с улучшением прогноза и качества жизни индивида и снижением полипрагмазии в терапевтическом процессе. Например, в настоящее время препараты группы статинов рассматриваются в терапии не только сердечно-сосудистой патологии, но и в хронических обструктивных легочных заболеваниях и аутизации антидепрессивной терапии [11].

Заключение

Концепция мультиморбидности является удобной и перспективной для изучения различных аспектов сочетания как собственно психических заболеваний, так и их ассоциаций с соматической патологией. Однако в настоящее время большинство исследований в области мультиморбидности основаны в первую очередь на учетных эпидемиологических оценках, в то время как вопросам механизмов развития мультиморбидных состояний уделено существенно меньше внимания. Дальнейшие исследования этиопатогенетических аспектов мультиморбидности на различных уровнях, специфичных мультиморбидных кластеров и особенностей их течения и прогноза необходимы для оптимизации концепции мультиморбидности как для научных проектов, так и клинической практики.

Литература/References

1. Касьянов Е.Д., Ракитко А.С., Рукавишников Г.В., Голимбет В.Е., Шмуклер А.Б., Ильинский В.В., Незнанов Н.Г., Кибитов А.О., Мазо Г.Э. Современные исследования по полногеномному поиску ассоциации при депрессии: критическая роль фенотипирования. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(1):50–61.
Kasyanov ED, Rakitko AS, Rukavishnikov GV, Golimbet VE, Shmukler AB, Iliinsky VV, Neznanov NG, Kibitov AO, Mazo GE. *Contemporary GWAS studies of depression: the critical role of phenotyping*. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2022;122(1):50–61. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202212201150>.
2. Кибитов А.О., Мазо Г.Э., Ракитко А.С., Касьянов Е.Д., Рукавишников Г.В., Ильинский В.В., Голимбет В.Е., Шмуклер А.Б., Незнанов Н.Г. Полигенные шкалы риска развития депрессии на основе GWAS с клинической валидацией: методология и дизайн исследования в российской популяции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(11):131–140.
Kibitov AO, Mazo GE, Rakitko AS, Kasyanov ED, Rukavishnikov GV, Iliinsky VV, Golimbet VE, Shmukler AB, Neznanov NG. *Polygenic risk scores for depression with clinical validation: methods and study design in the Russian population*. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2020;120(11):131–140. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012011131>
3. Незнанов Н.Г., Кибитов А.О., Рукавишников Г.В., Мазо Г.Э. Прогностическая роль депрессии в качестве предиктора манифестации хронических соматических заболеваний. *Терапевтический архив*. 2018;90(12):122–132.
Neznanov NG, Kibitov AO, Rukavishnikov GV, Mazo GE. *The prognostic role of depression as a predictor of chronic somatic diseases manifestation*. *Terapevticheskii arkhiv*. 2018;90(12):122–132. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/00403660.2018.12.000019>
4. Незнанов Н.Г., Мазо Г.Э., Кибитов А.О. Депрессия и риск развития соматических заболеваний. *Руководство для врачей*. Под ред. Н.Г. Незнанова, Г.Э. Мазо, А.О. Кибитова. М.:

- Специальное издательство медицинских книг; 2018.
- Neznanov N.G., Mazo G.E., Kibitov A.O. *Depressiya i risk razvitiya somaticheskikh zabolevanij. Rukovodstvo dlya vrachej. Pod red. N.G. Neznanova, G.E. Mazo, A.O. Kibitova. M.: Special'noe izdatel'stvo medicinskih knig; 2018. (In Russ.)*.
5. Незнанов Н.Г., Рукавишников Г.В., Касьянов Е.Д., Жилыева Т.В., Мазо Г.Э. Новый подход к систематике психических заболеваний: точка опоры или точка зрения? Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. 2020;(3):3-10.
Neznanov NG, Rukavishnikov GV, Kaysanov ED, Zhilyaeva TV, Mazo GE. *New approach to mental disorders systematics: starting point or point of view? Obzrenie psikiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M. Bekhtereva. 2020;(3):3-10. (In Russ.)*.
<https://doi.org/10.31363/2313-7053-2020-3-3-10>
 6. Рукавишников Г.В., Кибитов А.О., Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г. Генетическая детерминированность коморбидности депрессии и соматических заболеваний. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019;119(1):89-96.
Rukavishnikov GV, Kibitov AO, Mazo G, Neznanov NG. *Genetic comorbidity of depression and somatic disorders. Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2019;119(1):89-96. (In Russ.)*.
<https://doi.org/10.17116/jnevro201911901189>
 7. Рукавишников Г.В., Незнанов Н.Г., Мартынов А.И., Мазо Г.Э. Терапия депрессии у пациентов с коморбидными соматическими заболеваниями. Терапия. 2020;6-3(37):76-83.
Rukavishnikov GV, Neznanov NG, Martynov AI, Mazo GE. *Treatment of depression in patients with comorbid somatic disease. Terapiya. 2020;6-3(37):76-83. (In Russ.)*.
<https://doi.org/10.18565/therapy.2020.3.76-83>
 8. Amsellem V, Gary-Bobo G, Marcos E, Maitre B, Chaar V, Validire P, Stern JB, Noureddine H, Sapin E, Rideau D, Hue S, Le Corvoisier P, Le Gouvello S, Dubois-Randé JL, Boczkowski J, Adnot S. *Telomere dysfunction causes sustained inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2011;184(12):1358-66.*
<https://doi.org/10.1164/rccm.201105-0802OC>
 9. Bagley SC, Sirota M, Chen R, Butte AJ, Altman RB. *Constraints on Biological Mechanism from Disease Comorbidity Using Electronic Medical Records and Database of Genetic Variants. PLoS Comput Biol. 2016;12(4):e1004885.*
<https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1004885>
 10. Baltramonaityte V, Pingault JB, Cecil CAM, Choudhary P, Järvelin MR, Penninx BWJH, Felix J, Sebert S, Milaneschi Y, Walton E; EarlyCause Consortium. *A multivariate genome-wide association study of psycho-cardiometabolic multimorbidity. PLoS Genet. 2023;19(6):e1010508.*
<https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1010508>
 11. Barnes PJ. *Mechanisms of development of multimorbidity in the elderly. Eur Respir J. 2015;45(3):790-806.*
<https://doi.org/10.1183/09031936.00229714>
 12. Birk JL, Kronish IM, Moise N, Falzon L, Yoon S, Davidson KW. *Depression and multimorbidity: Considering temporal characteristics of the associations between depression and multiple chronic diseases. Health Psychol. 2019;38(9):802-811.*
<https://doi.org/10.1037/hea0000737>
 13. Busija L, Lim K, Szoeko C, Sanders KM, McCabe MP. *Do replicable profiles of multimorbidity exist? Systematic review and synthesis. Eur J Epidemiol. 2019;34(11):1025-1053.*
<https://doi.org/10.1007/s10654-019-00568-5>
 14. Chang CK, Hayes RD, Perera G et al. *Life expectancy at birth for people with serious mental illness and other major disorders from a secondary mental health care case register in London. PLoS One. 2011;6(5):e19590.*
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0019590>
 15. Ferrucci L, Fabbri E. *Inflammaging: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. Nat Rev Cardiol. 2018;15(9):505-522.*
<https://doi.org/10.1038/s41569-018-0064-2>
 16. Franceschi C, Campisi J. *Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2014;69(1):4-9.*
<https://doi.org/10.1093/gerona/glu057>
 17. Friedman E, Shorey C. *Inflammation in multimorbidity and disability: An integrative review. Health Psychol. 2019;38(9):791-801.*
<https://doi.org/10.1037/hea0000749>
 18. Ioakeim-Skoufa I, Poblador-Plou B, Carmona-Pérez J, Díez-Manglano J, Navickas R, Gimeno-Feliu LA, González-Rubio F, Jureviciene E, Dambrauskas L, Prados-Torres A, Gimeno-Miguel A. *Multimorbidity Patterns in the General Population: Results from the EpiChron Cohort Study. Int J Environ Res Public Health. 2020;17(12):4242.*
<https://doi.org/10.3390/ijerph17124242>
 19. Lenti MV, Klersy C, Brera AS, Ballesio A, Croce G, Padovini L, Ciccocioppo R, Bertolino G, Di Sabatino A, Corazza GR. *Ageing underlies heterogeneity between comorbidity and multimorbidity frameworks. Intern Emerg Med. 2022;17(4):1033-1041.*
<https://doi.org/10.1007/s11739-021-02899-2>
 20. Masoli JAH, Pilling LC, Frayling TM. *Genomics and multimorbidity. Age Ageing. 2022;51(12):afac285.*
<https://doi.org/10.1093/ageing/afac285>
 21. Marx P, Antal P, Bolgar B, Bagdy G, Deakin B, Juhasz G. *Comorbidities in the diseasome are more apparent than real: What Bayesian filtering reveals about the comorbidities of depression. PLoS Comput Biol. 2017;13(6):1005487.*
<https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1005487>
 22. Nicholson K, Amirall J, Fortin M. *The measurement of multimorbidity. Health Psychol. 2019;38(9):783-790.*
<https://doi.org/10.1037/hea0000739>
 23. Ouk M, Wu CY, Colby-Milley J, Fang J, Zhou L, Shah BR, Herrmann N, Lanctôt KL, Linkewich E,

- Law M, Swartz RH, Kapral MK, Black SE, Mac-Intosh BJ, Edwards JD, Swardfager W. Depression and Diabetes Mellitus Multimorbidity Is Associated With Loss of Independence and Dementia Post-stroke. *Stroke*. 2020;51(12):3531-3540. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.031068>
24. Richardson WS, Doster LM. Comorbidity and multimorbidity need to be placed in the context of a framework of risk, responsiveness, and vulnerability. *J Clin Epidemiol*. 2014;67(3):244-6. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2013.10.020>
25. Roso-Llorach A, Violán C, Foguet-Boreu Q, et al. Comparative analysis of methods for identifying multimorbidity patterns: a study of 'real-world' data *BMJ Open* 2018;8:e018986. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-018986>
26. Roth JA, Sakoparnig T, Gerber M, Hug BL. Bayesian networks to identify potential high-risk multimorbidity and intervention clusters in inpatients: an explorative data mining study. *Swiss Med Wkly*. 2020;150:w20299. <https://doi.org/10.4414/smw.2020.20299>
27. Schäfer I, Kaduskiewicz H, Wagner HO, Schön G, Scherer M, van den Bussche H. Reducing complexity: a visualisation of multimorbidity by combining disease clusters and triads. *BMC Public Health*. 2014;14:1285. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-1285>
28. Schoepf D, Uppal H, Potluri R, Chandran S, Heun R. Comorbidity and its relevance on general hospital based mortality in major depressive disorder: A naturalistic 12-year follow-up in general hospital admissions. *J Psychiatr Res*. 2014;52:28-35. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.01.010>
29. Skou ST, Mair FS, Fortin M, Guthrie B, Nunes BP, Miranda JJ, Boyd CM, Pati S, Mtenga S, Smith SM. Multimorbidity. *Nat Rev Dis Primers*. 2022;8(1):48. <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00376-4>
30. Smith DJ, McLean G, Martin D, Martin JL, Guthrie B, Gunn J, et al. Depression and multimorbidity: a cross-sectional study of 1,751,841 patients in primary care. *J Clin Psychiatry*. 2014;75(11):1178-1208.
31. Sourial N, Wolfson C, Zhu B, Quail J, Fletcher J, Karunanathan S, Bandeen-Roche K, Béland F, Bergman H. Correspondence analysis is a useful tool to uncover the relationships among categorical variables. *J Clin Epidemiol*. 2010;63(6):638-646. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2009.08.008>
32. Strayer N, Shirey-Rice JK, Shyr Y, Denny JC, Pulley JM, Xu Y. PheWAS-ME: a web-app for interactive exploration of multimorbidity patterns in PheWAS. *Bioinformatics*. 2021;37(12):1778-1780. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btaa870>
33. *The Lancet*. Making more of multimorbidity: an emerging priority. *Lancet*. 2018;391(10131):1637. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30941-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30941-3)
34. Thompson DJ, Wells D, Selzam S et al. UK Biobank release and systematic evaluation of optimised polygenic risk scores for 53 diseases and quantitative traits. *medRxiv2022:2022.06.16.22276246*
35. Tong L, Pu L, Guo X, Sun M, Guo F, Zhao S, Gao W, Jin L. Multimorbidity study with different levels of depression status. *J Affect Disord*. 2021;292:30-35. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.05.039>
36. Tugwell P, Knottnerus JA. Multimorbidity and Comorbidity are now separate MESH headings. *J Clin Epidemiol*. 2019;105:vi-viii. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2018.11.019>
37. Violán, C., Roso-Llorach, A., Foguet-Boreu, Q. et al. Multimorbidity patterns with K-means nonhierarchical cluster analysis. *BMC Fam Pract*. 2018;19:108. <https://doi.org/10.1186/s12875-018-0790-x>
38. WHO, Depressive disorder. [who.int]. Who; 2022 [assessed at 17 Aug 2023]. Available: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
39. Wittchen HU, Jacobi F. Size and burden of mental disorders in Europe—a critical review and appraisal of 27 studies. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2005;15(4):357-376. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2005.04.012>
40. Wittchen HU. The burden of mood disorders. *Science*. 2012;338(6103):15-15. <https://doi.org/10.1126/science.1230817>
41. Whitty CJM, Watt FM. Map clusters of diseases to tackle multimorbidity. *Nature*. 2020;579(7800):494-496. <https://doi.org/10.1038/d41586-020-00837-4>
42. Wu MF, Yang YW, Chen YY. The effect of anxiety and depression on the risk of irritable bowel syndrome in migraine patients. *J Clin Neurosci*. 2017 Oct;44:342-345. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2017.06.009>

Сведения об авторах

Рукавишников Григорий Викторович — к.м.н., ведущий научный сотрудник, руководитель отделения социальной нейропсихиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава РФ, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д.3. E-mail: grigory_v_r@mail.ru

Касьянов Евгений Дмитриевич — младший научный сотрудник отделения социальной нейропсихиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава РФ. E-mail: ohkasyan@yandex.ru

Пинахина Дарья Владимировна — к.г.н., научный сотрудник отделения социальной нейropsychиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава РФ. E-mail: acanthodasha@gmail.com

Незнанов Николай Григорьевич — д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава РФ, зав. кафедрой психиатрии и наркологии ФГБУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава РФ, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: spbinstb@bekhterev.ru

Кибитов Александр Олегович — д.м.н., руководитель отделения геномики психических расстройств ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава РФ. E-mail: druggen@mail.ru

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

Поступила 27.08.2023

Received 27.08.2023

Принята в печать 09.10.2023

Accepted 09.10.2023

Дата публикации 20.12.2023

Date of publication 20.12.2023

Посттравматический рост и связанные с ним факторы у родственников, опекающих больных онкологическими заболеваниями. Систематический обзор (Сообщение 1)

Шишкова А.М.¹, Бочаров В.В.^{1,3}, Цыганкова Е.С.^{1,2}, Грановская Е.А.^{1,3}

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

² Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова, Санкт-Петербург, Россия

³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Обзорная статья

Резюме. Уход за больным онкологией может иметь не только негативные последствия, но и являться источником конструктивных трансформаций личности родственника в ситуации болезни близкого. **Цель:** выявление и обобщение информации о проявлениях ПТР и тех социально-демографических, клинических и психологических факторах, которые ассоциированы с ПТР у родственников, опекающих больных онкологическими заболеваниями. **Методы:** обзор проводился в соответствии с критериями и требованиями руководства по написанию систематических обзоров PRISMA. В обзоре были использованы 2 поисковые стратегии: систематический электронный поиск в базах данных (Pubmed, Google Scholar, Cochrane, EBSCO, SAGE journals и eLIBRARY), ручной поиск статей по релевантным ссылкам в списках литературы анализируемых источников. **Результаты:** всего в обзор было включено 23 исследования, включающих в общей сложности 5140 родственников и близких, опекающих больных с онкопатологией. Средний возраст респондентов составил 52,2 (SD = 10,77) года. Большинство обследованных было женского пола — 58% и по характеру родства являлись супругами/партнерами пациентов (52%). ПТР у родственников, опекающих больных онкологией является универсальным явлением, которое встречается в самых разных социокультурных популяциях и этнических группах. В качестве наиболее популярного инструмента для оценки ПТР, в анализируемых исследованиях, используется The Posttraumatic Growth Inventory — PTGI. **Заключение:** отмечается острая нехватка отечественных исследований ПТР у родственников онкобольных. Внедрение конструкта ПТР в практическую деятельность поможет существенно расширить возможность оказания специализированной помощи данному контингенту.

Ключевые слова: посттравматический рост, родственники, онкология, факторы связанные с посттравматическим ростом, систематический обзор.

Информация об авторах

Шишкова Александра Михайловна* — e-mail: shishaspb@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9707-138X>
Бочаров Виктор Викторович — e-mail: bochvik@gmail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7141-162X>
Цыганкова Елизавета Сергеевна — e-mail: lisa94_94@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0001-5821-3127>
Грановская Елизавета Александровна — e-mail: elizavetaganovskaya@gmail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6294-681X>

Как цитировать: Шишкова А.М., Бочаров В.В., Цыганкова Е.С., Грановская Е.А. Посттравматический рост и связанные с ним факторы у родственников, опекающих больных онкологическими заболеваниями. Систематический обзор (Сообщение 1). *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева.* 2023; 57:4:20-29. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2023-4-874>.

Конфликт интересов: В.В. Бочаров является членом редакционной коллегии.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-25-00090, <https://rscf.ru/project/23-25-00090/>



Posttraumatic growth and related factors among relatives, caring for cancer patients. Systematic review (Part 1)

Alexandra M. Shishkova¹, Victor V. Bocharov^{1,3}, Elizaveta S. Tsygankova^{1,2}, Elizaveta A. Granovskaya^{1,3}
¹V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Saint-Petersburg, Russia.
²Napalkov State Budgetary Healthcare Institution «Saint-Petersburg clinical scientific and practical center for specialised types of medical care (oncological)», Russia
³Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

Review article

Summary. Caring for cancer patients can have not only negative impact on the informal caregivers, but can also be a source of positive personality transformations in the challenging situation associated with cancer. **Aim:** identification and synthesis of data on posttraumatic growth (PTG) and socio-demographic, clinical and psychological factors associated with PTG in relatives, caring for patients with cancer. **Methods:** The review was conducted according to the statement of the PRISMA guidelines. The review used 2 search strategies: systematic electronic search in databases (Pubmed, Google Scholar, Cochrane, EBSCO, SAGE journals и eLIBRARY), manual search of articles in references lists of eligible articles. **Results:** a total of 23 studies were included in the review. The total amount of relatives and loved ones, caring for cancer patients was 5140. The average age of respondents was 52,2 (SD = 10,77) years. The majority of those surveyed were female — 58% and were spouses/partners of patients (52%). PTG among cancer patients' relatives is a universal phenomenon that occurs in a wide variety of socio-cultural populations and ethnic groups. The Posttraumatic Growth Inventory (PTGI) is the most popular tool used for assessing PTG in the analyzed studies. **Conclusion:** there is a gap in domestic research on PTG among cancer patients' informal caregivers. The implementation of the PTG in to the clinical practice will help significantly expand the possibility of providing specialized psychological assistance to them.

Keywords: posttraumatic growth, informal caregivers, cancer, factors associated with posttraumatic growth, systematic review.

Information about the authors

Alexandra M. Shishkova* — e-mail: shishaspb@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9707-138X>

Victor V. Bocharov — e-mail: bochvik@gmail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7141-162X>

Elizaveta S. Tsygankova — e-mail: lisa94_94@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0001-5821-3127>

Elizaveta A. Granovskaya — e-mail: elizavetaganovskaya@gmail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6294-681X>

To cite this article: Shishkova AM, Bocharov VV, Tsygankova ES, Granovskaya EA. Posttraumatic growth and related factors among relatives, caring for cancer patients. Systematic review (Part 1). *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2023; 57:4:20-29. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2023-4-874>. (In Russ.)

Conflict of Interest: Victor V. Bocharov is a member of the editorial board.

The study was supported by the Russian Science Foundation grant No. 23-25-00090, <https://rscf.ru/project/23-25-00090/>

Распространенность онкологических заболеваний ежегодно возрастает как в России, так и за рубежом, в то же время уровень смертности от злокачественных новообразований (ЗНО) за последние десятилетия значительно снизился [7, 42, 51]. В связи с этим значимой медико-социальной проблемой становится осуществление ухода за больным и поддержание его благополучия не только в процессе лечения, но и на этапе ремиссии. В процессе лечения пациенты часто подвергаются интенсивной комбинации хирургических вмешательств, лучевой и химиотерапии — методов, характеризующихся наличием побочных длительно сохраняющихся эффектов. Сама постановка диагноза, а также длительное и тяжелое лечение может являться психотравмирующим фактором и приводить к нарушению адаптационных механизмов психики, истощению психологических ресурсов больного [4]. Родственники, опекающие пациентов, играют значитель-

ную роль, оказывая существенную помощь больному в преодолении физических, эмоциональных и социальных трудностей на различных этапах развития заболевания [6, 51, 64, 66].

Многочисленные данные свидетельствуют о том, что уход за онкобольным связан с возникновением различных негативных последствий, значительным снижением благополучия и качества жизни опекающих родственников, а часто и наличием у них потребности в специализированной психологической помощи [6, 21, 24, 52, 66]. Однако уход за онкобольным может иметь не только негативные последствия, но и являться источником конструктивных трансформаций личности родственника в ситуации болезни близкого [64, 66]. Так, метаанализ исследований, направленных на изучение переживаний близких, осуществляющих уход за больными раком, проведенный Yuxuan Zhu и его коллегами [66], говорит о том, что близкие часто сообщают о позитивных аспек-

тах заботы о пациенте, связанных с изменением собственного мировоззрения, открытием внутренней силы, сближением со своими семьями и обретением смысла жизни. Для обозначения этих явлений в настоящее время используются различные термины, среди которых наибольшую распространенности приобрели «посттравматический рост—ПТР» (posttraumatic growth), «рост обусловленный стрессом—РОС» (stress-related growth) и «поиск преимуществ—ПП» (benefit finding) и другие, отражающие наличие развительных последствий воздействия травматической ситуации на личность.

По нашему мнению, в качестве термина, наиболее отчетливо отражающего суть описываемых явлений, выступает ПТР, предложенный основоположниками «функционально-описательной модели ПТР» Richard G. Tedeschi и Lawrence G. Calhoun [1, 55]. Раскрывая понятие «посттравматический», авторы акцентируют внимание на том, что изменения («рост») происходят в результате воздействия чрезвычайного по силе травматического события, а не под влиянием незначительного стресса или естественного процесса развития. Важным представляется также то обстоятельство, что не само травматическое событие, а скорее переработка травматического опыта обуславливает «рост» — то есть появление качественных изменений, выходящих за пределы привычного психологического функционирования и уровня психологической адаптации. Онкологическое заболевание может выступать в качестве психотравмирующего события, запускающего ПТР как у самого больного, так и у его близких [25, 43, 63].

Теоретический конструкт ПТР безусловно связан с другими концепциями, разработанными в рамках позитивной психологии, акцентирующей внимание на поиске сильных сторон человеческой психики, в частности, концепции жизнестойкости (resilience, hardiness), в то же время, данный конструкт имеет и ряд принципиальных отличий. Жизнестойкость определяется как динамический процесс развития, отражающий конструктивную адаптацию, происходящую вопреки значительным жизненным трудностям [45]. Жизнестойкость отражает эффективное совладание, приспособление к значительному жизненному стрессу и проявляется в снижении или отсутствии психопатологической симптоматики. ПТР может протекать вне контекста конструктивного совладания и сопровождаться наличием выраженной симптоматики, характерной для посттравматических стрессовых расстройств, а также значительным снижением общего и эмоционального благополучия [27, 54, 55, 56].

В качестве наиболее широко используемого психодиагностического инструмента для оценки позитивных изменений, происходящих в результате воздействия стрессовых и потенциально травматических событий, выступает разработанный в рамках функционально-описательной модели «Опросник посттравматического роста»

(The Posttraumatic Growth Inventory — PTGI) [55]. Как уже отмечалось выше, для обозначения развительных последствий воздействия травматической ситуации на личность используются и другие, во многом эквивалентные, термины и конструкты [35]. На их основе разработаны соответствующие измерительные инструменты. Так, для оценки ПП (benefit finding) и РОС (stress-related growth) применяются Benefit Finding Scale (BFS) [60] и Stress-Related Growth Scale (SRGS) [50] соответственно.

В области изучения ПТР у онкобольных и их близких ситуация существенным образом отличается в России и за рубежом.

Исследование ПТР является относительно новым направлением в отечественной психологии, на данном этапе большинство публикаций представлено обзорами и работами теоретического характера [1, 2, 3, 5, 8, 22]. Нам удалось найти лишь единичные эмпирические исследования, посвященные ПТР у родителей детей с ОВЗ [16, 17, 18, 19], родственников без вести пропавших [11, 13] и умерших [12] пациентов с травмами позвоночника [20]. Лишь в одном известном нам исследовании, посвященном ПТР у пациентов с онкопатологией, автор рассматривает факторы преодоления стрессовой ситуации, связанной с наличием онкологического заболевания через призму концепций ПТР и жизнестойкости [14, 15]. Работ, посвященных ПТР у родственников онкобольных, в доступной литературе нами обнаружено не было.

В качестве измерительного инструмента отечественные исследователи, как правило, применяют адаптированную версию PTGI [9, 10]. Следует отметить, что данных о валидизации и психометрических характеристиках русскоязычной версии методики PTGI найти так же не удалось.

За рубежом накоплен значительный опыт изучения явления ПТР у больных онкологическими заболеваниями и их близких. В то же время существуют эмпирические исследования, а также систематические и метааналитические обзоры направлены преимущественно на описание ПТР и связанных с ним факторов у самих больных или родителей, ухаживающих за больными онкологией детьми и подростками [31, 40, 46, 61]. Сведения ПТР у родственников, опекающих взрослых больных, в литературе встречаются значительно реже. В то же время систематические обзоры, включающие метаанализ качественных и количественных исследований, посвященных изучению опыта и переживаний родственников в ситуации болезни взрослого члена семьи отражают, что тема ПТР неизменно возникает в процессе ухода за больным [33, 39, 57, 64, 66].

Настоящий обзор направлен на выявление и обобщение информации о проявлениях ПТР и тех психологических, социальных-демографических и клинических факторах, которые ассоциированы с ПТР у родственников, опекающих больных онкологическими заболеваниями.

Материалы и методы

Критерии отбора

Обзор проводился в соответствии с критериями и требованиями руководства по написанию систематических обзоров и метаанализа PRISMA [44]. Для достижения цели исследования применялся структурированный подход, включающий пять компонентов. Для обозначения этих компонентов используется акроним «PICOS»: популяция пациентов или рассматриваемые заболевания (P—Population), вмешательства или воздействия (I—Intervention), группа сравнения (C—comparator group), результат или конечная точка (O—outcome) и дизайн исследования (S—study design). Для настоящего обзора были выбраны следующие PICOS критерии:

P: лица в возрасте 18 лет и старше, ухаживающие за взрослым членом семьи, другом или близким, больным онкологией.

I: исследование должно включать четкое описание диагностических процедур и методов исследования, психотерапевтических или психообразовательных вмешательств при наличии.

C: без ограничений

O: количественные и/или качественные характеристики посттравматического роста и связанные с ними факторы у близких больного онкологическими заболеваниями.

S: Описательные/Обсервационные/Интервенционные (исследования популяционного среза—кросс-секционные, лонгитюдные исследования популяционного среза, рандомизированные, нерандомизированные, проспективные, ретроспективные). исключение: индивидуализированные исследования (клинические случаи); методы: количественные/качественные/смешанные.

В качестве дополнительных критериев включения выступали язык публикации (русский, английский) и тип публикации (полнотекстовые, за исключением интервью и систематических литературных обзоров).

Стратегии поиска и выбора исследований

В обзоре были использованы 2 поисковые стратегии. Во-первых, используя конкретные ключевые слова, был проведен систематический электронный поиск в четырех базах данных: Pubmed, Google Scholar, Cochrane и Elibrary. Стратегия поиска по ключевым словам была следующей: использовались комбинации слов из трех категорий: 1) родственники: caregiver, informal caregivers, carer, family caregiver, family, spouse, relatives, significant others; 2) нозология: cancer, oncology; 3) посттравматический рост: postraumatic growth, PTG, stress-related growth, benefit finding, perceived benefit, personal growth. Для поиска в Elibrary использовались как комбинации вышеприведенных английских, так и русских слов (родственники, семья, супруги, жены, мужья, близкие, онкология, рак, посттравматический рост). Все статьи, опубликованные до марта 2023 года, были отобраны. В качестве второй стратегии выступал ручной поиск статей

по релевантным ссылкам в списках литературы анализируемых источников.

Сбор данных

В процессе рассмотрения публикаций участвовало три независимых автора (А.Ш.; Е.Ц.; Е.Г.). Отобранные публикации обсуждались и утверждались для включения в окончательный список четвертым автором (В.Б.).

Результаты

По результатам поиска в электронных базах данных и ручного поиска было выявлено 463 статьи. После применения критериев отбора, 23 статьи было включено в обзор (Рис.1).

Из 23 исследований 20 имели кросс-секционный дизайн (2 из них ретроспективные); 2 относились к рандомизированным контролируемым исследованиям [38, 41], 1 к лонгитюдным [58]. Качественные методы исследования ПТР применялись лишь в 1 работе [32]. Наибольшее число работ представлено авторами из США [26, 32, 37, 47, 58, 62], 3 из Японии [34, 36, 53], по два из Кореи [28, 42], Турции [23, 30], Нидерландов [38, 41], Ирана [48, 59], и по одному из Ирландии [25], Италии [29], Австралии [29]. В публикациях также было представлено несколько совместных проектов [49, 63, 65]. ПТР у родственников, опекающих больных онкологией, является универсальным явлением, которое встречается в самых разных социокультурных популяциях и этнических группах.

Основные социально-демографические и клинические характеристики популяции

В анализируемых исследованиях в общей сумме принимало участие 5140 родственников и близких, опекающих больных с онкопатологией. Средний возраст респондентов составил 52,2 (SD = 10,77) года. Четыре исследования не были включены в расчет среднего возраста и SD, поскольку точный средний возраст родственников, принимавших участие в исследовании, не был указан [25, 26, 43, 59].

Большинство респондентов были женского пола—58%, соответственно 42%—мужского. При расчете гендерного распределения участников лица с нетрадиционной ориентацией (небинарный, квир, трансгендерный мужской, трансгендерный женский), принявшие участие в исследовании Bybee и его коллег [22], не учитывались. По характеру родства опекающие родственники распределились следующим образом: супруги/партнеры пациентов (52%), дети пациентов (25%), другие опекающие (друзья и т.д.) (4%), сиблинги пациентов (2%), родители пациентов (1%). Два исследования не были включены в расчет процентного распределения большинства, поскольку в них не было указано данных относительно характера родства [25, 59], также в расчет не были включены родственники из исследования Alkan с соавторами [23], про которых была известна только степень родства (1-я, 2-я, 3-я), поскольку непонятно какую именно ролевую позицию в семье они занимают.

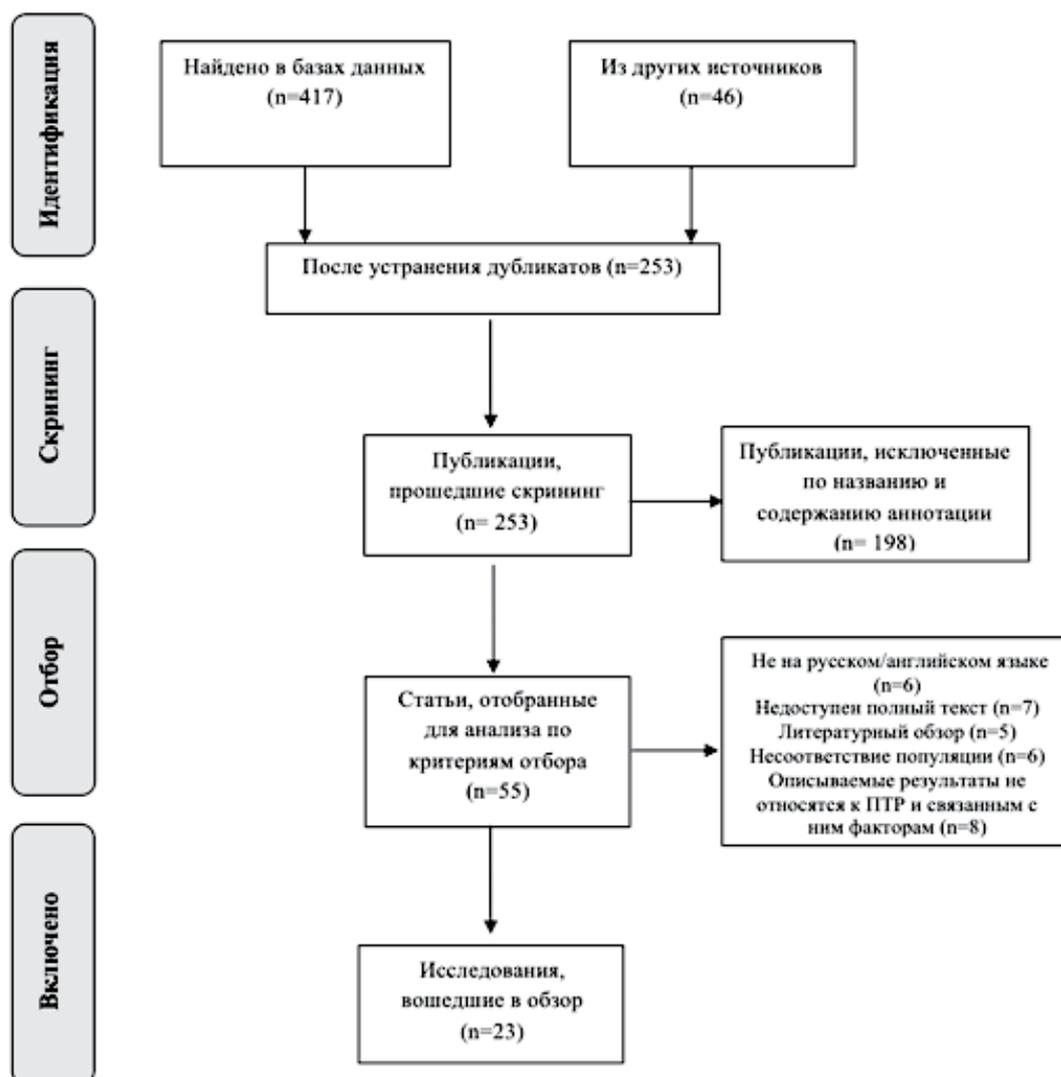


Рис. 1. Этапы отбора статей
Fig. 1. Article selection phases

Опекаемые близкими пациенты страдали различными видами онкологических заболеваний, а именно: ЗНО молочной железы (22%), ЗНО органов пищеварения (18%) (из них: ЗНО ободочной кишки — 40%, ЗНО желудка — 22%), ЗНО бронхов и легких (12%), ЗНО женских половых органов (10%), ЗНО лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей (7%), ЗНО предстательной железы (7%). Вторичные ЗНО (4%). Опухоли головы, лица и шеи (2%), меланома и другие ЗНО кожи (1%), прочие (18%) (ЗНО почек, мочевого пузыря, мезотелиальной и соединительных тканей (саркома), глаза, головного мозга и других отделов центральной нервной системы и т.п.). Две работы [49, 53] не были включены в расчет, поскольку в них не была указана локализация злокачественного новообразования пациентов. Часть исследований была сосредоточена на изучении

родственников, опекающих больных с конкретной локализацией онкопатологии: головы и шеи [25], молочной железы [42, 47, 62, 63], желудочно-кишечного тракта [48], простаты [58]. Три исследования (13%) было посвящено родственникам умерших от рака пациентов [34, 36, 53].

Методы психологической диагностики ПТР

Для оценки ПТР в 15 исследованиях использовалась шкала PTGI [23, 25, 28 и др.], в двух — PTGI-SF [41, 63], в одном — PTGI-X [26]. В 1 исследовании применялась методика Benefit Finding Scale (BFS) [37] в 1 — Parental Cancer Questionnaire — Emotional Experiences PCQ -E (опросник «Рак у родителей», разработанный на основе результатов качественного исследования ПТР при раке у родителей) [43], в 1 — качественном исследовании использовалась техника раскрывающего письма (disclosure writings) [32].

Исследований, где применялась методика Stress-Related Growth Scale (SRGS) [50] обнаружено не было.

В сообщении 2 будут опубликованы данные о содержащихся в рассматриваемых исследованиях взаимосвязях ПТР с социально-демографическими, клиническими и психологическими характеристиками, а также представлен анализ выявленных соотношений.

Заключение к сообщению 1

Проведенный анализ литературных данных позволяет говорить о том, что ПТР у родственников, опекающих больных онкологией, является универсальным явлением и встречается в различных популяциях. К сожалению, в настоящее время в отечественной онко-психологии феномен ПТР у родственников онкобольных остается практически не исследованным. В качестве наиболее популярного инструмента для оценки ПТР в анализируемых исследованиях используется The Posttraumatic Growth Inventory—PTGI [55, 56]. Необходимо отметить, что полученные при его применении результаты могут отражать наличие только «положительных» психологиче-

ских изменений, поскольку сама формулировка утверждений не предполагает возможности оценки иных трансформаций ценностно-смысловой сферы личности в ситуации воздействия стрессовых/травматических событий. В настоящее время разработана более современная версия опросника («Posttraumatic Growth and Posttraumatic Depreciation Inventory—Expanded version»—PTGDI-X), позволяющая одновременно оценить наличие как положительных, так и отрицательных изменений в результате воздействия стресса [54]. Это обуславливает целесообразность ее применения при изучении последствий хронического стресса и психотравматизации, в том числе, и у родственников, опекающих больных онкологическими заболеваниями. Внедрение конструкта ПТР в практическую деятельность существенно расширит клиническую перспективу и возможность оказания специализированной помощи данному контингенту. Рассмотрение ПТР как потенциального результата преодоления травмы и исследование его предикторов позволит идентифицировать направления работы, способствующие фасилитации ПТР у родственников, вовлеченных в заботу о больных онкологическими заболеваниями.

Литература / References

1. Бочаров В.В., Шишкова А.М. Современные представления о феномене посттравматического роста у родственников, опекающих хронически больного. *Ананьевские чтения-2020. Психология служебной деятельности: достижения и перспективы развития (в честь 75-летия Победы в Великой Отечественной войне 1941-1945 гг.): материалы Международной научной конференции. Санкт-Петербург: Скифия-принт. 2020.*
Bocharov V.V., Shishkova A.M. *Sovremennyye predstavleniya o fenomene posttravmaticheskogo rosta u rodstvennikov, opelayushhix khronicheski bol'nogo. Anan'evskie chteniya-2020. Psixologiya sluzhebnoj deyatel'nosti: dostizheniya i perspektivy` razvitiya (v chest' 75-letiya Pobedy` v Velikoj Otechestvennoj vojne 1941-1945 gg.): materialy` mezhdunarodnoj nauchnoj konferencii. Sankt-Peterburg: Skifiya-print. 2020. (In Russ.).*
2. Булюбаш И.Д. Психологическая траектория пациента с последствиями позвоночно-спинномозговой травмы. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(2):77–82.*
Bulyubash ID. *The psychological trajectory in a patient with vertebral and spinal cord injury sequel. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika. 2017;9(2):77–82. (In Russ.).* <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-2-77-82>
3. Быховец Ю.В. Феномен посттравматического роста. Психологические исследования личности: история, современное состояние, перспективы. М.: Институт психологии РАН. 2016.
4. Васильева А.В., Караваева Т.А., Лукошкина Е.П., Карпов А.О. Социально-психологические факторы риска развития посттравматического стрессового расстройства у пациентов с онкологическими заболеваниями прямой кишки, подвергшихся хирургическому лечению с формированием колостомы. *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. 2018;2:44-53.*
Vasil'eva AV, Karavaeva TA, Lukoshkina EP, Karpov AO. *Socio-psychological risk factors for the development of posttraumatic stress disorder in patients with rectum cancer, who undergone colostomia. Obozrenie psikiatrii i medicinskoj psikhologii imeni V.M. Bekhtereva. 2018;2:44-53. (In Russ.).* <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2018-2-44-53>
5. Воробьева К.И. Совладание как посттравматический рост. *Социальные и гуманитарные науки на Дальнем Востоке. 2010;4(28):52-56.*
Vorob'eva KI. *Coping as post-traumatic growth. Social'nye i gumanitarnye nauki na Dal'nem Vostoke. 2010;4(28):52-56. (In Russ.).*
6. Дренёва А.А., Праведников А.В., Чистякова Д.П., Гольдман О.Э., Богдан И.В. Оценка потребности онкологических пациентов и их близких родственников в психологической помощи. *Журнал Сибирского федерального университета. Серия: Гуманитарные науки. 2022;15(9):1243-1252.*

- Drenyova AA, Pravednikov AV, Chistyakova DP, Gol'dman OE, Bogdan IV. Assessment of the Need for Psychological Help for Cancer Patients and Their Close Relatives. *Zhurnal Sibirskogo federal'nogo universiteta. Seriya: Gumanitarny'e nauki*. 2022;15(9):1243-1252. <https://doi.org/10.17516/1997-1370-0925> (In Russ.).
7. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность) Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена. [oncology-association.ru]. oncology-association; 2022.
Доступно: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/11/zlokachestvennye-novoobrazovaniya-v-rossii-v-2021-g_zabolevaemost-i-smertnost.pdf
 8. Кондратьев Е.В. Феномен посттравматического роста: теоретический обзор Личность в экстремальных условиях и кризисных ситуациях жизнедеятельности. 2019;8:21-28.
Kondrat'ev EV. Phenomenon of post-rheumatic growth: theoretical review. *Lichnost' v ekstremal'nyh usloviyah i krizisnyh situacijah zhiznedeyatel'nosti*. 2019;8:21-28. (In Russ.).
 9. Магомед-Эминов М.Ш. Феномен посттравматического роста. Вестник ТГУ. 2009;(3):111-117.
Magomed-Eminov MSh. The phenomenon of post-traumatic growth. *Vestnik TGU*. 2009;(3):111-117. (In Russ.).
 10. Магомед-Эминов М.Ш. Феномен экстремальности. М.: Психоаналитическая Ассоциация; 2008. Magomed-Eminov M.Sh. Fenomen ekstremal'nosti. М.: Psihoanaliticheskaya Associaciya; 2008. (In Russ.).
 11. Мищенко Л.В., Шугушев Ж.С. Системные исследования преодоления психотравмы родственников лиц пропавших без вести в процессе интенциональной деятельности. Европейский журнал социальных наук. 2017;6:502-509.
Mishhenko LV, Shugushev ZhS. System research of overcoming connected relatives of persons missing in the intencion activities. *Evropejskij zhurnal social'nyh nauk*. 2017;6:502-509. (In Russ.).
 12. Пархаева В.Л. Развитие посттравматического роста после смерти близкого человека Личность в экстремальных условиях и кризисных ситуациях жизнедеятельности. 2019;9:29-34.
Parhaeva VL. Development of post-traumatic growth after the death of a loved one. *Lichnost' v ekstremal'nyh usloviyah i krizisnyh situacijah zhiznedeyatel'nosti*. 2019;9:29-34. (In Russ.).
 13. Рогожина О.А., Яндиева А.Б. Психологическое состояние родственников без вести пропавших: посттравматический рост и посттравматическая мудрость. Психологические исследования личности в современной стрессогенной среде: материалы VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Под ред. М.В. Лукьяновой, А.С. Лукьянова. Ставрополь: Северо-Кавказский федеральный университет; 2018.
Rogozhina O.A., Yandieva A.B. Psihologicheskoe sostoyanie rodstvennikov bez vesti propavshih: posttravmaticheskij rost i posttravmaticheskaya mudrost'. *Psihologicheskie issledovaniya lichnosti v sovremennoj stressogennoj srede: materialy VII Vserossijskoj nauchno-prakticheskoy konferencii s mezhdunarodnym uchastiem*. Pod red. M.V. Luk'yanovoj, A.S. Luk'yanova. Stavropol': Severo-Kavkazskij federal'nyj universitet; 2018. (In Russ.).
 14. Русина Н.А. Трансформация жизненных смыслов пациентов онкологического профиля как предиктор их посттравматического роста. В сборнике: Смыслообразование и его контексты: жизнь, структура, культура, опыт. Сборник научных трудов. Москва: Институт психологии РАО. 2022.
Rusina N.A. Transformaciya zhiznennyh smyslov pacientov onkologicheskogo profilya kak prediktor ih posttravmaticheskogo rosta. V sbornike: *Smysloobrazovanie i ego konteksty: zhizn', struktura, kul'tura, opyt*. Sbornik nauchnyh trudov. Moskva: Institut psihologii RAO. 2022. (In Russ.).
 15. Русина Н.А., Швецова С.В., Соловьева А.Д., Димова В.Н. Жизнестойкость и экзистенциальные мотивации онкологических больных как факторы преодоления стрессовых ситуаций заболевания в ситуации неопределенности. Человек в условиях неопределенности. Сборник научных трудов. Под ред. Е.В. Бакишутовой. Самара: СамГТУ. 2022.
Rusina N.A., Shvecova S.V., Solov'eva A.D., Dimova V.N. Zhiznestojkost' i ekzistencial'nye motivacii onkologicheskix bol'nyh kak faktory preodoleniya stressovyh situacij zabolevaniya v situacii neopredelennosti. *Chelovek v usloviyah neopredelennosti*. Sbornik nauchnyh trudov. Pod red. E.V. Bakshutovoj. Samara: SamGTU. 2022. (In Russ.).
 16. Сергиенко А.И. Позитивная личностная трансформация и посттравматический рост у родителей детей с особенностями психофизического развития. Дефектология. 2018;1:23-35.
Sergienko AI. Positive personal transformation and post-traumatic growth at parents of children with psychophysical development features. *Defektologiya*. 2018;1:23-35. (In Russ.).
 17. Сергиенко А.И. Эмоциональная дезадаптация и посттравматический рост родителя ребенка с ОВЗ: связь с субъективным восприятием тяжести симптоматики и с возрастом ребенка. Клиническая и специальная психология. 2019;8(4):93-106.
Sergienko AI. Emotional disadaptation and post-traumatic growth in parents of children with disabilities: a link with severity of symptoms and the age of the child. *Klinicheskaya i special'naya psihologiya*. 2019;8(4):93-106. (In Russ.).
 18. Сергиенко А.И., Холмогорова А.Б. Посттравматический рост и копинг-стратегии родителей детей с ограниченными возможностями

- ми здоровья. *Консультативная психология и психотерапия*. 2019;27(2):8-26.
Sergienko AI, Kholmogorova AB. Post-traumatic growth and coping-strategies of parents of children with disabilities. *Konsul'tativnaya psihologiya i psihoterapiya*. 2019;27(2):8-26. (In Russ.).
19. Сергиенко А.И., Холмогорова А.Б. Симптомы депрессии, система убеждений и посттравматический рост родителей детей с ОВЗ. *Дефектология*. 2019;4:23-36.
Sergienko AI, Kholmogorova AB. Symptoms of depression, basic beliefs and post-traumatic growth of parents of children with special needs. *Defektologiya*. 2019;4:23-36. (In Russ.).
 20. Толкачёва О.Н. Социально-психологические факторы посттравматического роста личности: автореферат дис. ... кандидата психологических наук. Саратов; 2017.
Tolkachyova O.N. Social'no-psihologicheskie faktory posttravmaticheskogo rosta lichnosti: avtoreferat dis. ... kandidata psihologicheskikh nauk. Saratov; 2017. (In Russ.).
 21. Хаин А.Е., Холмогорова А.Б. Семейные факторы психологической адаптации к стрессу в процессе трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) у подростков и ухаживающих за ними матерей. *Вестник РГГУ. Серия: Психология. Педагогика. Образование*. 2017;4(10):75-97.
Khain AE, Kholmogorova AB. Family factors of psychological adjustment to stress in adolescents and their mothers undergoing hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). *Vestnik RGPU. Seriya: Psihologiya. Pedagogika. Obrazovanie*. 2017;4(10):75-97. (In Russ.).
 22. Шишкова А.М., Бочаров В.В., Цыганкова Е.С., Грановская Е.А. Посттравматический рост и методы его диагностики у родственников, опекающих хронически больных. *Нейропсихиатрия в трансдисциплинарном пространстве: от фундаментальных исследований в клинической практике: материалы Всероссийского конгресса с международным участием. Под общ. ред. Н.Г. Незнанова. Санкт-Петербург: Издательство НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева*. 2023.
Shishkova A.M., Bocharov V.V., Sygankova E.S., Granovskaya E.A. Posttravmaticheskij rost i metody ego diagnostiki u rodstvennikov, opekayushchih hronicheski bol'nyh. *Nejropsihiatriya v transdisciplinarnom prostranstve: ot fundamental'nyh issledovanij v klinicheskoy praktike: materialy Vserossijskogo kongressa s mezhdunarodnym uchastiem. Pod obshch. red. N.G. Neznanova. Sankt-Peterburg: Izdatel'stvo NMIC PN im. V.M. Bekhtereva*. 2023. (In Russ.).
 23. Alkan A, Köksoy EB, Karci E, Alkan A, Bruera E, Çay Şenler F. Posttraumatic growth and death anxiety in caregivers of cancer patients: PHOENIX study. *Turk. J. Med. Sci*. 2020;50(5):1364-1370. <https://doi.org/10.3906/sag-2001-228>.
 24. Areia NP, Fonseca G, Major S, et al. Psychological morbidity in family caregivers of people living with terminal cancer: prevalence and predictors. *Palliat Support Care*. 2019;17(3):286-293. <https://doi.org/10.1017/S1478951518000044>
 25. Balfe M, O'Brien K, Timmons A, Butow P, O'Sullivan E, Gooberman-Hill R & Sharp L. What factors are associated with posttraumatic growth in head and neck cancer carers? *Eur. J. Oncol. Nurs*. 2016;21:31-37. <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2015.11.005>
 26. Bybee SGJ, Cloyes KG, Mooney K, Supiano KP, Baucom BRW, Ellington L. Posttraumatic growth and life course stress predict dyadic wellbeing among sexual and gender minority (SGM) and non-SGM couples facing cancer. *Psychooncology*. 2022;31(11):1860-1868. <https://doi.org/10.1002/pon.6036>.
 27. Calhoun L.G., Tedeschi R.G. *Posttraumatic growth in clinical practice*. New York: Routledge, 2013.
 28. Choi SO. Posttraumatic growth in family caregivers of patients with cancer. *J Hosp. Palliat. Care*. 2014;17:1-9. <https://doi.org/10.14475/kjhpc.2014.17.1.1>
 29. Cormio C, Romito F, Viscanti G, Turaccio M, Lorusso V, Mattioli V. Psychological well-being and posttraumatic growth in caregivers of cancer patients. *Front Psychol*. 2014;5:1342. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.01342>.
 30. Eraslan P, İlhan A, Eraslan E, Karacin C, Çakmak Öksüzöğlü ÖB. The relationship between caregiver burden and posttraumatic growth in caregivers of patients with metastatic cancer. *Cureus*. 2022;14(3):e23622. <https://doi.org/10.7759/cureus.23622>.
 31. Halldorsdottir B, Michel G, Baenziger J. Post-traumatic growth in family members of childhood cancer survivors-an updated systematic review. *J. Psychosoc. Oncol. Res. Pract*. 2022;4(4): Epub. October-December. <https://doi.org/10.1097/OR9.0000000000000087>
 32. Harvey J, Berndt M. Cancer caregiver reports of post-traumatic growth following spousal hematopoietic stem cell transplant. *Anxiety Stress Coping*. 2021;34(4):397-410. <https://doi.org/10.1080/10615806.2020.1845432>.
 33. Hasdenteufel M, Quintard B. Psychosocial factors affecting the bereavement experience of relatives of palliative-stage cancer patients: a systematic review. *BMC Palliat. Care*. 2022;21(1):212. <https://doi.org/10.1186/s12904-022-01096-y>.
 34. Hatano Y, Fujimoto S, Hosokawa T, Fukui K. Association between «Good Death» of cancer patients and post-traumatic growth in bereaved caregivers. *J. Pain Symptom. Manage*. 2015;50(2):e4-6. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2015.05.002>.
 35. Helgeson VS, Reynolds KA, & Tomich PL. A meta-analytic review of benefit-finding and growth. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 2006;74:797-816.
 36. Hirooka K, Fukahori H, Taku K, Togari T, Ogawa A. Quality of death, rumination, and posttraumatic

- growth among bereaved family members of cancer patients in home palliative care. *Psychooncology*. 2017;26:2168–2174.
37. Kim Y, Schulz R, Carver CS. Benefit-finding in the cancer caregiving experience. *Psychosom. Med*. 2007;69(3):283–291.
<https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3180417cf4>
38. Kleijn G, Lissenberg-Witte BI, Bohlmeijer ET, Willemssen V, Becker-Commissaris A, Eeltink CM, Bruynzeel AME, van der Vorst MJ, Cuijpers P, Verdonck-de Leeuw IM. A randomized controlled trial on the efficacy of life review therapy targeting incurably ill cancer patients: do their informal caregivers benefit? *Support Care Cancer*. 2021;29(3):1257–1264.
<https://doi.org/10.1007/s00520-020-05592-w>.
39. Kleine AK, Hallensleben N, Mehnert A, Hönig K, Ernst J. Psychological interventions targeting partners of cancer patients: A systematic review. *Crit. Rev. Oncol. Hematol*. 2019;140:52–66.
<https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2019.05.008>.
40. Knauer K, Bach A, Schäffeler N, Stengel A, Graf J. Personality traits and coping strategies relevant to posttraumatic growth in patients with cancer and survivors: a systematic literature review. *Curr. Oncol*. 2022;29(12):9593–9612.
<https://doi.org/10.3390/curroncol29120754>.
41. Köhle N, Drossaert CHC, Ten Klooster PM, Schreurs KMG, Hagedoorn M, Van Uden-Kraan CF, Verdonck-de Leeuw IM, Bohlmeijer ET. Web-based self-help intervention for partners of cancer patients based on acceptance and commitment therapy and self-compassion training: a randomized controlled trial with automated versus personal feedback. *Support Care Cancer*. 2021;29(9):5115–5125.
<https://doi.org/10.1007/s00520-021-06051-w>.
42. Lee M, Kim K, Lim C, Kim JS. Posttraumatic growth in breast cancer survivors and their husbands based on the actor-partner interdependence model. *Psychooncology*. 2017;10:1586–1592.
<https://doi.org/10.1002/pon.4343>.
43. Levesque JV, Maybery DJ. Predictors of benefit finding in the adult children of patients with cancer. *J. Psychosoc. Oncol*. 2014;32(5):535–554.
<https://doi.org/10.1080/07347332.2014.936646>.
44. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: Explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000100.
<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000100>
45. Masten AS. Ordinary magic: Resilience processes in development. *American Psychologist*. 2001;56:227–238.
46. Menger F, Mohammed Halim NA, Rimmer B, Sharp L. Post-traumatic growth after cancer: a scoping review of qualitative research. *Support Care Cancer*. 2021;29(11):7013–7027.
<https://doi.org/10.1007/s00520-021-06253-2>.
47. Mosher CE, Danoff-Burg S, Brunner B. Post-traumatic growth and psychosocial adjustment of daughters of breast cancer survivors. *Oncol. Nurs. Forum*. 2006;33(3):543–551.
<https://doi.org/10.1188/06.ONF.543-551>.
48. Nouzari R, Najafi SS, Momennasab M. Post-traumatic growth among family caregivers of cancer patients and its association with social support and hope. *Int. J. Community Based Nurs. Midwifery*. 2019;7(4):319–328.
<https://doi.org/10.30476/IJCBNM.2019.73959.0>.
49. Palacio C, Limonero JT. The relationship between the positive aspects of caring and the personal growth of caregivers of patients with advanced oncological illness : Postraumatic growth and caregiver. *Support Care Cancer*. 2020;28(7):3007–3013.
<https://doi.org/10.1007/s00520-019-05139-8>.
50. Park CL, Cohen LH, Murch R. Assessment and prediction of stress related growth. *Journal of Personality*. 1996;64:71–105.
51. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J. Clin*. 2022;72(1):7–33.
<https://doi.org/10.3322/caac.21708>.
52. Stenberg U, Ruland CM, Miaskowski C. Review of the literature on the effects of caring for a patient with cancer. *Psychooncology*. 2010;19(10):1013–1025.
<https://doi.org/10.1002/pon.1670>.
53. Takedomi Y, Tabuchi Y, Kumagai Y, Sakamoto M, Kosugi T, Kanegae S, Maezato K, Yakabe S. Post-traumatic growth of family members of deceased cancer patients and related factors in Japan: A cross-sectional study. *Eur. J. Oncol. Nurs*. 2021;55:102058.
<https://doi.org/10.1016/j.ejon.2021.102058>.
54. Taku K, Tedeschi RG, Shakespeare-Finch J, Kroesch D, David G, Kehl D, Grunwald S, Romeo A, Di Tella M, Kamibeppu K, Soejima T, Hiraki K, Volgin R, Dhakal S, Zięba M, Ramos C, Nunes R, Leal I, Gouveia P, Calhoun LG. Posttraumatic growth (PTG) and posttraumatic depreciation (PTD) across ten countries: Global validation of the PTG-PTD theoretical model. *Personality and Individual Differences*. 2021;169:110222.
<https://doi.org/10.1016/j.paid.2020.110222>
55. Tedeschi R.G., Calhoun L.G. *Trauma and transformation: Growing in the aftermath of suffering*. Thousand Oaks, CA: Sage, 1995.
56. Tedeschi RG, Calhoun LG. The Posttraumatic Growth Inventory: Measuring the positive legacy of trauma. *Journal of Traumatic Stress*. 1996;9:455–471.
57. Teixeira RJ, Applebaum AJ, Bhatia S, Brandão T. The impact of coping strategies of cancer caregivers on psychophysiological outcomes: an integrative review. *Psychol. Res. Behav. Manag*. 2018; 11: 207–215.
<https://doi.org/10.2147/PRBM.S164946>.

58. Thornton AA, Perez MA. Posttraumatic growth in prostate cancer survivors and their partners. *Psychooncology*. 2006;15(4):285-296. <https://doi.org/10.1002/pon.953>.
59. Tirgari B, Heidarzadeh A, Forouzi MA, Rezaei H. Post-traumatic growth in family caregivers of patients with cancer in Iran. *Medsurg Nursing*. 2022;31(2):114-121.
60. Tomich PL, Helgeson VS. Is finding something good in the bad always good? Benefit finding among women with breast cancer. *Health Psychology*. 2004;23:16-23.
61. Wang Z, Chen X, Zhou J, Loke AY, Li Q. Post-traumatic growth in colorectal cancer survivors: A systematic review. *Clin. Psychol. Psychother.* 2023. <https://doi.org/10.1002/cpp.2838>.
62. Weiss T. Correlates of posttraumatic growth in husbands of breast cancer survivors. *Psychooncology*. 2004;13(4):260-268. <https://doi.org/10.1002/pon.735>.
63. Yeung NCY, Zhang Y, Ji L, Lu G, Lu Q. Finding the silver linings: Psychosocial correlates of posttraumatic growth among husbands of Chinese breast cancer survivors. *Psychooncology*. 2020;29(10):1646-1654. <https://doi.org/10.1002/pon.5484>.
64. Zeng Q, Ling D, Chen W, Liao Y, An R, He L. Family caregivers' experiences of caring for patients with head and neck cancer: A systematic review and metasynthesis of qualitative studies. *Cancer Nurs*. 2023;46(1):E41-E61. <https://doi.org/10.1097/NCC.0000000000001096>.
65. Zhou L, Hong J, Henricson M, Qin R, Dai Y, Enskär K, Stenmarker M, Browall M. Factors associated with posttraumatic growth among spouses of women diagnosed with gynaecological cancer: A cross-sectional study. *Nurs Open*. 2023;10(2):630-640. <https://doi.org/10.1002/nop2.1329>.
66. Zhu Y, Pei X, Chen X, Li T. Family caregivers' experiences of caring for advanced cancer patients: A qualitative systematic review and meta-synthesis. *Cancer Nurs*. 2023;46(4):270-283. <https://doi.org/10.1097/NCC.0000000000001104>.

Сведения об авторах

Шишкова Александра Михайловна — кандидат психологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической психологии и психодиагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева», 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3. E-mail: shishaspb@mail.ru

Бочаров Виктор Викторович — кандидат психологических наук, доцент, руководитель лаборатории клинической психологии и психодиагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева», заведующий кафедрой клинической психологии факультета клинической психологии ФГБОУ ВО СПбГПМУ. E-mail: bochvik@gmail.ru

Цыганкова Елизавета Сергеевна — младший научный сотрудник лаборатории клинической психологии и психодиагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева», медицинский психолог отделения медицинской реабилитации пациентов с соматическими заболеваниями ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова», 197758, Санкт-Петербург, посёлок Песочный, Ленинградская ул., д. 68А. E-mail: lisa94_94@mail.ru

Грановская Елизавета Александровна — медицинский психолог отделения клинической психологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева», аспирант кафедры клинической психологии ФГБОУ ВО СПбГПМУ. E-mail: elizavetaganovskaya@gmail.ru

Поступила 17.08.2023

Received 17.08.2023

Принята в печать 10.11.2023

Accepted 10.11.2023

Дата публикации 20.12.2023

Date of publication 20.12.2023

Оценка эффективности комплексной медико-психологической методики лечения пациентов с инсомнией

Васильева А.В.^{1,2}, Караваева Т.А.^{1,3,4,5}, Колесова Ю.П.¹, Радионов Д.С.¹, Старунская Д.А.¹,
Фомичева М.А.¹, Абдуллаева С.М.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. В данной статье представлена оценка эффективности программы оказания медико-психологической помощи больным с инсомнией, основанная на психотерапевтическом и психофизиологическом подходах, в том числе, с помощью световой лампы, приборов биологической обратной связи с учетом клинико-психологических и социально-психологических характеристик, а также оценена эффективность этой программы. В научной литературе не описано аналогов совокупности применения данных методик для контингента больных с инсомнией амбулаторного звена. Уникальность разработанной программы заключается в ее четкой алгоритмизации, отсутствии сложных техник психологической (психотерапевтической) интервенции, что обеспечивает воспроизводимость программы в учреждениях практического здравоохранения при наличии в штате врача-психотерапевта или клинического психолога, владеющего навыками когнитивно-поведенческой терапии и диафрагмального дыхания. Методика прошла клиническую апробацию, утвержденную Минздравом РФ (протокол 2020-37-3). Количественная оценка эффективности метода проводилась по семи показателям: (1) Улучшение субъективных характеристик сна, (2) Улучшение качества сна, (3) Снижение индекса тяжести инсомнии, (4) Снижение дневной сонливости, (5) Уменьшение последствий нарушений сна, (6) Снижение выраженности тревоги, (7) Улучшение общего клинического впечатления.

В рамках оценки достижения целевого результата согласно Приказу 46н Минздрава РФ от 02.02.2022 (Положение о клинической апробации) был установлен порог в 85%. По показателям (1) Улучшение субъективных характеристик сна, (2) Улучшение качества сна, (3) Снижение индекса тяжести инсомнии, (4) Снижение дневной сонливости целевой результат составил более 85%, что значимо больше в сравнении с показателями группы контроля. Произведена оценка соответствия распределения показателей нормальному закону с помощью критерия Холмогорова-Смирнова. Сравнение групп с использованием методов аналитической статистики проводилась с помощью t-критерия Стьюдента для зависимых выборок и U-критерия Манна Уитни для независимых выборок. Оценка корреляции количественных результатов осуществлена с применением коэффициента Пирсона (r) для интервальных переменных с нормальным распределением. Результаты принято считать достоверными при $p < 0,01$. Все полученные эмпирические значения находились в зоне статистической значимости. Оценка полученных данных в ходе проведения клинической апробации показывает эффективность предложенной клинико-психологической методики лечения инсомнии.

Ключевые слова: инсомния, медико-психологическая методика лечения, психотерапия, светотерапия, немедикаментозная терапия

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>

Колесова Юлия Павловна — e-mail: yulia_leo@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0004-1180-9283>

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

Старунская Диана Андреевна — e-mail: stardia@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8653-8183>

Фомичева Мария Алексеевна — e-mail: mashafom91@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3136-4168>

Автор, ответственный за переписку: Радионов Дмитрий Сергеевич — e-mail: dumradik@mail.ru

Corresponding author: Dmitriy S. Radionov — e-mail: dumradik@mail.ru

Абдуллаева Сакинат Манолесовна — e-mail: abdullaevasm1@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9194-4987>

Как цитировать: Васильева А.В., Караваева Т.А., Колесова Ю.П., Радионов Д.С., Старунская Д.А., Разина М.А., Абдуллаева С.М. Комплексная медико-психологическая методика лечения пациентов с инсомнией. *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2023; 57:4:30-41. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2023-4-773>.

Конфликт интересов: Васильева А.В., Караваева Т.А. являются членами редакционной коллегии.

Effectiveness evaluation of the complex medical and psychological method of treating patients with insomnia

Anna V. Vasileva^{1,2}, Tatiana A. Karavaeva^{1,3,4,5}, Yulia P. Kolesova¹, Dmitriy S. Radionov¹, Diana A. Starunskaya¹, Maria V. Fomicheva¹, Sakinat M. Abdullaeva¹

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

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

Research article

Summary. This article presents an assessment of the effectiveness of the program for providing medical and psychological care to patients with insomnia, based on psychotherapeutic and psychophysiological approaches, including using a light lamp, biofeedback devices, taking into account clinical and psychological and socio-psychological characteristics, and also evaluates the effectiveness this program. The scientific literature does not describe analogues of the totality of the use of these methods for the contingent of patients with outpatient insomnia. The uniqueness of the developed program lies in its clear algorithmization, the absence of complex techniques of psychological (psychotherapeutic) intervention, which ensures the reproducibility of the program in practical health care institutions if there is a psychotherapist or clinical psychologist on staff who knows the skills of cognitive behavioral therapy and diaphragmatic breathing. The technique has passed clinical testing approved by the Ministry of Health of the Russian Federation (protocol 2020-37-3). The quantitative evaluation of the effectiveness of the method was carried out on seven indicators: (1) Improvement in the subjective characteristics of sleep, (2) Improvement in the quality of sleep, (3) Reduction of the insomnia severity index, (4) Reduction of daytime sleepiness, (5) Reduction of the consequences of sleep disorders, (6) Decreased anxiety, (7) Improved overall clinical impression. As part of the assessment of the achievement of the target result, in accordance with Order 46n of the Ministry of Health of the Russian Federation dated February 2, 2022 (Regulations on Clinical Approbation), a threshold of 85% was set. In terms of (1) Improvement in the subjective characteristics of sleep, (2) Improvement in the quality of sleep, (3) Decrease in the severity index of insomnia, (4) Decrease in daytime sleepiness, the target result was more than 85%, which is significantly higher compared to the control group. An assessment was made of the correspondence of the distribution of indicators to the normal law using the Kholmogorov-Smirnov criterion. Comparison of groups using methods of analytical statistics was carried out using Student's t-test for dependent samples and Mann Whitney's U-test for independent samples. The assessment of the correlation of quantitative results was carried out using the Pearson coefficient (r) for interval variables with a normal distribution. The results are considered to be significant at $p < 0.01$. All obtained empirical values were in the zone of statistical significance. Evaluation of the data obtained in the course of clinical testing shows the effectiveness of the proposed clinical and psychological method for the treatment of insomnia.

Keywords: insomnia, complex medical and psychological treatment, psychotherapy, light therapy, non-drug therapy

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>

Yulia P. Kolesova — e-mail: yulia_leo@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0004-1180-9283>

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

Diana A. Starunskaya — e-mail: stardia@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8653-8183>

Maria V. Fomicheva — e-mail: mashafom91@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3136-4168>

Sakinat M. Abdullaeva — e-mail: abdullaevasm1@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9194-4987>

To cite this article: Vasil'eva AV, Karavaeva TA, Kolesova YuP, Radionov DS, Starunskaya DA, Fomicheva MV, Abdullaeva SM. Complex medical and psychological method of treating patients with insomnia. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2023; 57:4:30-41. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2023-4-773>. (In Russ.)

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

Инсомния определяется как клинический синдром, характеризующийся наличием повторяющихся нарушений инициации, продолжительности, консолидации или качества сна, возникающих, несмотря на наличие достаточного времени и условий для него, и проявляющихся нарушениями дневной деятельности [10,27]. В исследовании Л.Г. Морозовой были представлены основные часто встречающиеся жалобы пациентов с диагностированной бессонницей: общее беспокойство (78%), снижение концентрации внимания (62%), снижение энергии (62%), вялость (34%), утомляемость по вечерам (25%), увеличение числа вегетативных расстройств и тревожности [5].

Инсомния является серьезной медицинской и социальной проблемой, которая затрагивает, по различным подсчетам, от 6 до 30-40% общей популяции [6,8,9]. В европейских странах и России нарушения сна (инсомнию) фиксируют у 10% лиц, обращающихся в общую медицинскую сеть в возрасте 25 лет, 35–50% — в зрелом возрасте, в пожилом и старческом — около 70%, а к 95 годам инсомния беспокоит 100% опрошиваемых [10,27]. Чаще определяются нарушения сна у лиц, имеющих социальные, материальные или психологические трудности, у людей неработающих, имеющих неустойчивый график или работающих по сменному графику [1].

Результаты эпидемиологических исследований указывают на высокую коморбидность нарушений сна и различных форм соматической и неврологической патологии. [6,19,29]. Нередко её наличие ассоциировано с повышенным риском возникновения психических расстройств [18,23,24]. У 40% больных инсомнией выявляется одно или более психических расстройств по сравнению с 16% у людей без нарушений сна [7,27]. Инсомнию рассматривают в качестве предрасполагающего фактора развития депрессивных и тревожных расстройств, алкогольной зависимости и злоупотребления ПАВ [2,14,25]. Также имеются данные о высокой частоте встречаемости заболеваний сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, нарушений обмена веществ и эндокринологической патологии [13,32].

Социальные последствия инсомнии проявляются в увеличении случаев отсутствия на рабочем месте из-за плохого самочувствия (абсентизм) или же снижения продуктивности при формальном наличии человека на рабочем месте (презентизм). Снижение внимания и скорости реакции у больных инсомнией увеличивает риск несчастных случаев на производстве (8% среди плохо спящих рабочих по сравнению с 1% хорошо спящих) и дорожно-транспортных происшествий (в 2 раза) [11]. Особого внимания заслуживает киберхон-

дрия, заключающаяся в стремлении самостоятельной постановки диагноза на основе симптомов заболеваний, описанных на интернет-сайтах, что способствует потенциации тревоги в отношении здоровья, приводя к нарушениям сна [21,28]. Медицинские риски инсомнии также определяют актуальность разработки и внедрения эффективных методов и программ лечения нарушений сна. Представление о негативном влиянии инсомнии на здоровье базируется на результатах популяционных исследований, выявивших повышенную смертность малоспящих людей (сон менее 6 часов за ночь) и увеличение заболеваемости при сменном характере работы.

В зависимости от диагностируемого вида инсомнии определяется алгоритм ее лечения. При этом применяются как медикаментозный, так и немедикаментозный подходы, современные методики воздействия направлены на достижение формирования структуры сна, максимально приближенной к естественной. Однако, несмотря на множество научных разработок в области фармакотерапии, частота нарушений сна среди населения сохраняется, к тому же, нередко наблюдаются резистентная к фармакотерапии инсомния [3,8,12,26].

В качестве терапии первой линии при хронической инсомнии у взрослых в любом возрасте рекомендуется когнитивно-поведенческая терапия инсомнии (КПТИ). Рассматриваются различные варианты КПТИ (обучение гигиене сна, методы релаксации, когнитивная терапия, поведенческие стратегии — ограничение сна, контроль стимула), другие психотерапевтические подходы (метод безосознанного наблюдения и гипнотерапия) [15,30]. Имеются данные сравнительного анализа эффективности лекарственной терапии и когнитивно-поведенческой терапии нарушений сна. В сравнительных исследованиях методики когнитивно-поведенческой терапии показывают эффективность, сопоставимую и даже превосходящую эффективность снотворных медикаментозных средств. Так, в группах, где применялась когнитивно-поведенческая терапия, большее число испытуемых достигало нормального сна, то есть время засыпания сокращалось до 30 минут и менее, а эффективность сна становилась более 85%. При этом эффект когнитивно-поведенческой терапии превышал даже эффект от комбинированной терапии (психотерапия плюс снотворное средство), а при долгосрочном наблюдении эти результаты сохранялись дольше, чем результаты применения снотворных препаратов [21]. Среди применяемых в последнее время немедикаментозных методов лечения инсомнии начали использовать терапию ярким белым светом.

Типичный симптом нарушения нехватки дневного света, что характерно для жителей северных стран и городов — расстройство привычного ритма сна и ночное бодрствование, вызываемые тревогой, нарастающей с наступлением вечера и ночи [4]. Показано, что через сетчатку глаза, гипоталамус, эпифиз яркий белый свет оказывает влияние на циркадные ритмы, активность мелатониновых рецепторов, не эпифизарно расположенных, неспецифические системы мозга; изменяет психические, эндокринные, моторные функции. Яркий белый свет оказывает влияние на активность нейротрансмиттеров; обмен мелатонина, серотонина, катехоламинов и др. Положительный эффект от фототерапии (светотерапии) проявляется уменьшением или исчезновением головной боли, уменьшением симптомов вегетативной дистонии, гипервентиляционного синдрома, снижением уровня депрессии, уменьшением тревоги, улучшением сна [17,20,31]. Зачастую бессонница связана с повышенным уровнем тревоги пациента. Справиться с тревогой, мешающей быстрому засыпанию пациентов и провоцирующей частые ночные пробуждения, помогают расслабляющие (релаксационные) техники. Замедляя ритм напряженной жизни и восстанавливая психологический и физиологический баланс, пациент рассеивает тревогу [16].

Одной из наиболее эффективных, зарекомендовавших себя расслабляющих техник является дыхательная гимнастика или дыхательно-релаксационная терапия по методу диафрагмального дыхания. Дыхательно-релаксационная терапия (диафрагмальное дыхание) сочетает в себе элементы психической и мышечной релаксации. Переход на брюшной тип дыхания вызывает рефлекс Геринга-Брейера, который способствует уменьшению активности ретикулярной формации ствола мозга, снижению психического напряжения, уменьшению гипервентиляционного синдрома и тревоги, которые часто имеют место у пациентов с инсомнией [9]. Таким образом, обучившись навыкам диафрагмального дыхания, пациент способен самостоятельно регулировать свое психофизиологическое состояние перед сном, снимать тревожность, а также, концентрируясь на своем дыхании, отвлекаться от навязчивых мыслей и переживаний, переводить фокус внимания с дисфункциональных убеждений на ощущения в теле, что способствует более быстрому засыпанию.

Тот факт, что частота встречаемости инсомнии держится на высоком уровне, несмотря на появление все новых видов снотворных препаратов и их широкое применение в медицине, свидетельствует о том, что фармакотерапия, хотя и служит временным разрешением проблемы нарушений сна, но не решает ее полностью, а часто усугубляет ее в связи с побочными действиями препаратов и развитием лекарственной зависимости, особенно в случаях самолечения. Позитивные результаты работы с инсомнией доказывают, что когнитивная терапия по сравнению с фармакотерапией имеет более устойчивый долгосрочный эффект. Поэтому

необходимы дальнейшие исследования, разработка и обоснование эффективных немедикаментозных методов лечения нарушений сна.

Цель исследования. Изучение эффективности комплексной медико-психологической методики лечения пациентов с инсомнией, включающей КПТИ и психофизиологические методы (диафрагмальное дыхание, светолечение) по сравнению с рутинной практикой

Задачи исследования. Проведение исследования клинических, эмоциональных и психосоциальных изменений у больных с инсомнией неорганической природы до и после участия их в комплексной медико-психологической программе, а также в катамнезе в сравнении с данными контрольной группы. Оценка эффективности предлагаемого метода.

Критерии инсомнии неорганической природы (МКБ-10):

А. Жалобы на расстройства сна, заключающиеся в трудности засыпания либо ночных пробуждениях, либо плохом качестве сна.

Б. Расстройство сна отмечалось минимум три раза в неделю за один месяц.

В. Расстройство сна приводит к выраженному дистрессу для личности или препятствует личностному функционированию в повседневной жизни.

Г. Отсутствует этиологический органический фактор, такой как наличие неврологического или другого соматического состояния, расстройство, связанное с употреблением психоактивного вещества, или прием препаратов.

Материалы и методы исследования. Проведено открытое рандомизированное проспективное контролируемое исследование в параллельных группах с заслепленной реитерской оценкой. Исследование проводилось в соответствии с протоколом клинической апробации «Комплексная медико-психологическая методика лечения инсомнии» (индекс протокола: 2020-37-3), GCP и нормативными требованиями:

- Участие пациентов в исследовании добровольное;
- Пациент мог отказаться от участия в исследовании или прекратить его в любое время без каких-либо дополнительных затрат и последствий.
- Протокол данного исследования был одобрен этическим комитетом Министерства здравоохранения РФ и локальным этическим комитетом при ФГБУ «НМИЦ ПН» им. В.М.Бехтерева Минздрава России

Отбор и исключение пациентов был проведен на основании следующих критериев:

Критерии включения пациентов:

1. Наличие информированного согласия на участие в клинической апробации;
2. Дееспособные мужчины и женщины в возрасте 18-65 лет, свободно владеющие русским языком;

3. Наличие инсомнии неорганической природы (F51.0);

Критерии невключения пациентов:

1. Возраст менее 18 лет и более 65 лет;
2. Наличие умеренных и выраженных когнитивных расстройств;
3. Сопутствующая (другая) значимая психическая и соматическая патология (другие тяжелые соматические заболевания);
4. Наличие выраженного синдрома обструктивного апноэ сна (индекс апноэ/гипопноэ АНН более 5).
5. Наличие синдрома беспокойных ног, либо периодических движений конечностей.
6. Наличие пароксизмальных состояний и ночной эпилепсии.
7. Объективная регистрация хорошего сна, что наблюдается при псевдоинсомнии.
8. Отсутствие информированного согласия.

Критерии исключения пациентов (т.е. основания прекращения применения апробируемого метода), а также процедуры, определяющие:

1. Развитие значимой сопутствующей психической или соматической патологии (острые и обострения хронических заболеваний);
2. Выявление в процессе первичного психодиагностического обследования когнитивных расстройств, препятствующих участию в программе;
3. Прекращение наблюдения по независящим причинам, связанным с изменением обстоятельств у пациента, таким как смена места жительства пациента и др.
4. При получении новых данных о безопасности метода, если риск для здоровья будет превышать значимость процедур.
5. Отказ пациента от дальнейшего участия в клинической апробации на любом этапе.

При выявлении критериев исключения для пациента было предусмотрено последующее наблюдение в течение 3 месяцев (при наличии на это согласия пациента).

Исследование проводилось в три этапа (Рис.1):

Первый этап — скрининг. В рамках первого этапа проводилась проверка соответствия пациента критериям включения/невключения. С целью исключения синдрома обструктивного апноэ сна на первой этапе осуществлялось проведение полисомнографического исследования с кардиореспираторным мониторингом (ПСГ) и расчет индекса апноэ/гипопноэ.

Осуществлялось проведение клинико-диагностического интервью со сбором демографических сведений о пациенте: пол, возраст, социальный и семейный статус; клинико-анамнестических данных: продолжительность сна, частота ночных пробуждений, наличие нарушений сна в анамнезе, длительность заболевания, степень трудоспособности, наличие сопутствующих заболеваний.

В рамках первого этапа проводилось психодиагностическое исследование с использованием следующего инструментария:

1. Анкета бальной оценки субъективных характеристик сна (по Вейн А.М.): позволяет оценить качество сна пациентов по 5-балльной шкале для каждого пункта. Всего пунктов 5. Максимальная суммарная оценка—30 баллов. 22 и более баллов—это показатели, характерные для здоровых испытуемых, 19—21 балл—пограничные значения, а показатели менее 19 баллов—признак неблагополучия. Эта анкета также удобна для оценки эффективности снотворных лекарственных и нелекарственных методов лечения.
2. Питтсбургский опросник на определение индекса качества сна (Buysse D.J. et al.): Индекс качества сна Питтсбурга (Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI)—это самостоятельный отчет-опросник, в котором оценивается качество сна за интервал времени в 1 месяц. PSQI был разработан в 1988 году Байссом и его коллегами из университета Питтсбурга. Представляет собой стандартизованный опросник о сне, состоящий из 19 пунктов, он измеряет несколько различных аспектов сна, предлагая семь оценок компонентов и одну общую оценку. Оценки компонентов включают: субъективное качество сна, задержку сна (сколько времени нужно, чтобы заснуть), продолжительность сна, обычную эффективность сна (процент времени, проведенного в постели, когда человек спит), нарушения сна и использование снотворных препаратов. Статистический анализ также поддерживает рассмотрение трех факторов, которые включают эффективность сна (с использованием переменных продолжительности сна и эффективности сна), воспринимаемое качество сна (с использованием переменных субъективного качества сна, задержки сна и лекарств для сна) и ежедневных нарушений (с использованием нарушений сна и дневного времени).
3. Опросник «Индекс тяжести инсомнии», ИТИ (Insomnia Severity Index, ISI—Bastien, Vallieres, Morin., Savard et al.): используется для оценки субъективной тяжести инсомнии и состоит из 7 пунктов, оцениваемых по шкале Ликерта от 0 до 4 баллов. Анкета из 7 вопросов, заполняется пациентом и оценивает выраженность симптомов инсомнии. Также она используется для оценки динамики состояния в ходе лечения.
4. Шкала сонливости Эпворта, ШСЭ (Epworth Sleepiness Scale, ESS) шкала, предназначенная для измерения дневной сонливости, которая измеряется с помощью очень короткого вопросника. Она была введена в 1991 году доктором Мюрреем Джонсом из больницы Эпворт в Мельбурне, Австралия. В анкете испытуемому предлагается оценить свою вероятность засыпания по шкале возрастания вероятности от 0 до 3



Рис. 1. Графическая схема дизайна исследования
Fig. 1. Study design graphic

для восьми различных ситуаций, с которыми большинство людей сталкивается в повседневной жизни, хотя и не обязательно каждый день. Баллы за восемь вопросов суммируются, чтобы получить одно число. Число в диапазоне 0-9 считается нормальным, в то время как число в диапазоне 10-24 указывает на то, что следует обратиться за квалифицированной медицинской консультацией.

5. Опросник по последствиям нарушения сна (Functional outcomes of sleep questionnaire, FOSQ—Weaver et al.): состоящий из 30 вопросов, касающихся влияния усталости на повседневную деятельность, инструмент был разработан для оценки качества жизни респондента в связи с нарушениями чрезмерной сонливости. Исследуются пять областей повседневной жизни: уровни активности, бдительность, близость и сексуальные отношения, продуктивность и социальные результаты. Опросник пока-

зан как для исследовательских, так и для клинических целей (скрининг, оценка результатов лечения и др.).

6. Шкала тревоги Гамильтона (Hamilton Anxiety Scale—HAM-A) (Hamilton, M.): шкала состоит из 14 пунктов, каждый из которых определяется серией симптомов и измеряет как психическую тревогу (психическое возбуждение и психологический дистресс) и соматическая тревога (физические жалобы, связанные с беспокойством).
7. Шкала Гамильтона для оценки депрессии (Hamilton psychiatric rating scale for depression, HAM-D) (Hamilton M.): опросник с несколькими пунктами, используемый для выявления депрессии и в качестве руководства для оценки выздоровления. Анкета предназначена для взрослых и используется для оценки тяжести их депрессии путем исследования настроения, чувства вины, суицидальных мыслей, бессонницы, возбуждения или заторможенно-

сти, беспокойства, потери веса и соматических симптомов.

8. Шкала общего клинического впечатления (Clinical Global Impression Scale, CGI): была создана в 1976 г в Национальном институте психического здоровья США (Spearing M.K. et. al., 1997). Шкалу CGI используют после клинической оценки состояния по другим шкалам (сравнивают результаты оценки пред началом лечения и после завершения этапа или всего курса лечения). CGI оценивается по 7-балльной шкале, при этом шкала тяжести заболевания использует диапазон ответов от 1 (Здоров) до 7 (Очень сильно ухудшилось). Оценка CGI-C (Clinical Global Improvement or Change) варьируются от 1 (Очень сильно улучшилось) до 7 (Очень сильно ухудшилось). Оценка ответа на лечение должна учитывать, как терапевтическую эффективность, так и связанные с лечением побочные явления и варьируются от 0 (Значимое улучшение и отсутствие побочных эффектов) до 4 (Без изменений или ухудшение и побочные эффекты превалируют над терапевтическим эффектом). Каждый пункт CGI оценивается отдельно; по шкале не оценивается суммарный балл.

Второй (основной) этап — проведение комплексной медико-психологической программы лечения инсомнии. Была осуществлена рандомизация пациентов с использованием специальной компьютерной программы. Каждому пациенту был присвоен индивидуальный номер. Распределение пациентов в основную (Группа 1) и контрольную группу (Группа 2) произведено в соотношении 1:1.

В основной группе (Группа 1) реализована комплексная медико-психологическая программа лечения инсомнии, включавшая 10 индивидуальных сессий когнитивно-поведенческой психотерапии (с частотой 2 раза в неделю, время — 60 минут) и 10 сеансов комплексных психофизиологических методов (с частотой 3 раза в неделю, время — 60 минут), включавших в себя тренинг по диафрагмальному дыханию (45 минут), светолечение (15 минут). Общее количество встреч — 20. Длительность программы — 5 недель.

В процессе индивидуальной когнитивно-поведенческой психотерапии пациент обучался основным принципам гигиены сна, приемам, направленным на самостоятельное определение имеющегося нервно-психического напряжения и его снятие, навыку выявления и оспаривания дисфункциональных убеждений, касающихся представлений о сне, причинах инсомнии, способах ее коррекции, что в целом способствовало формированию системы рационального мышления. Курс психотерапии в сочетании со светотерапией и диафрагмальным дыханием направлен на обучение пациента самоанализу и саморегуляции, что дает возможность самостоятельно следить за своим состоянием и регулировать его, распознавать на-

чальные проявления болезненных состояний, самостоятельно предотвращать их или купировать, своевременно обращаться за квалифицированной медицинской помощью в случае необходимости.

В контрольной группе (Группа 2), согласно требованиям, предъявляемым к протоколам клинической апробации, применялась рутинная практика для лечения инсомнии неорганической природы.

По завершению программы всем пациентам была проведена повторная индивидуальная консультация врача-психотерапевта и повторное индивидуальное психодиагностическое исследование, проводимое клиническим психологом

По завершению основного этапа производилось заполнение индивидуальной регистрационной карты (ИРК) пациента по исследуемым параметрам, с оценкой уровня тревоги и депрессии. Общая длительность основного этапа составила 5 недель.

Третий этап — период последующего наблюдения. Включал визит через 1 месяц после завершения основного этапа. На визите проводилась индивидуальная консультация врача-психотерапевта или клинического психолога, включавшая психодиагностическое интервью, оценку динамики психологического самочувствия.

Оценка результатов производилась независимым (заслепленным) рецензентом, не принимавшим непосредственного участия в проведении клинической апробации и не информированным о том, к какой исследовательской группе (основной или контрольной) принадлежит обследуемый.

Результаты количественной оценки эффективности метода клинической апробации проводились по семи показателям:

1. Улучшение субъективных характеристик сна;
2. Улучшение качества сна;
3. Снижение индекса тяжести инсомнии;
4. Снижение дневной сонливости;
5. Уменьшение последствий нарушений сна;
6. Снижение выраженности тревоги;
7. Улучшение общего клинического впечатления;

Для статистического анализа использованы методы описательной статистики качественных и количественных данных. Произведена оценка соответствия распределения показателей нормальному закону с помощью критерия Холмогорова-Смирнова. Сравнение групп с использованием методов аналитической статистики проводилась с помощью t-критерия Стьюдента для зависимых выборок и U-критерия Манна Уитни для независимых выборок. Оценка корреляции количественных результатов осуществлена с применением коэффициента Пирсона (r) для интервальных переменных с нормальным распределением.

Результаты принято считать достоверными при $p < 0,01$.

Результаты исследования и обсуждение

Всего было обследовано 74 человека (37 в Группе 1 и 37 в Группе 2), средний возраст — 39,0 (±

13,045). Из них мужчин — 23 (31,1 %) женщин — 51 (68,9 %). В Группе 1 — 2 женщины (72,9 %), 10 мужчин (27,1 %); в Группе 2 — 24 женщины (64,8%) и 13 мужчин (35,2 %). Группы сопоставимы по возрастному и половому составу.

Среди обследуемых было 5 (6,9%) человек со средним образованием, 18 (24,3 %) — со средне-специальным, 15 (20,2%) — с незаконченным высшим, 36 (48,6 %) — с высшим. В Группе 1: среднее образование — 3 (8,2%) участников, средне-специальное — 7 (18,9%), незаконченное высшее — 9 (24,3 %), высшее — 18 (48,6 %); в Группе 2: среднее — 2 (5,5%), средне-специальное — 11 (29,7%), незаконченное — 6 (16,2%), высшее — 18 (48,6%). Группы сопоставимы по образовательному статусу.

Социальный статус исследуемых. Из общего числа пациентов студентов было 12 (16,2%), работающих — 35 (47,2%), безработных — 18 (24,3%), пенсионеров — 68 (10,8%), безработных — 49 (1,2%), лиц, живущих на пособие — 1 (1,3%). В Группе 1: студентов — 8 (21,6%), работающих — 17 (45,9%), безработных — 6 (16,2%), пенсионеров — 6 (16,2%). В Группе 2: студенты — 4 (10,8%), работающие — 18 (48,6%), безработные — 12 (32,4%), пенсионеры — 2 (5,4%), лиц, живущих на пособие — 1 (2,7%). Группы сопоставимы по социальному статусу.

Семейное положение в целом по группе: в браке — 25 (33,7%), в разводе — 10 (13,5%), холостые — 37 (50%), вдовцы — 2 (2,7%). Участники группы 1: в браке — 12 (32,4%), в разводе — 5 (14,7%), холостые — 19 (51,3%), вдовцы — 1 (1,6%).

В й группе 2: в браке — 13 (35,2%), холостые — 19 (48,6%), в разводе — 5 (13,5%), вдовцы — 1 (2,7%). Группы сопоставимы по социальному статусу.

В ходе оценки соответствия распределения переменных нормальному закону с помощью одновыборочного критерия Холмогорова-Смирнова были получены результаты, указывающие на нормальное распределение переменных (Табл.1)

В качестве переменных были использованы количественные значения, полученные в ходе психодиагностического исследования Группы 1 и Группы 2 по завершению программы:

1. Субъективные характеристики сна;
2. Качества сна;
3. Индекс тяжести инсомнии;
4. Дневная сонливость;
5. Последствия нарушений сна;
6. Выраженность тревоги;
7. Общее клиническое впечатление;

В рамках оценки достижения целевого результата согласно Приказу 46н Минздрава РФ от 02.02.2022 (Положение о клинической апробации) был установлен порог в 65%. При достижении целевого результата более 65% степень достижения оценивалась, как частичная, а более 85% как полная. По показателям (1) Улучшение субъективных характеристик сна, (2) Улучшение качества сна, (3) Снижение индекса тяжести инсомнии, (4) Снижение дневной сонливости целевой результат в Группе 1 составлял более 85%, что значительно

Таблица 1. Проверка соответствия распределения переменных нормальному закону
Table 1. Checking whether the distribution of variables is normality

Переменные	Психодиагностическая методика для измерения переменной	Параметры нормального распределения переменной (Группа 1)		Параметры нормального распределения переменной (Группа 2)	
		Среднее	Стандартное отклонение	Среднее	Стандартное отклонение
Субъективные характеристики сна*	Анкета бальной оценки субъективных характеристик сна	22,6216	2,63893	16,8889	2,96434
		Среднее	Стандартное отклонение	Среднее	Стандартное отклонение
Качество сна*	Питтсбургский опросник на определение индекса качества сна	6,4865	1,366700	10,111111	2,446896
		Среднее	Стандартное отклонение	Среднее	Стандартное отклонение
Индекс тяжести инсомнии*	Опросник «Индекс тяжести инсомнии», ИТИ	3,270270	3,437123	9,722222	4,706294
		Среднее	Стандартное отклонение	Среднее	Стандартное отклонение
Снижение дневной сонливости*	Шкала сонливости Эпворта, ШСЭ	3,027027	2,793708	8,000000	4,174754
		Среднее	Стандартное отклонение	Среднее	Стандартное отклонение
Последствия нарушений сна*	Опросник по последствиям нарушения сна	16,019459	2,843670	13,347500	2,804790
		Среднее	Стандартное отклонение	Среднее	Стандартное отклонение
Выраженность тревоги*	Шкала тревоги Гамильтона	5,432432	5,161506	10,027027	4,549032
		Среднее	Стандартное отклонение	Среднее	Стандартное отклонение
Общее клиническое впечатление*	Шкала общего клинического впечатления	2,991892	1,754261	3,386486	1,811562
		Среднее	Стандартное отклонение	Среднее	Стандартное отклонение

*Проверяемое распределение является нормальным

п/п №	Наименования показателя оценки эффективности	Оценка степени достижения целевого результата	Достижение целевого результата (в процентах)	p
1	Улучшение субъективных характеристик сна	Целевой результат полностью достигнут	87%	p≤0.01**
2	Улучшение качества сна	Целевой результат полностью достигнут	94%	p≤0.01**
3	Снижение индекса тяжести инсомнии	Целевой результат полностью достигнут	97%	p≤0.01**
4	Снижение дневной сонливости	Целевой результат полностью достигнут	100%	p≤0.01**
5	Уменьшение последствий нарушений сна	Целевой результат частично достигнут	70%	p≤0.01**
6	Снижение выраженности тревоги	Целевой результат полностью достигнут	97%	p≤0.01**
7	Улучшение общего клинического впечатления	Целевой результат полностью достигнут	91%	p≤0.01**

**p≤0.01 — полученные данные представляются значимыми

Наименования показателя оценки эффективности	Медиана количественного показателя Группы 1 (nсум,37)	Медиана количественного показателя Группы 2 (nсум, 37)	Uэмп	p (Uкр)
Улучшение субъективных характеристик сна	Первый квартиль (Q25): 22 Медиана (Q50): 22 Третий квартиль (Q75): 25	Первый квартиль (Q25): 14,5 Медиана (Q50): 17 Третий квартиль (Q75): 19	176*	p≤0.01** (454)
Улучшение качества сна	Первый квартиль (Q25): 6 Медиана (Q50): 6 Третий квартиль (Q75): 7	Первый квартиль (Q25): 8 Медиана (Q50): 9,5 Третий квартиль (Q75): 12	1*	p≤0.01* * (454)
Снижение индекса тяжести инсомнии	Первый квартиль (Q25): 1 Медиана (Q50): 2 Третий квартиль (Q75): 3,5	Первый квартиль (Q25): 15 Медиана (Q50): 17 Третий квартиль (Q75): 19	28*	p≤0.01* * (454)
Снижение дневной сонливости	Первый квартиль (Q25): 1,5 Медиана (Q50): 2 Третий квартиль (Q75): 4	Первый квартиль (Q25): 4 Медиана (Q50): 8 Третий квартиль (Q75): 11	258*	p≤0.01* * (454)
Уменьшение последствий нарушений сна	Первый квартиль (Q25): 14 Медиана (Q50): 17,5 Третий квартиль (Q75): 46	Первый квартиль (Q25): 12 Медиана (Q50): 15 Третий квартиль (Q75): 59,5	337*	p≤0.01* * (454)
Снижение выраженности тревоги	Первый квартиль (Q25): 1 Медиана (Q50): 3 Третий квартиль (Q75): 10	Первый квартиль (Q25): 7 Медиана (Q50): 10 Третий квартиль (Q75): 13	319,5*	p≤0.01* * (468)
Улучшение общего клинического впечатления	Первый квартиль (Q25): 1,7 Медиана (Q50): 2,2 Третий квартиль (Q75): 4,35	Первый квартиль (Q25): 3,8 Медиана (Q50): 5 Третий квартиль (Q75): 5,4	310*	p≤0.01* * (468)

Полученное эмпирическое значение Uэмп находится в зоне значимости
**p≤0.01 — полученные данные представляются значимыми

превалировало в сравнении с показателями контрольной Группы 2 (Табл. 2).

Статистическая обработка данных и определение уровня значимости эффективности метода проводилась с использованием U-критерия Ман-

на-Уитни для сравнения основной и контрольной (независимых) групп. Оценка осуществлялась по следующим параметрам: Улучшение субъективных характеристик сна, Улучшение качества сна, Снижение индекса тяжести инсомнии, Снижение

Таблица 4. Результативность метода Table 4. Method effectiveness				
п/п №	Исход:	Удельный вес пациентов группы 1:	t-критерий Стьюдент (tэмп)	p
1	Выздоровление	65%	3.4	p≤0.01**
2	Улучшение	13%	3.4	p≤0.01**
3	Ухудшение	12%	3.4	p≤0.01**
4	Без перемен	10%	3.4	p≤0.01**

**Полученное эмпирическое значение t находится в зоне значимости

дневной сонливости, Уменьшение последствий нарушений сна, Снижение выраженности тревоги, Улучшение общего клинического впечатления. Все полученные эмпирические значение Уэмп по данным показателям находились в зоне статической значимости $p \leq 0.01$ (Табл.3)

Дополнительная оценка результативности метода проводилась с использованием шкала общего клинического впечатления (CGI), по данным которой суммарный процент улучшения и выздоровления пациентов группы 1 после проведения программы составил 78%, из которых удельный вес пациентов с увеличенной длительностью ремиссии составил 65%. Статистическая значимость оценивалась с использованием t-критерия Стьюдент для зависимых выборок (Табл.4).

Заключение. На настоящее время не описано аналогов совокупности применения психотерапевтического и психофизиологического подходов для контингента больных с инсомнией неорганиче-

ской природы амбулаторного звена. Уникальность представленной комплексной медико-психологической методики заключается в ее четкой алгоритмизации, отсутствии сложных техник психологической (психотерапевтической) интервенции, что обеспечивает воспроизводимость программы в учреждениях практического здравоохранения при наличии в штате врача-психотерапевта или клинического психолога, владеющего навыками когнитивно-поведенческой терапии и диафрагмального дыхания. Оценка полученных данных в ходе проведения клинической апробации показывает эффективность предложенной клинико-психологической методики лечения инсомнии. В ходе последующей статистической обработки полученные результаты показали высокую значимость, что соответствует установленным цели и задачам исследования.

Литература/References

1. Васильева А.В., Караваева Т.А. Психосоциальные факторы профилактики и терапии невротических расстройств в мегаполисе: мишени интервенций в здоровом городе. Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. 2020;(2):95-104. Vasileva AV, Karavaeva TA. Psychosocial factors of the neurotic disorders treatment and prevention in metropolis. Obzrenie psikiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M. Bekhtereva. 2020;(2):95-104. (In Russ.). <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2020-2-95-104>
2. Караваева Т.А., Васильева А.В., Радионов Д.С. Злоупотребление алкоголем у пациентов с социальными фобиями: проблемы коморбидности, диагностики, этиопатогенеза и подходов к психотерапии. Вопросы наркологии. 2022;7-8(211):27-53. Karavaeva TA, Vasileva AV, Radionov DS. Alcohol abuse in patients with social phobias: the problems of comorbidity, diagnosis, etiology, pathogenesis, and approaches to psychotherapy. Voprosy narkologii. 2022;7-8(211):27-53 (In Russ.). https://doi.org/10.47877/0234-0623_2022_7-8_27
3. Караваева Т.А., Михайлов В.А., Васильева А.В., Полторак С.В., Поляков А.Ю., Моргачева Т.В., Сафонова Н.Ю. Сравнительное исследование эффективности личностно-ориентированной (реконструктивной) и когнитивно-поведенческой психотерапии при тревожных расстройствах невротического уровня с инсомнией. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018;118(4-2):60-66. Karavaeva TA, Mikhaylov VA, Vasileva AV, Poltorak SV, Polyakov AYU, Morgacheva TV, Safonova NY. A comparative study of the efficacy of personality-oriented (reconstructive) and cognitive-behavioral psychotherapy in neurotic anxiety disorders with insomnia. Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova. 2018;118(4-2):60-66. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20181184260>
4. Корабельникова Е.А. Возможности коррекции инсомнии без применения снотворных препаратов. Эффективная фармакотерапия. 2013;12:30-38. Korabel'nikova EA. Possibilities for correcting insomnia without the use of sleeping pills. Efficativnaya farmakoterapiya. 2013;12:30-38. (In Russ.).
5. Морозова Л.Г., Посохов С.И., Ковров Г.В. Особенности субъективной оценки при нарушении качества сна и бодрствования у больных

- с психофизиологической инсомнией. Неврологический журнал. 2011;16(5):30-34.
Morozova LG, Posokhov SI, Kovrov GV. Features of subjective assessment of disturbances in the quality of sleep and wakefulness in patients with psychophysiological insomnia. *Nevrologicheskii Zhurnal*. 2011;16(5):30-34. (In Russ.).
6. Полуэктов М.Г. Возможности лечения инсомнии у пациентов с сопутствующими заболеваниями. Эффективная фармакотерапия. 2018;35:18-23.
Poluektov MG. Treatment of Insomnia in Patients with Comorbid diseases. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2018;35:18-23. (In Russ.).
 7. Полуэктов М.Г. Расстройства сна в практике психиатра. Современная терапия психических расстройств. 2012. №4. С.11-17.
Poluektov MG. Sleep disorders in psychiatrists practice. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv*. 2012;4:11-17. (In Russ.).
 8. Полуэктов М.Г., Пчелина П.В. Хроническая инсомния: современная модель «трех П» и основанные на ней методы лечения. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015;115(12):141-147.
Poluektov MG, Pchelina PV. Chronic insomnia: treatment methods based on the current «3P» model of insomnia. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015;115(12):141-147. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2015115112141-147>
 9. Полуэктов М.Г., Центерадзе С.Л. Современные представления о синдроме инсомнии с учетом требований Международной классификации расстройств сна и подходы к ее лечению. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014;114(11):92-97.
Poluektov MG, Tsenteradze SL. A contemporary conception of insomnia syndrome and its treatments in view of International classification of sleep disorders. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;114(11):92-97. (In Russ.).
 10. Стрыгин К.Н., Полуэктов М.Г. ИНСОМНИЯ. Медицинский Совет. 2017;(1S):52-58.
Strygin KN, Poluektov MG. INSOMNIA. *Meditsinskiy sovet*. 2017;(1S):52-58. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-0-52-58>
 11. Центерадзе С.Л., Полуэктов М.Г. Влияние нарушений сна на здоровье и возможности их коррекции. Медицинский Совет. 2018;(18):30-33.
Tsenteradze SL, Poluektov MG. The effect of sleep disorders on health and the possibility of correction of sleep disorders. *Meditsinskiy sovet*. 2018;(18):30-33. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-18-30-33>
 12. Abad VC, Guilleminault C. Insomnia in Elderly Patients: Recommendations for Pharmacological Management. *Drugs Aging*. 2018;35(9):791-817. <https://doi.org/10.1007/s40266-018-0569-8>
 13. Alexandros N, Vgontzas, Edward O, Bixler, Hung-Mo Lin, Paolo Prolo, George Mastorakos, Antonio Vela-Bueno, Anthony Kales, George P. Chrousos, Chronic Insomnia Is Associated with Nyctohemeral Activation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis: Clinical Implications, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001;86(8):3787-3794. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.8.7778>
 14. Chakravorty S, Chaudhary NS, Brower KJ. Alcohol Dependence and Its Relationship With Insomnia and Other Sleep Disorders. *Alcohol Clin Exp Res*. 2016;40(11):2271-2282. <https://doi.org/10.1111/acer.13217>
 15. Ebben MR, Spielman AJ. Non-pharmacological treatments for insomnia. *J Behav Med*. 2009;32(3):244-254. <https://doi.org/10.1007/s10865-008-9198-8>
 16. Edinger JD, Arnedt JT, Bertisch SM, et al. Behavioral and psychological treatments for chronic insomnia disorder in adults: an American Academy of Sleep Medicine systematic review, meta-analysis, and GRADE assessment. *J Clin Sleep Med*. 2021;17(2):263-298. <https://doi.org/10.5664/jcsm.8988>
 17. Gammack JK. Light therapy for insomnia in older adults. *Clin Geriatr Med*. 2008;24(1):139-viii. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2007.08.013>
 18. Hertenstein E, Feige B, Gmeiner T, et al. Insomnia as a predictor of mental disorders: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2019;43:96-105. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2018.10.006>
 19. Javaheri S, Redline S. Insomnia and Risk of Cardiovascular Disease. *Chest*. 2017;152(2):435-444. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.01.026>
 20. Kim WH, Joa KL, Kim CB, et al. The Effect of Bright Light Therapy on Sleep and Quality of Life in Patients With Poststroke Insomnia. *Psychosom Med*. 2022;84(1):123-130. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000001014>
 21. McMullan RD, Berle D, Arnáez S, Starcevic V. The relationships between health anxiety, online health information seeking, and cyberchondria: Systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2019;245:270-278. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.11.037>
 22. Morin CM, Davidson JR, Beaulieu-Bonneau S. Cognitive Behavior Therapies for Insomnia I: Approaches and Efficacy In: Kryger M.H., Roth T., Dement W.C. (eds.) *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier. 2016;804-813.
 23. Neckelmann D, Mykletun A, Dahl AA. Chronic insomnia as a risk factor for developing anxiety and depression. *Sleep*. 2007;30(7):873-880. <https://doi.org/10.1093/sleep/30.7.873>
 24. Nutt D, Wilson S, Paterson L. Sleep disorders as core symptoms of depression. *Dialogues in clinical neuroscience*. 2008;10(3):329-336. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2008.10.3/dnut>
 25. Pasman JA, Smit DJA, Kingma L, Vink JM, Treur JL, Verweij KJH. Causal relationships between sub-

- stance use and insomnia. *Drug Alcohol Depend.* 2020;214:108151.
<https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2020.10815>
26. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, et al. *European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia.* *J Sleep Res.* 2017;26(6):675-700.
<https://doi.org/10.1111/jsr.12594>
27. Roth T. *Insomnia: Definition, Prevalence, Etiology, and Consequences.* *J Clin Sleep Med* 2007;3(5):7-10
28. Schenkel SK, Jungmann SM, Gropalis M, Wittthöft M. *Conceptualizations of Cyberchondria and Relations to the Anxiety Spectrum: Systematic Review and Meta-analysis.* *J Med Internet Res.* 2021;23(11):e27835.
<https://doi.org/10.2196/27835>
29. Todd J, Austin H, Clarke P, Notebaert L. *Chronic Pain, Insomnia and their Mutual Maintenance: A Call for Cognitive Bias Research.* *J Pain.* 2022;23(9):1530-1542.
<https://doi.org/10.1016/j.jpain.2022.03.241>
30. Trauer JM, Qian MY, Doyle JS, Rajaratnam SM, Cunnington D. *Cognitive Behavioral Therapy for Chronic Insomnia: A Systematic Review and Meta-analysis.* *Ann Intern Med.* 2015;163(3):191-204.
<https://doi.org/10.7326/M14-2841>
31. Van Maanen A, Meijer AM, van der Heijden KB, Oort FJ. *The effects of light therapy on sleep problems: A systematic review and meta-analysis.* *Sleep Med Rev.* 2016;29:52-62.
<https://doi.org/10.1016/j.smrv.2015.08.009>
32. Zhang Y, Jiang X, Liu J, Lang Y, Liu Y. *The association between insomnia and the risk of metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis.* *J Clin Neurosci.* 2021;89:430-436.
<https://doi.org/10.1016/j.jocn.2021.05.039>

Сведения об авторах

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 медико-биологических дисциплин и педагогики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; ведущий научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация. E-mail: tania_kar@mail.ru

Васильева Анна Владимировна — доктор 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

Колесова Юлия Павловна — кандидат медицинских наук, заведующая 9 психиатрическим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: yulia_leo@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: dumradik@gmail.com

Старунская Диана Андреевна — младший научный сотрудник отделения лечения пограничных психических расстройств и психотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: stardia@yandex.ru

Фомичева Мария Алексеевна — клинический психолог отделения лечения пограничных психических расстройств и психотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: — e-mail: mashafom91@mail.ru

Абдуллаева Сакинат Манолесовна — клинический психолог: клинический психолог ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: abdullaevasm1@gmail.com

Поступила 17.02.2023

Received 17.02.2023

Принята в печать 21.09.2023

Accepted 21.09.2023

Дата публикации 20.12.2023

Date of publication 20.12.2023

Адаптация опросника причин тяжелого употребления алкоголя (Reasons for Heavy Drinking Questionnaire)

Климанова С.Г.¹, Березина А.А.¹, Трусова А.В.^{1,2}, Рыбакова К.В.¹, Крупицкий Е.М.^{1,3}
Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии
им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия
²Санкт-Петербургский Государственный Университет, Россия
³Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. академика И.П. Павлова, Россия

Оригинальная статья

Резюме. Многочисленные исследования указывают на выраженную гетерогенность клинической картины синдрома алкогольной зависимости, что значительно снижает эффективность стандартизированного подхода к лечению заболевания и требует использования персонализированных интервенций, основанных на понимании лежащих в основе употребления алкоголя механизмов и процессов. Экспериментальное изучение использования фенотипов мотивации употребления для разработки персонализированных подходов лечения показывает многообещающие результаты и имеет практическую значимость дальнейшего исследования и оценки.

Целью данной работы является адаптация и исследование психометрических характеристик русскоязычной версии Опросника причин тяжелого употребления алкоголя. В исследовании приняли участие 163 пациента (108 мужчин (71%), средний возраст 43.00 года [38.00;43.00] (Mdn[Q1;Q3]), средняя продолжительность заболевания 10 лет [4.00;17.00] (Mdn[Q1;Q3]), проходящих стационарное лечение алкогольной зависимости. Для оценки клинико-психологических характеристик испытуемых были использованы следующие инструменты: клиническое интервью, Шкала употребления алкоголя как вознаграждения, облегчения состояния и привычки (RRHDS; Reward, Relief, Habit Drinking Scale), Пенсильванская шкала влечения к алкоголю (PACS; Penn Craving Scale), Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS; Hospital Anxiety and Depression Scale), Шкала ангедонии Снайта-Гамильтона (SHAPS; Snaith Hamilton Pleasure Scale), Шкала Карвера-Уайта (BIS/BAS; Carver and White's BIS/BAS Scale).

Результаты анализа полученных данных не подтвердили факторную структуру, предложенную авторами опросника. Однако, были выделены два фактора, описывающих мотивацию тяжелого употребления алкоголя — «Позитивное Подкрепление» и «Нормализация и Привычка». Также были установлены корреляционные связи между фенотипами мотивации употребления алкоголя и клинико-психологическими характеристиками — предыдущий опыт лечения и отказа от алкоголя, уровень эмоциональной дезадаптации, показателями активации и торможения поведения, а также аналогичными шкалами, направленными на оценку мотивации употребления алкоголя.

Ключевые слова: мотивация употребления, синдром алкогольной зависимости, опросник причин тяжелого употребления алкоголя.

Информация об авторах:

Климанова Светлана Георгиевна* — email: svetlanagkl@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6162-1511>
Березина Анна Андреевна — email: aneta.berezina@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5274-0137>
Трусова Анна Владимировна — email: anna.v.trusova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0921-4203>
Рыбакова Ксения Валерьевна — email: ksenia@med122.com; <https://orcid.org/0000-0003-1797-1121>
Крупицкий Евгений Михайлович — email: kruenator@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0529-4525>

Как цитировать: Климанова С.Г., Березина А.А., Трусова А.В., Рыбакова К.В., Крупицкий Е.М. Адаптация Опросника Причин Тяжелого Употребления Алкоголя (Reasons for Heavy Drinking Questionnaire). *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2023; 57:4:42-56. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2023-4-862>.

Конфликт интересов: Е.М. Крупицкий — заместитель главного редактора.

Russian Version of the Reasons for Heavy Drinking Questionnaire: the study of psychometric properties and validation

Svetlana G. Klimanova¹, Anna A. Berezina¹, Anna V. Trusova^{1,2}, Kseniya V. Rybakova¹, Evgeny M. Krupitsky^{1,3}

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

²St. Petersburg University, Russia

³I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Russia

Research article

Summary. The heterogeneity of the clinical presentation of alcohol use disorder significantly affects the effectiveness of a standardized approach to the treatment of the disease and requires the use of targeted interventions based on an understanding of the underlying mechanisms and processes. Experimental studies of using drinking motive phenotypes for developing personalized treatment approaches had promising results and have demonstrated the theoretical and practical relevance of their further investigation and assessment.

The purpose of this paper is to explore the psychometric properties of the Russian version of the Reasons for Heavy Drinking Questionnaire. For this study 163 patients (108 men (71%), mean age 43.00 years [38.00;43.00] (Mdn [Q1; Q3]), mean disease duration 10 years [4.00;17.00] (Mdn[Q1; Q3]) undergoing inpatient treatment for alcohol use disorder were recruited. The following instruments were used: clinical interview, Reward, Relief, Habit Drinking Scale, Penn Alcohol Craving Scale, Hospital Anxiety and Depression Scale, Snaith-Hamilton Pleasure Scale, and Carver and White's BIS/BAS scale.

The results did not confirm the factor structure proposed by the authors of the questionnaire. However, two factors — «Positive Reinforcement» and «Normalization and Habit» — were identified. Multiple significant correlations were also identified between drinking motivation phenotypes and clinical and psychological characteristics (previous treatment experience and periods of alcohol remission, emotional impairment, behavioral activation and inhibition in response to reward and punishment, and another scale for assessment of reward, relief, and habit drinking motives).

Key words: drinking motives, alcohol use disorder, reasons for heavy drinking questionnaire

Information about authors:

Svetlana G. Klimanova* — email: svetlanagk@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6162-1511>

Anna A. Berezina — email: aneta.berezina@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5274-0137>

Anna V. Trusova — email: anna.v.trusova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0921-4203>

Kseniya V. Rybakova — email: ksenia@med122.com; <https://orcid.org/0000-0003-1797-1121>

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

To cite this article: Klimanova SG, Berezina AA, Trusova AV, Rybakova KV, Krupitsky EM. Russian Version of the Reasons for Heavy Drinking Questionnaire: the study of psychometric properties and validation. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2023; 57:4:42-56. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2023-4-862>. (In Russ.)

Conflict of interest: Evgeny M. Krupitsky is a deputy chief editor.

Синдром алкогольной зависимости (САЗ) является хроническим рецидивирующим заболеванием, основными симптомами которого являются трудности или полная потеря контроля над процессом употребления алкоголя, наличие выраженного влечения к употреблению, продолжение употребления несмотря на негативные последствия в профессиональной, личностной и межличностной сферах, наличие синдрома отмены алкоголя [6,11]. При этом клиническая картина САЗ крайне гетерогенна, что обусловлено биологическими, генетическими, психологическими, и социально-средовыми факторами, способствующими ее формированию и прогрессированию. Неоднородность проявлений САЗ значительно снижает эффективность стандартизированного подхода к лечению заболевания и требует использования персонализированных интервенций,

основанных на понимании механизмов и процессов, лежащих в основе САЗ [27,29].

Мотивационные теории зависимости постулируют, что мотивация является ключевым звеном в этиологии и патогенезе аддиктивных расстройств. Желание употребить алкоголь или другие психоактивные вещества возникает с целью удовлетворения определенной потребности или ряда потребностей; при этом разные виды мотивации употребления алкоголя обуславливаются определенными характерологическими чертами и состояниями на момент возникновения желания, индуцируются различными обстоятельствами, и имеют, в зависимости от доминирующей мотивации, различные поведенческие и психологические последствия [16]. Другими словами, мотивация является медиатором между характерологическими факторами риска, состоянием на момент

употребления, ситуационными факторами, альтернативными мотивационными влияниями, жизненным опытом, ожиданиями от употребления и самим выбором употребить алкоголь, не считаясь с последствиями от употребления [12, 38].

Группа психологических теорий мотивации (Мотивационная теория зависимости [17, 18], Теория PRIME [39, 40]) постулирует, что осознанное («рефлексивная» мотивация) или неосознанное («автоматическая мотивация») решение употребить алкоголь принимается на основе ожидаемых эмоциональных изменений от приема в соотношении с последствиями отказа от употребления алкоголя. Ожидание эмоциональных изменений вследствие употребления алкоголя формируется на основе прошлого опыта, биохимической реакции организма на алкоголь, личностных характеристик, социально-средовых факторов, способствующие или противодействующие его употреблению [16, 17, 18]. При этом сама мотивационная система имеет сложную многоуровневую структуру [39] — на мотивационные процессы оказывают влияние произвольные процессы планирования, оценки этих планов в соответствии с предыдущим опытом или имеющимися убеждениями, а также под воздействием внешних средовых влияний (восприятия стимулов из окружающей среды и формирующихся на их основе когнитивно-эмоциональных и побудительных состояний). Мотивация может принимать форму желания (“wants”; предвосхищение приятных ощущений, удовольствия), либо потребности (“needs”; предвосхищение снижения или облегчения негативных состояний). Мотивационные процессы, в свою очередь, формируют импульсивное либо сдерживающее влияние (impulses) на поведенческие реакции (responses) [40].

На основе мотивационной теории зависимости Cox & Klinger, были выделены четыре основные виды мотивации к употреблению алкоголя [16, 17]: 1) ориентированные на себя, приближающие (self-focused approach motives) — употребление алкоголя с целью улучшения эмоционального или физического состояния; 2) ориентированные на себя, избегающие (self-focused avoidance motives) — употребление алкоголя с целью снижения негативного эмоционального или физического состояния, т.н. копинг-мотивы; 3) ориентированные на других (инструментальные), приближающие (social approach motives) — употребление алкоголя с целью улучшения социального взаимодействия, аффилиации с другими; 4) ориентированные на других (инструментальные), избегающие (social avoidance motives) — употребление алкоголя с целью получения социального одобрения, конформизма, избегания осуждения или критики. Данная классификация мотивов употребления широко используется в эмпирических исследованиях аддиктивного поведения.

В отечественной клинико-психологической практике, наиболее часто используемая модель мотивации потребления алкоголя была разработана Завьяловым В.Ю. [2]. С помощью клиниче-

ского интервью и наблюдения, семантического анализа ответов испытуемых и диагностики эмоционально-личностной сферы в группе пациентов мужского пола, проходящих лечение от САЗ, были предложены девять основных мотивов употребления алкоголя, которые бы отражали личностный смысл опьянения: следование традициям, подчинение группе, ритуализация выпивки, удовольствие, успокоение, возбуждение, самолечение похмелья, «жажда выпивки», протест. Созданный на основе данной модели Опросник Мотивации Потребления Алкоголя [2] широко используется в клинической практике; однако, данные о валидации данного опросника и его психометрических параметрах ограничены [8].

Группа нейробиологических теорий аддикции (Теория оппонентных процессов [25, 34], Аллостатическая модель мотивационных систем центральной нервной системы [25], Теория сенсбилизации стимулов [30], Модель трех траекторий влечения [35]) рассматривает мотивацию как результат изменений нейрхимических процессов в базальных структурах переднего мозга, а также нейроадаптации (снижении вознаграждающего эффекта используемого психоактивного вещества) и аллостаза (дисрегуляции) систем вознаграждения/антивознаграждения). Нейробиологическая теория аддикций предполагает, что аддиктивный цикл имеет три основных стадии: 1) предвосхищение употребления/ожидание позитивного эффекта ПАВ; 2) интоксикация и продолжающееся употребление; 3) нарастание симптомов отмены, негативного аффекта, и других психосоциальных последствий употребления. В соответствии с данной теорией, употребление алкоголя на начальных стадиях приносит удовольствие, таким образом являясь позитивным подкреплением, что обусловлено действием дофаминергических и опиоидергических систем в вентральной области полосатого тела. Однако, у части людей продолжающееся употребление алкоголя начинает играть роль негативного подкрепления с целью снижения негативных психофизиологических переживаний и ощущений, что обусловлено нейроадаптационным изменением в системе стресса в миндалевидном теле (активация кортикотропин-релизинг-фактора и норэпинефрина), а также снижение реактивности дофаминергических и опиоидергических систем [21, 37]. Продолжающееся употребление алкоголя также приводит к изменениям в мезокортиколимбических структурах, которые участвуют в стимулирующих мотивационных процессах при выработке условных рефлексов, и в префронтальной коре, являющейся субстратом произвольных действий и исполнительных функций [21, 30]. В результате, развивается «гиперчувствительность» к мотивационным и стимулирующим эффектам алкоголя и ассоциированным с ним стимулам, что становится основой патологической мотивации к алкоголю [30]. Повышенная реактивность на алкоголь и ассоциированные с ним стимулы вкуче со сниженными исполнительными функциями, включая способность к торможению ответа,

становятся основой компульсивной формы употребления алкоголя, или употребления как привычки [21].

На основании нейробиологической теории аддикции [26] и нейробиологической теории крейвинга [35], а также ряда исследований [21, 28, 31, 32, 37, 41] было предложено выделить три фенотипически отличных паттерна мотивации употребления алкоголя — употребление как вознаграждение (Reward), употребление как облегчение или снижение дискомфорта (Relief), употребление как привычка (Habit).

Экспериментальные исследования выбора фармакологических интервенций в зависимости от фенотипа употребления имели многообещающие результаты и показали практическую значимость их дальнейшего изучения, оценки и использования для разработки персонализированных интервенций. Например, использование налтрексона в качестве противорецидивной терапии показало наибольшую эффективность в группе участников с доминирующей мотивацией Вознаграждения (Высокий показатель Вознаграждения/Низкий показатель Облегчения и Высокий показатель Вознаграждения/ Высокий показатель Облегчения) [28, 31, 41], в то время как использование акомпросата — в группе участников с доминирующей мотивацией Облегчения (Высокий показатель Облегчения/Средне-выраженный показатель Вознаграждения) [32].

Также исследования выявили взаимосвязь фенотипа употребления алкоголя и клинко-психологических показателей. Например, доминирующий мотив употребления «Облегчение» значимо положительно коррелировал с тяжестью зависимости [13], мотивом употребления в качестве совладанием с негативными переживаниями и уровнем тонического крейвинга [21], показателями симптомов депрессии [3]. Фенотип употребления «Вознаграждение» отражал повышенную чувствительности к награде по сравнению с другими фенотипами [3]. Фенотип употребления как Привычки наименее изучен [9]. Результаты нейровизуализационных исследований [36] предположили, что компульсивный паттерн характеризуется активацией дорсальных областей полосатого тела в ответ на алкоголь-ассоциированные стимулы в отличие от других форм употребления (т.е. у участников с более легкой формой употребления активировались вентральная часть полосатого тела и участки префронтальной коры). Однако результаты других исследований не обнаружили значимых различий между фенотипом Облегчения и фенотипом Привычки. [9, 21]. Также стоит отметить, что фенотипический профиль употребления не является бинарным или ортогональным показателем [37], и несколько фенотипических паттернов могут иметь одинаковую выраженность. В частности, результаты исследования фенотипов употребления указывают на то, что участники, затрудняющиеся выделить доминирующую мотивацию употребления, могут быть наиболее дезадаптированной группой [3].

В связи с практической значимостью фенотипирования употребления алкоголя, актуальным становится вопрос точной оценки и диагностики фенотипов. Использование нейровизуализационных или генетических методов не представляется легко осуществимым в клинической практике. В то же время данные исследования не показали высокую диагностическую точность и специфичность в определении фенотипов [28]. Для определения фенотипа с помощью методик самоотчета использовались [37] модификации диагностических инструментов, разработанных ранее, например, Опросник Мотивов употребления, Перечень ситуаций употребления, Шкала Самоэффективности Алкогольной Абстиненции, а также специально созданные Шкала употребления алкоголя как вознаграждения, облегчения, и как привычки [21] и Опросник причин тяжелого употребления алкоголя [9].

Опросник причин тяжелого употребления алкоголя [9] был разработан для определения фенотипа употребления алкоголя. Апробация опросника проводилась в клинической группе пациентов с САЗ, участвующих в клинических испытаниях противорецидивных препаратов. Опросник состоит из 7 утверждений, на которые респондент отвечает с использованием 100-балльной шкале Ликерта (от «Абсолютно Не Согласен» до «Абсолютно Согласен»). В оригинальном исследовании психометрических характеристик данного опросника [9], были выделены две шкалы — «Подкрепление» (Reinforcement), в которую вошли первые 3 утверждения и шкала «Нормализации» (Normalizing), в которую вошли утверждения 4-6. Шкала «Подкрепление» отражает мотивацию употребления как позитивного (гедонистическая мотивация), так и негативного (снижение негативных переживаний) подкрепления. В шкалу «Нормализация» вошли утверждения об употреблении алкоголя, как способа восстановить эмоциональное и физическое состояние, избежать негативных последствий употребления.

Утверждение номер 7, оценивающее выраженность мотивации потребления алкоголя, как привычки, не вошло в конечную версию опросника, т.к. имело слабую факторную нагрузку и было ортогонально по отношению к другим шкалам. Показатели шкалы Нормализации имели более выраженную корреляционную связь с характеристиками влечения, тяжестью зависимости, количеством употребляемых напитков в день, и количеством эпизодов лечения и детоксификаций по сравнению со шкалой Подкрепления [9]. В отличие от Шкалы употребления алкоголя как вознаграждения, облегчения и как привычки [21], данный опросник представляется более дифференцированным, так как предлагает ответить на вопросы, касающиеся употребления, а не просто выбрать доминирующую мотивацию.

Целью данного исследования является валидизация и адаптация Опросника причин тяжелого употребления алкоголя на русскоязычной выборке пациентов, проходящих лечение алкогольной

зависимости, и изучение связи показателей мотивации употребления алкоголя с другими клинико-психологическими показателями эмоциональной сферы и употребления алкоголя.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 163 пациента, проходящих лечение синдрома алкогольной зависимости на отделении терапии стационарных больных с аддиктивными расстройствами в ФГБУ НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева (108 мужчин (71%)), средний возраст 43.00 года [38.00;43.00] (Mdn[Q1;Q3]), средняя продолжительность заболевания — 10 лет [4.00;17.00] (Mdn[Q1;Q3]). Однако данные 26 участников (16%) были исключены из дальнейшего анализа в результате отсутствия большей части (более 60%) ответов на предложенные задания. Более подробная демографическая информация приведена в Табл.1.

Участники были включены в исследование после купирования симптомов синдрома отмены ал-

коголя. В исследование не включались пациенты с зависимостью от других психоактивных веществ, кроме никотина, а также выраженными когнитивными нарушениями, коморбидными психиатрическими диагнозами и/или соматическими заболеваниями, которые бы затрудняли выполнение предложенных заданий. Всем участникам было предложено пройти клиническое интервью и заполнить ряд опросников.

В исследовании были использованы следующие методы:

Клиническое интервью — разработанный авторами исследования ряд вопросов, направленных на сбор социально-демографических и биографических данных, а также информации о симптомах злоупотребления алкоголем, коморбидных психических и соматических расстройств.

Опросник причин тяжелого употребления алкоголя (Reason for Heavy Drinking Questionnaire) [9] опросник, состоящий из 7 утверждений о причинах употребления алкоголя. На русский язык

Таблица 1. Социодемографические и клинические характеристики участников исследования
Table 1. Sociodemographic and clinical characteristics of the study participants

Социодемографические и клинические характеристики	Показатели
Пол (n(%): Мужчины Женщины	95 (69%) 31 (31%)
Возраст, лет (M±SD)	43.90±9.82
Возраст формирования СОА, лет (Mdn [Q1;Q3])	30[26;38]
Длительность заболевания, лет (Mdn [Q1;Q3])	10[4;16.75]
Количество дней после последнего употребления, дней (Mdn [Q1;Q3])	14[10;17.50]
Возраст первого употребления алкоголя, лет (Mdn [Q1;Q3])	16[14;17]
Возраст первого обращения за помощью, лет (Mdn [Q1;Q3])	39[33;45]
Количество ремиссий (Mdn [Q1;Q3])	1 [0;3]
Средняя продолжительность ремиссий, мес. (Mdn [Q1;Q3])	2.45[0;6]
Средняя толерантность на момент обследования, мл этанола (Mdn [Q1;Q3])	200[160;330]
Предпочитаемая форма употребления (n(%): Постоянная Периодическая Неопределенная	94(69%) 34(25%) 6(4%)
Предпочитаемые алкогольные напитки (n(%): Крепкий алкоголь Вино Пиво Слабоалкогольные газированные напитки	94 (69%) 17(12%) 24(18%) 0
Изменение средней толерантности (n(%): Снижается Растет Плато	13(9%) 43(31%) 78(57%)
Курение (n(%): Да, в настоящее время Нет	98(72%) 31(23%)
Употребление ПАВ в прошлом (n(%): Да, в прошлом Нет	39(28%) 91(66%)

утверждения были переведены методом прямого и обратного перевода. В каждом задании респондентам предлагается графически отметить значение на 100-бальной шкале Ликерта (от «Абсолютно Не Согласен» до «Абсолютно Согласен») в соответствии со своим паттерном употребления. Обработка ответов производилась путем подсчета относительной длины промежутка от 0 до обозначенной респондентом черты. В оригинальном исследовании психометрических характеристик данного опросника [9], были выделены две шкалы — «Подкрепление» (Reinforcement), в которую вошли первые 3 утверждения и шкала «Нормализации» (Normalizing), в которую вошли утверждения 4-6. Утверждение номер 7, оценивающее выраженность мотивации потребления алкоголя, как привычки, не вошло в конечную версию опросника, т.к. имело слабую факторную нагрузку.

Шкала употребления алкоголя как вознаграждения, облегчения состояния и привычки (UCLA Reward, Relief, Habit Drinking Scale) [21] — шкала, состоящая из 4 вопросов и направленная на выявление предпочитаемого мотива употребления алкоголя. В первой части респондент выбирает доминирующий мотив употребления алкоголя; в оставшихся вопросах респондент отмечает частоту употребления алкоголя в соответствии с тремя основными мотивами по семибальной шкале Ликерта (от «Никогда» до «Всегда»). При обработке ответов учитывается как предпочитаемый мотив употребления, так и выраженность данного мотива в поведении.

Пенсильванская шкала влечения к алкоголю [19] — шкала самоотчета, состоящая из 5 вопросов и направленная на оценку уровня влечения к алкоголю (т.е. наличия мыслей, желаний употребить и сложности воздержания). Предварительные данные о валидности русскоязычной версии данного опросника были получены в исследовании Е.М. Крупицкого с соавт. [5], где шкала показала высокую степень согласованности с клинической оценкой влечения, а также с Клинической шкалой оценки патологического влечения к алкоголю Б.Б. Альтшулера.

Госпитальная шкала тревоги и депрессии [1, 7, 42] — самоотчетная скрининговая шкала, включающая 7 вопросов предназначенных для оценки уровня тревоги и 7 вопросов — для оценки уровня депрессии. Ответ на каждый вопрос оценивается по 4-бальной шкале от «Никогда» до «Всегда». От 8 до 10 набранных баллов свидетельствуют о наличии субклинических признаков тревоги/депрессии; 11 и более баллов свидетельствуют о клинически значимом уровне эмоциональных сложностей.

Шкала ангедонии Снайта-Гамильтона [10, 33] — самооценочная шкала, направленная на оценку уровня ангедонии. Состоит из 14 вопросов, каждый из которых оценивается по 4-бальной шкале Ликерта от «Совсем не согласен» до «Полностью согласен». Повышенные баллы соответствуют более высокому уровню ангедонии.

Шкала Карвера-Уайта [4, 14, 24] — самооценочный опросник, направленный на оценку вы-

раженности двух мотивационных систем — поведенческого сдерживания (behavioral inhibition) и поведенческой активации (behavioral activation). Опросник включает 24 утверждения, каждое из которых оценивается по 4-бальной шкале Ликерта от «Для меня совершенно неверно» до «Для меня совершенно верно». Результаты представляются в форме суммы баллов по каждой из четырех субшкал — система торможения поведения (СТП) и система активации поведения (САП): САП-Драйв, САП-Поиск развлечений, САП-чувствительность к награде. Апробация русскоязычной версии опросника проводилась в работах Г.Г. Князева и соавт. [4, 24], которые подтвердили его факторную структуру и валидность.

Для статистической и математической обработки данных и расчетов использовалась программа JASP 0.15. Для описания параметрических данных с нормальным распределением использовались показатели среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$), для непараметрических данных и параметрических данных с распределением, отклоняющимся от нормального, — медиана и первый и третий квартили ($Mdn [Q1; Q3]$). Нормальность распределения определялась с помощью теста Шапиро-Уилка (показатели $p < 0.05$ свидетельствовали об отклонении распределения от нормального). Пропущенные данные нивелировались попарно (case-by-case).

Конфирматорный факторный анализ использовался для подтверждения 2-факторной структуры Опросника причин тяжелого употребления алкоголя. Для оценки соответствия модели (goodness-of-fit test) использовались следующие показатели: сравнительный критерий соответствия (CFI; Comparative Fit Index), индекс Такера-Льюиса (TLI; Tucker—Lewis index); корень среднеквадратической ошибки аппроксимации (RMSEA; Root mean-square error of approximation) с границами границы доверительного интервала (Confidence Interval), стандартизованный корень среднего квадратного остатка (SRMR, Standardized Root mean square residual), и χ^2 — хи-квадрат, df — степень свободы. Согласно рекомендациям [22, 23], приемлемыми показателями соответствия являются: $CFI > 0.9$, $TLI > 0.9$, $SRMR < 0.1$, $RMSEA < 0.1$, и показателями $\chi^2/df < 5$.

В соответствие с процедурами оригинального исследования [9], анализ результатов с использованием метода главных компонент был проведен на данных обследования подгруппы участников ($n=71$ (52%)), выбранной случайным образом. Для определения структуры опросника и ее оценки использовались следующие показатели: собственное значение больше одного ($eigenvalue > 1$), диаграмма структуры (scree plot), нагрузка компонентов (component loadings), индексы согласования модели, количество вопросов в полученных факторах, а также возможность интерпретации полученных данных. При проведении анализа главных компонент использовался метод ротации *promax oblique*. Далее, повторный конфирматорный факторный анализ ($n=66$ (48%)) использовался для

подтверждения полученной структуры с использованием индексов, описанных выше. Две подгруппы участников значимо не отличались по основным используемым показателям.

Для определения внутренней согласованности, использовался коэффициент альфа-Кронбаха и средняя скоррелированность пунктов (average inter-item correlation). Приемлемым считался показатель альфа-Кронбаха > 0.7 и средняя скоррелированность пунктов между значениями 0.15 и 0.5.

Для определения взаимосвязи между показателями уровня выраженности мотивации употребления алкоголя и другими клинико-психологическими показателями использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Уровень статистической значимости определялся как $p < 0.05$.

Результаты

Средние значения по каждому из утверждений опросника и стандартные отклонения, а также показатели медианы, первого и третьего квартиля указаны в Табл.2. Стоит отметить, что распределение значений по каждому из утверждений отклонялось от нормального (по каждому из утверждений показатели теста Шапиро-Уилкс были $p < 0.01$). Наименее выраженная корреляция была обнаружена между утверждением 3 и остальными утверждениями опросника. Между утверждением 3 и утверждениями 2 ($\rho = 0.16$, $p = 0.06$) и 5 ($\rho = 0.16$, $p = 0.06$) статистически значимая корреляционная связь обнаружена не была. Корреляционная связь между утверждением 3 и утверждениями 4 ($\rho = 0.19$, $p = 0.03$), 7 ($\rho = 0.20$, $p = 0.02$) была слабой.

Проверка соответствия полученных эмпирических данных предложенной двухфакторной модели Опросника причин тяжелого употребления

алкоголя производилась с помощью конфирматорного факторного анализа. Были получены следующие показатели: $\rho^2 = 32.756$, $p < 0.001$, CFI=0.906, TLI=0.824, RMSEA=0.148, $p = 0.001$, SRMR=0.088. Таким образом, предложенная авторами опросника двухфакторная модель не подтвердилась.

На следующем этапе анализа, для определения структуры опросника на выбранной случайным образом подгруппе участников ($n = 71$ (52%)), был применён метод главных компонент. В Табл.3 представлены факторные нагрузки, собственные значения и показатели дисперсии для полученной двухфакторной структуры Опросника причин тяжелого употребления алкоголя.

Факторная нагрузка каждого из утверждений превышала показатель 0.4. Перекрестная факторная нагрузка не наблюдалась ни для одного из утверждений. Полученные два фактора в общей сложности объясняли 63.4% дисперсии. По сравнению с оригинальной структурой опросника, в Фактор 1 вошли первые два утверждения, в Фактор 2 — утверждения 3-7.

Далее был проведен конфирматорный факторный анализ полученной структуры опросника во второй подгруппе ($n = 66$ (48%)) (участники первой подгруппы не входили в состав второй подгруппы). В результате были получены следующие показатели: $\rho^2 = 12.96$, $df = 13$, $p = 0.45$, CFI=1.000, TLI=1.000, RMSEA=0.000, $p = 0.000$, SRMR=0.051. Таким образом, была подтверждена двухфакторная модель опросника. В Фактор 1 (Фактор «Позитивное Подкрепление») вошли первые два утверждения, в Фактор 2 («Нормализация и Привычка») — утверждения с 3 по 7, включительно. Полученная модель с показателями стандартных коэффициентов представлена на Рис.1.

Таблица 2. Описательные статистики по утверждениям Опросника причин тяжелого употребления алкоголя и значения корреляции между утверждениями
Table 2. Descriptive statistics and correlations among the Reasons for Heavy Drinking Questionnaire items

	M±SD Mdn [Q1;Q3]	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.
1. Я пью, потому что это доставляет мне удовольствие	61.23±34.33 68.00[32.00;99.19]	1.000						
2. Я пью, потому что мне нравится быть в состоянии алкогольного опьянения	46.45±38.31 40.80[7.20;81.75]	0.68***	1.00					
3. Я пью, потому что успокаиваюсь, когда я в стрессе/нервничаю	71.70±31.72 80.71[5.40;100]	0.27**	0.16	1.00				
4. Я пью, потому что чувствую себя ненормально, когда не пью	27.92±33.27 11.20[0.00;52.00]	0.38***	0.45***	0.19*	1.00			
5. Я пью, потому что лучше концентрируюсь, когда выпью	28.27±34.29 12.80[0.00;52.38]	0.28***	0.27**	0.16	0.70***	1.00		
6. Я пью, потому что когда останавливаюсь, то чувствую себя плохо (нервничаю, раздражаюсь и плохо сплю)	49.83±40.87 50.40[5.00;97.81]	0.33***	0.25**	0.39***	0.41***	0.32***	1.00	
7. Пью исключительно по привычке	41.15±38.72 37.30[0.00;80.28]	0.26**	0.38***	0.20*	0.63***	0.43***	0.44***	1.00

*** $p < 0.001$, ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$

Таблица 3. Результаты анализа главных компонент Table 3. Results of principal component analysis: Factor loadings, Eigenvalues, and explained variance for the Reasons for Heavy Drinking Questionnaire two-factor model		
Утверждения	Фактор 1	Фактор 2
1. Я пью, потому что это доставляет мне удовольствие		0.889
2. Я пью, потому что мне нравится быть в состоянии алкогольного опьянения		0.920
3. Я пью, потому что успокаиваюсь, когда я в стрессе/нервничаю	0.654	
4. Я пью, потому что чувствую себя ненормально, когда не пью	0.803	
5. Я пью, потому что лучше концентрируюсь, когда выпью	0.745	
6. Я пью, потому что когда останавливаюсь, то чувствую себя плохо (нервничаю, раздражаюсь и плохо сплю)	0.715	
7. Пью исключительно по привычке	0.757	
Собственные значения	3.09	1.35
Процент дисперсии	39.1	24.4
Кумулятивный процент дисперсии	39.1	63.4

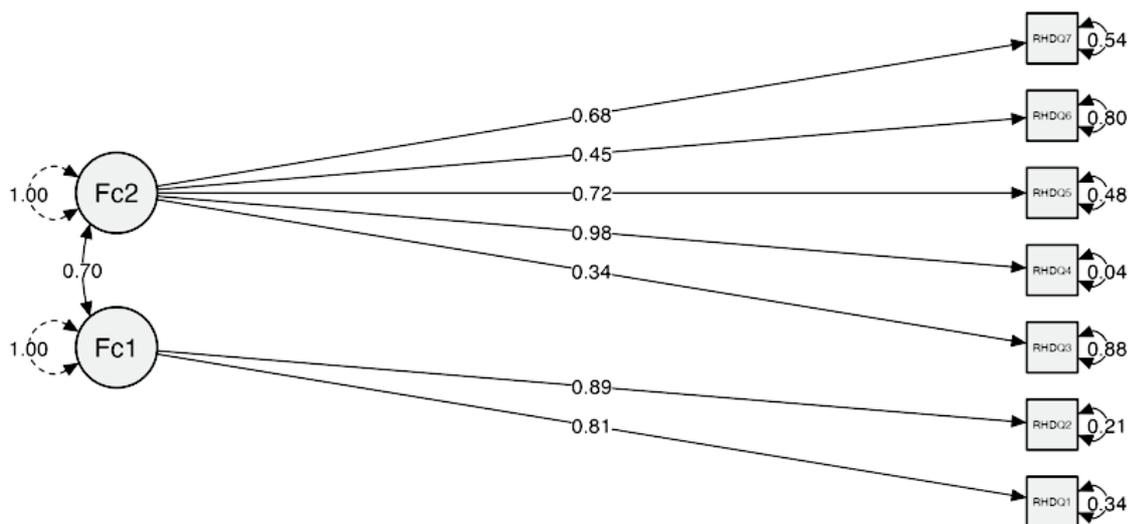


Рисунок 1. Финальная модель факторной структуры опросника
Fig. 1. Final factor structure model for the Reasons for Heavy Drinking Questionnaire

После этого были вычислены показатели для каждой из полученных шкал, путем усреднения полученных показателей. Средние показатели Фактора 1 «Позитивное Подкрепление» (утверждения 1,2) составили 53.84 ± 33.21 ($M \pm SD$), 51.99 [$28.00; 81.07$] ($Md[Q1; Q3]$). Распределение показателей отклонялось от нормального (Показатель Шапиро-Уилкс теста $p < 0.001$). Средние показатели Фактора 2 «Нормализация и Привычка» (утверждения 3-7) составили 43.77 ± 26.13 ($M \pm SD$), 40.00 [$20.63; 62.56$] ($Md[Q1; Q3]$). Распределение показателей отклонялось от нормального (Показатель Шапиро-Уилкс теста $p = 0.001$).

Показатели внутренней согласованности теста составляли: для Фактора 1 «Позитивное Подкрепление» Кронбах-Альфа 0.822, средняя коррелированность пунктов 0.702; для Фактора 2 «Нормализация и Привычка» Кронбах-Альфа 0.777, средняя коррелированность пунктов 0.414.

Также был проведен анализ связей между средними показателями полученных шкал опросника и клинико-психологическими показателями. Результаты проведенного корреляционного анализа представлены в Табл.4.

Таким образом, Фактор 2 «Нормализация и Привычка» значимо коррелировал с количеством

Таблица 4. Взаимосвязь факторов Опросника причин тяжелого употребления алкоголя и клинико- психологических показателей
Table 4. Correlations between the factors of the Reasons for Heavy Drinking Questionnaire and clinical and psychological measures

Показатели		Фактор 1 «Позитивное Подкрепление»	Фактор 2 «Норма- лизация И Привычка»
Показатели клинического интервью:			
Длительность заболевания	Spearman's ρ	0.073	0.134
	p-value	0.405	0.123
Количество дней после последнего употребления	Spearman's ρ	0.056	-0.025
	p-value	0.517	0.77
Количество госпитализаций на момент исследования	Spearman's ρ	0.076	0.20*
	p-value	0.383	0.02
Количество ремиссий	Spearman's ρ	-0.07	-0.194*
	p-value	0.433	0.027
Средняя длительность ремиссий (мес.)	Spearman's ρ	0.013	-0.025
	p-value	0.883	0.782
Толерантность на этапе систематического злоупотребления (в мл этанола в сутки)	Spearman's ρ	0.131	-0.055
	p-value	0.13	0.531
Оценка уровня влечения к алкоголю на момент обследования по шкале от 1 до 10	Spearman's ρ	0.269**	0.081
	p-value	0.002	0.367
Степень удовлетворенность состоянием собственного здоровья на шкале от 1 до 10	Spearman's ρ	0.244**	-0.034
	p-value	0.005	0.7
Показатели опросников самоотчета			
Пенсильванская шкала влечения к алкоголю	Spearman's ρ	0.237**	0.329***
	p-value	0.006	< .001
Госпитальная шкала тревоги и депрессии			
Уровень тревоги	Spearman's ρ	0.037	0.356***
	p-value	0.671	< .001
Уровень депрессии	Spearman's ρ	0.068	0.404***
	p-value	0.433	< .001
Шкала Карвера-Уайта:			
САП-Драйв или упорство в достижении награды	Spearman's ρ	0.117	0.358***
	p-value	0.179	< .001
САП-Поиск развлечений	Spearman's ρ	-0.046	-0.175 *
	p-value	0.596	0.043
САП-Чувствительность к награде	Spearman's ρ	-0.006	0.059
	p-value	0.949	0.505
Системы торможения поведения	Spearman's ρ	0.026	-0.174*
	p-value	0.767	0.046

Шкала ангедонии Снайта-Гамильтона	Spearman's ρ	-0.042	-0.327***
	p-value	0.626	< .001
Шкала частоты употребления как награды (UCLA RRHDS)	Spearman's ρ	0.497***	0.300***
	p-value	< .001	< .001
Шкала частоты употребления как облегчения (UCLA RRHDS)	Spearman's ρ	0.123	0.395***
	p-value	0.154	< .001
Шкала частоты употребления как привычки (UCLA RRHDS)	Spearman's ρ	0.226**	0.439***
	p-value	0.009	< .001

*** $p < 0.001$, ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$

госпитализаций ($\rho = 0.20$, $p = 0.02$) и количеством ремиссий ($\rho = -0.194$, $p = 0.027$) на момент обследования. Фактор 1 «Позитивное Подкрепление» статистически значимо коррелировал с оценкой состояния собственного здоровья ($\rho = 0.244$, $p = 0.005$). Оба фактора значимо положительно коррелировали с показателями крейвинга по оценке Пенсильванской шкалы влечения к алкоголю (Фактор 1: $\rho = 0.237$, $p = 0.006$; Фактор 2: $\rho = 0.329$, $p < 0.001$), но только Фактор 1 был значимо связан с собственной оценкой уровня влечения на момент обследования ($\rho = 0.269$, $p = 0.002$). Была обнаружена значимая положительная корреляция Фактора 2 с уровнем тревоги ($\rho = 0.356$, $p < 0.001$) и депрессии ($\rho = 0.404$, $p < 0.001$), но значимо негативная — с показателем ангедонии ($\rho = -0.327$, $p < 0.001$). Также были выявлены негативная связь Фактора 2 и показателей избегания негативных последствий/системой торможения поведения ($\rho = -0.174$, $p < 0.046$), стремления к поиску новых ощущений ($\rho = -0.175$, $p = 0.043$), а также положительная связь с показателем драйва или упорства в достижении награды ($\rho = -0.358$, $p < 0.001$). Оба фактора были значимо положительно связаны с показателями частоты употребления как награды (Фактор 1: $\rho = 0.497$, $p < 0.001$; Фактор 2: $\rho = 0.3$, $p < 0.001$) и употребления как привычки (Фактор 1: $\rho = 0.226$, $p = 0.009$; Фактор 2: $\rho = 0.439$, $p < 0.001$). Но только Фактор 2 значимо позитивно коррелировал с частотой употребления как облегчения ($\rho = 0.395$, $p < 0.001$).

Обсуждение

Целью данного исследования являлись валидизация и адаптация русскоязычной версии Опросника причин тяжелого употребления алкоголя — диагностического инструмента, направленного на выявление доминирующей мотивации тяжелого употребления алкоголя. С помощью метода главных компонент и конфирматорного факторного анализа была выявлена структура опросника, отличная от оригинальной. В первую шкалу, которая была обозначена как шкала «Позитивного Подкрепления», вошли первые два утверждения, отражающие исключительно гедонистические эффекты приема алкоголя. Во вторую шкалу «Нормализации и Привычки» вошли утверждения 3-7

об употреблении алкоголя как способе снижения негативных эмоциональных и физических состояний, а также как привычки.

Стоит отметить, что Фактор 1 содержал два утверждения, которые имели высокий уровень скоррелированности, т.е. дублировали описание одного и того же явления. Также феномен мотивации употребления как привычки описывался одним пунктом, что могло повлиять на то, что он не был выделен в отдельный фактор.

В оригинальной версии опросника Фактор 1 включал утверждения, отражающие смешанный эффект приема алкоголя — позитивное и негативное подкрепление. Фактор 2 также включал утверждения о приеме алкоголя как способе снизить эмоциональный и физический дискомфорт. Таким образом, можно утверждать, что полученная в данном исследовании структура опросника в большей степени соответствует теоретическим конструктам фенотипа употребления алкоголя — употребления как награды и как облегчения.

Также, в данном исследовании, в Фактор 2 было включено утверждение об употреблении алкоголя как привычки наряду с утверждениями о приеме алкоголя в качестве облегчения эмоционального и физического дискомфорта. Фенотип мотивации употребления как привычки является наименее изученным. Результаты нейрофизиологических исследований [36] указывают на специфический паттерн активации при компульсивном употреблении алкоголя. Однако результаты исследований с использованием самоотчетных методов противоречивы. Так, в работе E.N. Grodin и соавт. [21] фенотипы употребления алкоголя для облегчения и как привычки значимо не отличались по клинко-психологическим характеристикам. Однако в исследовании на русскоязычной выборке [3], участники с доминирующей мотивацией употребления как привычки были старше других участников и значительно реже, по сравнению с другими группами, прибегали к адаптивным формам совладания и саморегуляции. Показатели данной мотивации также положительно коррелировали с выраженностью симптомов депрессии, тревоги, и негативно — с силой торможения поведения (т.е., возможно, имели более выраженную

аверсивную мотивацию, тенденцию избегающему поведению). Можно предположить, что в данном исследовании мотивация употребления как привычки не была выделена в отдельный фактор в результате того, что использовалось единственное утверждение для ее описания. Таким образом, требуется дальнейшее исследование данного фенотипа с расширенным описанием особенностей импульсивного приема алкоголя.

Результаты корреляционного анализа выявили множественные значимые связи между показателями фенотипов употребления алкоголя и клинико-психологическими характеристиками. Ожидается, шкала употребления как «Нормализации и Привычки» значимо положительно коррелировала с показателями уровня симптомов тревоги и депрессии, количеством госпитализаций на момент исследования, но негативно — с количеством ремиссий в прошлом. Фактор 1 «Позитивное Подкрепление» значимо позитивно коррелировал с оценкой удовлетворенности респондентами состоянием здоровья. Таким образом, можно предположить, что выраженность фенотипа употребления как нормализации или привычки связана с более тяжелой формой САЗ и более высоким уровнем дезадаптации, что соотносится с результатами предыдущих исследований [3, 9, 21].

Интересная взаимосвязь была обнаружена между Фактором 2 «Нормализация и Привычка», показателями ангедонии и системами активации/торможения поведения (Шкала Карвера/Уайта). Как было указано выше, Фактор 2 ассоциирован с депрессивными симптомами, но при этом была обнаружена обратная связь с уровнем ангедонии; значимая позитивная корреляция была выявлена с показателем упорства в достижении награды и значимо негативная — с мотивацией получения новых форм вознаграждения. Ангедония представляет собой спектр нарушений, характеризующий неспособностью получать удовольствие; ангедония часто является одним из симптомов депрессивных состояний. В экспериментальных ситуациях ангедония проявляется в сниженной чувствительности к награде, сниженной скорости научения на основе положительных/негативных ошибках прогнозирования, более высоком уровне усилий, требуемых для принятия решений [15]. Соответственно, в данном исследовании уровень ангедонии негативно коррелировал с уровнем показателем упорства в достижении награды ($r = -0.394$, $p < 0.001$) и чувствительностью к вознаграждению ($r = -0.248$, $p = 0.005$). Таким образом, полученные результаты могут указывать на возможную структуру депрессивных симптомов и системы активации/торможения при САЗ, что требует дальнейшего изучения.

Оба полученных фактора были положительно связаны с уровнем влечения к употреблению алкоголя, измеряемого с помощью Пенсильванской шкалы влечения к алкоголю, которая оценивает тонический (стабильный, существующий на протяжении какого-то времени) вид влечения. Однако только Фактор 1 значимо позитивно коррелировал

с оценкой влечения к алкоголю на момент исследования. На основании полученных результатов можно предположить, что для фенотипа мотивации употребления «Нормализация и Привычка» в большей степени характерен тонический уровень влечения, а для фенотипа «Позитивное Подкрепление» — и тоническое, и фазическое. Также можно предположить, что респонденту с доминирующей мотивацией позитивного подкрепления в большей степени оценивают уровень влечения в моменте оценки. Имеющиеся на данный момент исследования о взаимосвязи фенотипа и уровня влечения немногочисленны и противоречивы. Так, в одной работе [21] было отмечено, что для фенотипа облегчения более выражен тонический вид влечения. В других работах (например, [20]) рассматриваются различные виды влечения — как вознаграждения и как облегчения, что может свидетельствовать о том, что фенотипы мотивации употребления алкоголя и влечение (крейвинг) могут быть пересекающимися конструктами.

Также был проведен анализ связей со схожим диагностическим инструментом — Шкалой употребления как вознаграждения, облегчения, и привычки. Оба фактора имели значимую положительную связь с частотой употребления алкоголя как награды и частотой употребления как привычки. Но только фактор 2 «Нормализации и Привычки» значимо положительно коррелировал с частотой употребления как облегчения эмоционального/физического состояния. Таким образом, можно предположить, во-первых, оба диагностических инструмента измеряют схожие конструкты; во-вторых, данные показатели не являются бинарными, т.е. повышение или доминирование одного фактора не предполагает снижение другого. В предыдущих исследованиях [13] также была обнаружена связь между методиками — респонденты с более выраженным показателями употребления как привычки/облегчения имели более высокие показатели шкалы «Нормализации» и более низкие показатели шкалы «Подкрепления».

Проведенное исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, небольшой размер выборки участников исследования мог привести к тому, что некоторые результаты не достигли уровня статистической значимости. Во-вторых, используемый метод замещения пропущенных данных (исключение из анализа участников, которые не заполнили значимую часть материалов и нивелирование попарно пропущенных данных (case-by-case)), также могло снижать значимость некоторых показателей. В-третьих, результаты статистического анализа в данном исследовании указывают на необходимость пересмотра некоторых утверждений опросника для улучшения его факторной структуры (пересмотр первых утверждений 1 и 2 для снижения высокой скоррелированности фактора 1 и добавление утверждений, касающихся употребления как привычки, что может привести к выделению фактора 3, описывающего данный фенотип).

Дальнейшие исследования могут включать более детальное изучение фенотипа употребления как привычки, прежде всего его отличий от фенотипа как облегчения/нормализации состояния, взаимосвязей предложенных фенотипов мотивации употребления и характеристик влечения (крейвинга) к употреблению алкоголя, структуры эмоциональной дезадаптации при различных видах мотивации употребления алкоголя. Также стоит отметить, что предложенная методика рассматривает фенотип мотивации употребления как некторую константу. В то же время, представляется важным изучение его изменений в динамике, как в формате экологической мгновенной оценки, так и лонгитюдных исследований.

Заключение

В результате проведенного исследования была проведена оценка психометрических характеристик Опросника причин тяжелого употребления алкоголя (оценка факторной структуры и внутренней согласованности). В отличие от ориги-

нального исследования, в фактор 1 «Позитивное Подкрепление» вошли утверждения 1-3, и в фактор 2 «Нормализация и Привычка» вошли утверждения 4-7. Русскоязычная версия опросника имеет высокий уровень внутренней согласованности и приемлемые показатели факторной структуры.

Также в процессе исследования были выявлены корреляции между фенотипом мотивации употребления и клинико-психологическими характеристиками, такими как предыдущий опыт лечения и отказа от алкоголя, уровень эмоциональной дезадаптации, показателями активации и торможения поведения, а также аналогичными шкалами, направленными на оценку мотивации употребления алкоголя.

Дальнейшие исследования могут включать более детальное изучение фенотипа мотивации употребления как привычки, структуры депрессивных симптомов при САЗ, характеристик влечения (крейвинга), а также динамическую оценку выраженности фенотипов употребления.

Литература / References

1. Андрющенко А.В., Дробышев М.Д., Добровольский А.В. Сравнительная оценка шкал CES-D, BDI и HADS в диагностике депрессии в общемедицинской практике. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2003;5:11-18.
Andryushchenko AV, Drobyshch MD, Dobrovolsky AV. Comparative evaluation of CES-D, BDI and HADS scales in the diagnosis of depression and in general medical practice. Comparative study of the CES-D, BDI, and HADS scales in the assessment of depression in primary care. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2003;5:11-18 (in Russ.).
2. Завьялов В.Ю. Клинико-психологические аспекты формирования зависимости от алкоголя. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Томск. 1993.
Zav'yalov V.Yu. Kliniko-psihologicheskie aspekty formirovaniya zavisimosti ot alkogolya. Avtoreferat dissertatsii na soiskanie uchenoj stepeni doktora medicinskih nauk. Tomsk. 1993. (In Russ.).
3. Климанова С.Г., Березина А.А., Трусова А.В., Подоляк Д.В., Рыбакова К.В., Крупицкий Е.М. Взаимосвязь клинических характеристик пациентов с алкогольной зависимостью с доминирующей мотивацией употребления алкоголя. Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. 2022;56(4):63-76.
Klimanova SG, Berezina AA, Trusova AV, Podolyak DV, Rybakova KV. The relationship between clinical characteristics of patients with Alcohol Use Disorder and drinking motives. Obozrenie psikiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M. Bekhtereva. 2022;56(4):63-76. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2022-4-63-76> (In Russ.).
4. Князев Г.Г. Экстраверсия, психотизм и чувствительность к награде: нейрофизиологические основы двух личностных конструктов. Психология. Журнал высшей школы экономики. 2007;4(1):47-78.
Knyazev GG. Extraversion, Psychoticism and Sensitivity to Reward: Neurophysiological Basis of Two Personality Constructs. Psihologiya. Zhurnal vysshej shkoly ekonomiki. 2007;4(1):47-78 (in Russ.).
5. Крупицкий Е.М., Руденко А.А., Цой М.В., Незнанова О.Н., Бураков А.М., Славина Т.Ю., Гриненко А.Я., Звартау Э.Э., Фланнери Б.А., Креbaum С. Феноменология патологического влечения к алкоголю у больных алкоголизмом в ремиссии: связь с рецидивом заболевания. Вопросы наркологии. 2003;6:15-19.
Krupitsky EM, Rudenko AA, Tsoy MV, Neznanova ON, Burakov AM, Slavina TYu, Grinenko AYu, Zvartau EE, Flannery BA, Krebaum S. Phenomenology of pathological craving in patients with Alcohol Use Disorder in remission: the association with relapse. Voprosy narkologii, 2003;6:15-19 (in Russ.).
6. Международная классификация болезней 10 пересмотра (МКБ-10). [Mkb-10.com]. Mkb-10; 1993 [процитировано 12 сентября 2022]. Доступно: <http://mkb-10.com/index.php?pid=4048>
7. Морозова М.А., Потанин С.С., Бениашивили А.Г., Бурминский Д.С., Лепилкина Т.А., Рупчев Г.Е., Кибитов А.А. Валидация русскоязычной версии Госпитальной шкалы тревоги и депрессии в общей популяции. Профилактическая медицина. 2023;26(4):7-14.

- Morozova MA, Potanin SS, Beniashvili AG, Burminsky DS, Lepilkina TA, Rupchev GE, Kibitov AA. Validation of the Hospital Anxiety and Depression Scale Russian-language version in the general population. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2023;26(4):7-14 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/profmed2023260417>
8. Трусова А.В., Березина А.А., Гвоздецкий А.Н., Климанова С.Г. Оценка мотивации потребления алкоголя: психометрические характеристики опросника В.Ю. Завьялова (МПА). *Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2021;55(4):76-85. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2021-55-4-76-85>. Trusova AV, Berezina AA, Gvozdetski AN, Klimanova SG. Evaluation of alcohol consumption motivation: psychometric properties of the Alcohol Consumption Motivation Inventory by V.Yu. Zavyalov. *Obzrenie psikiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M. Bekhtereva*. 2021; 55:4:76-85 (In Russ.). <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2021-55-4-76-85>.
 9. Adams ZW, Schacht JP, Randall P, Anton RF. The Reasons for Heavy Drinking Questionnaire: Factor Structure and Validity in Alcohol-Dependent Adults Involved in Clinical Trials. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*. 2016;77(2):354-361. <https://doi.org/10.15288/jsad.2016.77.354>
 10. Ameli R, Luckenbaugh DA, Gould NE, Holmes MK, Lally N, Ballard ED, Zarate CA. SHAPS-C: The Snaith-Hamilton pleasure scale modified for clinician administration. *PeerJ*. 2014;2:e429. <https://doi.org/10.7717/peerj.429>
 11. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5-TR)*. American Psychiatric Association Publishing. 2022. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425787>
 12. Biolcati R, Passini S. Development of the Substance Use Motives Measure (SUMM): A comprehensive eight-factor model for alcohol/drugs consumption. *Addictive Behaviors Reports*. 2019;10:100199. <https://doi.org/10.1016/j.abrep.2019.100199>
 13. Burnette EM, Grodin EN, Schacht JP, Ray LA. Clinical and Neural Correlates of Reward and Relief Drinking. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2021;45(1):194-203. <https://doi.org/10.1111/acer.14495>
 14. Carver CS, White TL. Behavioral inhibition, behavioral activation, and affective responses to impending reward and punishment: The BIS/BAS Scales. *Journal of Personality and Social Psychology*. 1994;67(2):319-333. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.67.2.319>
 15. Cooper JA, Arulpragasam AR, Treadway MT. Anhedonia in depression: Biological mechanisms and computational models. *Current Opinion in Behavioral Sciences*. 2018;22:128-135. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2018.01.024>
 16. Cooper M, Lynne, and others. Motivational Models of Substance Use: A Review of Theory and Research on Motives for Using Alcohol, Marijuana, and Tobacco, in Kenneth J. Sher (ed.), *The Oxford Handbook of Substance Use and Substance Use Disorders: Volume 1*, Oxford Library of Psychology. 2016.
 17. Cox WM, Klinger E. A motivational model of alcohol use. *Journal of Abnormal Psychology*. 1988;97(2):168-180. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.97.2.168>
 18. Cox W.M., Klinger E. A Motivational Model of Alcohol Use: Determinants of Use and Change. In W. M. Cox & E. Klinger (Eds.), *Handbook of Motivational Counseling*. John Wiley & Sons. Ltd, 2011.
 19. Flannery BA, Poole SA, Gallop RJ, Volpicelli JR. Alcohol craving predicts drinking during treatment: An analysis of three assessment instruments. *Journal of Studies on Alcohol*. 2003;64(1):120-126. <https://doi.org/10.15288/jsa.2003.64.120>
 20. Glöckner-Rist A, Léménager T, Mann K. Reward and relief craving tendencies in patients with alcohol use disorders: Results from the PREDICT study. *Addictive Behaviors*. 2013;38(2):1532-1540. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2012.06.018>
 21. Grodin EN, Bujarski S, Venegas A, Baskerville W-A, Nieto SJ, Jentsch JD, Ray LA. Reward, Relief and Habit Drinking: Initial Validation of a Brief Assessment Tool. *Alcohol and Alcoholism*. 2019;54(6):574-583. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agz075>
 22. Hu L, Bentler PM. Cutoff criteria for fit indexes in covariance structure analysis: Conventional criteria versus new alternatives. *Structural Equation Modeling: A Multidisciplinary Journal*. 1999;6(1):1-55. <https://doi.org/10.1080/10705519909540118>
 23. Kline T. *Psychological testing: A practical approach to design and evaluation*. Sage Publications, 2005.
 24. Knyazev GG, Slobodskaya HR, Wilson GD. Comparison of the construct validity of the Gray-Wilson Personality Questionnaire and the BIS/BAS scales. *Personality and Individual Differences*. 2004;37(8):1565-1582. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2004.02.013>
 25. Koob GF, Le Moal M. Addiction and the Brain Antireward System. *Annual Review of Psychology*. 2008;59(1):29-53. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.59.103006.093548>
 26. Koob GF, Volkow ND. Neurobiology of addiction: A neurocircuitry analysis. *The Lancet Psychiatry*. 2016;3(8):760-773. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)00104-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)00104-8)
 27. Litten RZ, Ryan ML, Falk DE, Reilly M, Fertig JB, Koob GF. Heterogeneity of Alcohol Use Disorder: Understanding Mechanisms to Advance Personalized Treatment. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2015;39(4):579-584. <https://doi.org/10.1111/acer.12669>
 28. Mann K, Roos CR, Hoffmann S, Nakovics H, Léménager T, Heinz A, Witkiewitz K. Precision Medicine in Alcohol Dependence: A Controlled Trial

- Testing Pharmacotherapy Response Among Reward and Relief Drinking Phenotypes. Neuropsychopharmacology.* 2018;43(4):891–899.
<https://doi.org/10.1038/npp.2017.282>
29. Miele AS, Fleury M-J, Zeluff H, Mendieta A, Phillips C, Roth A, Basello G, Nienaber C, Crupi R, Brondolo E. Driven by need, shaped by access: Heterogeneity in patient profiles and patterns of service utilization in patients with alcohol use disorders. *Drug and Alcohol Dependence.* 2023;246:109825.
<https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2023.109825>
 30. Robinson TE, Berridge KC. The incentive sensitization theory of addiction: Some current issues. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences.* 2008;363(1507):3137–3146.
<https://doi.org/10.1098/rstb.2008.0093>
 31. Roos CR, Bold KW, Witkiewitz K, Leeman RF, DeMartini KS, Fucito LM, Corbin WR, Mann K, Kranzler HR, O'Malley SS. Reward drinking and naltrexone treatment response among young adult heavy drinkers. *Addiction.* 2021;116(9):2360–2371.
<https://doi.org/10.1111/add.15453>
 32. Roos CR, Mann K, Witkiewitz K. Reward and relief dimensions of temptation to drink: Construct validity and role in predicting differential benefit from acamprosate and naltrexone: Reward and relief temptation. *Addiction Biology.* 2017;22(6):1528–1539.
<https://doi.org/10.1111/adb.12427>
 33. Snaith RP, Hamilton M, Morley S, Humayan A, Hargreaves D, Trigwell P. A Scale for the Assessment of Hedonic Tone the Snaith–Hamilton Pleasure Scale. *British Journal of Psychiatry.* 1995;167(1):99–103.
<https://doi.org/10.1192/bjp.167.1.99>
 34. Solomon RL, Corbit JD. An opponent-process theory of motivation: I. Temporal dynamics of affect. *Psychological Review.* 1974;81(2):119–145.
<https://doi.org/10.1037/h0036128>
 35. Verheul R, van den Brink W, Geerlings P. A three-pathway psychobiological model of craving for alcohol. *Alcohol and Alcoholism (Oxford, Oxfordshire).* 1999;34(2):197–222.
 36. Vollstädt-Klein S, Wichert S, Rabinstein J, Bühler M, Klein O, Ende G, Hermann D, Mann K. Initial, habitual and compulsive alcohol use is characterized by a shift of cue processing from ventral to dorsal striatum: Striatal activation in compulsive drinking. *Addiction.* 2010;105(10):1741–1749.
<https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2010.03022.x>
 37. Votaw VR, Mann K, Kranzler HR, Roos CR, Nakovics H, Witkiewitz K. Examining a brief measure and observed cutoff scores to identify reward and relief drinking profiles: Psychometric properties and pharmacotherapy response. *Drug and Alcohol Dependence.* 2022;232:109257.
<https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2021.109257>
 38. Votaw VR, Witkiewitz K. Motives for Substance Use in Daily Life: A Systematic Review of Studies Using Ecological Momentary Assessment. *Clinical Psychological Science.* 2021;9(4):535–562.
<https://doi.org/10.1177/2167702620978614>
 39. West R. EMCDDA Insights Series n° 14. Models of addiction. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. 2013.
<https://data.europa.eu/doi/10.2810/99994>
 40. West R, Michie S. A brief introduction to the COM-B Model of behaviour and the PRIME Theory of motivation. *Qeios.* 2020.
<https://doi.org/10.32388/WW04E6>
 41. Witkiewitz K, Roos CR, Mann K, Kranzler HR. Advancing Precision Medicine for Alcohol Use Disorder: Replication and Extension of Reward Drinking as a Predictor of Naltrexone Response. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research.* 2019;43(11):2395–2405.
<https://doi.org/10.1111/acer.14183>
 42. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica.* 1983;67(6):361–370.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>

Сведения об авторах

Климанова Светлана Георгиевна — научный сотрудник отделения терапии стационарных больных с аддиктивными расстройствами ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Email: svetlanagkl@gmail.com

Березина Анна Андреевна — младший научный сотрудник отделения терапии стационарных больных с аддиктивными расстройствами ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Email: aneta.berezina@gmail.com

Трусова Анна Владимировна — кандидат психологических наук, доцент кафедры медицинской психологии и психофизиологии Санкт-Петербургского государственного университета (199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9), старший научный сотрудник отделения терапии стационарных больных с аддиктивными расстройствами ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Email: anna.v.trusova@gmail.com

Рыбакова Ксения Валерьевна — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отделения терапии стационарных больных с аддиктивными расстройствами ФГБУ «Национальный медицинский

исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Email: ksenia@med122.com

Крупницкий Евгений Михайлович — доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе и руководитель отдела аддиктологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель лаборатории клинической фармакологии аддиктивных состояний Института фармакологии им. А.В. Вальдмана ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Email: krueator@gmail.com

Поступила 13.09.2023

Received 13.09.2023

Принята в печать 10.11.2023

Accepted 10.11.2023

Дата публикации 20.12.2023

Date of publication 20.12.2023

Выраженность тревоги и депрессии у женщин в послеродовом периоде и материнско-детское взаимодействие

Кошавцев А.Г., Поздняк В.В., Гречаный С.В.

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Россия

Оригинальная статья

Резюме. Целью исследования было изучение связи количественных показателей тревоги и депрессии у женщин в послеродовом периоде с типами материнско-детского взаимодействия. Основную группу составили 93 женщины в послеродовом периоде с суммарным баллом по Опроснику самооценки депрессии Бэка (BDI) 10 и выше. Группу сравнения составили 33 женщины с суммарным баллом BDI 9 баллов и ниже. Двухкратное тестирование с помощью шкалы личностной и ситуативной тревожности Спилбергера (STAI) проводилось на 5-7 день поступления и через 1 неделю после первичного тестирования. Использовался опросник материнской самооценки взаимодействия с ребенком (МСВР) и методика объективной оценки материнско-детского взаимодействия (ОМДВ) с 7 по 15 день пребывания. Результаты показали, что при отсутствии возрастных различий и сроков пребывания в стационаре, обследованные, чей суммарный балл BDI был 10 и выше, отличались достоверно более высокими значениями личностной и ситуативной тревожности при первичном и повторном обследовании.

Значение балла МСВР было также достоверно выше в основной группе, что говорит о том, что матери с высокими показателями депрессии склонны к недооценке уровня своего взаимодействия с ребенком, более самокритичны в отношении способности понимать новорожденного и владения навыками воспитательной компетенции. Динамики личностной и ситуативной тревожности выявила достоверное их снижение в основной группе и группе сравнения, что свидетельствует о редукации интенсивности аффективных переживаний. В основной группе достоверно преобладало количество женщин с формальным типом материнско-детских взаимодействий, а в группе сравнения — с гармоничным типом. Таким образом, переживание женщинами в послеродовом периоде со значениями BDI 10 и выше баллов недостаточной «материнской компетентности» является следствием не только высокого уровня самокритики, но и объективных трудностей взаимодействия с ребенком, что косвенно подтверждает позитивную роль педиатрического патронажа и психосоциальной поддержки при лечении послеродовых аффективных переживаний.

Ключевые слова: послеродовые расстройства настроения, типы материнско-детского взаимодействия, заболевания перинатального периода

Информация об авторах

Кошавцев Андрей Гелиевич — e-mail: mdspb@yandex.ru <https://orcid.org/0000-0002-3861-4134>

Поздняк Вера Владимировна e-mail: egodoe@yandex.ru <https://orcid.org/0000-0002-6191-2391>

Гречаный Северин Вячеславович — e-mail: svgrechany@mail.ru <https://orcid.org/0000-0001-5967-4315>

Как цитировать: Кошавцев А.Г., Поздняк В.В., Гречаный С.В. Выраженность тревоги и депрессии у женщин в послеродовом периоде и материнско-детское взаимодействие. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2023; 57:4:57-65. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2023-4-772>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The severity of anxiety and depression in women in the postpartum period and mother-child interaction

Andrey G. Koshchavtsev, Vera V. Pozdnyak, Severin V. Grechany
St. Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

Research article

Summary. The purpose of the study was to study the relationship of quantitative indicators of anxiety and depression in women in the postpartum period with the types of mother-child interaction. The main group

Автор, ответственный за переписку: Поздняк Вера Владимировна e-mail: egodoe@yandex.ru

Corresponding author: Vera V. Pozdnyak egodoe@yandex.ru

consisted of 93 women in the postpartum period with a total score on the Beck Depression Self-Assessment Inventory (BDI) of 10 or higher. The comparison group consisted of 33 women with a total BDI score of 9 points or less. Double testing using the Spielberger Personal and Situational Anxiety Scale (STAI) was carried out on days 5-7 of admission and 1 week after the initial testing. The questionnaire of maternal self-assessment of interaction with the child (MSIR) and the method of objective assessment of maternal-child interaction (OMDV) from 7 to 15 days of stay were used. The results showed that in the absence of age differences and length of stay in the hospital, those examined, whose total BDI score was 10 or more, had significantly higher values of personal and situational anxiety during the initial and repeated examinations. The value of the HRMS score was also significantly higher in the main group, which indicates that mothers with high rates of depression tend to underestimate the level of their interaction with the child, are more self-critical about the ability to understand the newborn and the skills of educational competence. The dynamics of personal and situational anxiety revealed a significant decrease in the main group and the comparison group, which indicates a reduction in the intensity of affective experiences. In the main group, the number of women with a formal type of mother-child interactions significantly prevailed, and in the comparison group—with a harmonious type. Thus, the experience of women in the postpartum period with BDI values of 10 and above of insufficient “maternal competence” is a consequence not only of a high level of self-criticism, but also of objective difficulties in interacting with the child, which indirectly confirms the positive role of pediatric patronage and psychosocial support in the treatment of postpartum affective disorders. experiences.

Keywords: postpartum mood disorders, types of mother-child interaction, diseases of the perinatal period

Information about the authors:

Andrey G. Koshchavtsev — e-mail: mdspsb@yandex.ru <https://orcid.org/0000-0002-3861-4134>

Vera V. Pozdnyak e-mail: egodoe@yandex.ru <https://orcid.org/0000-0002-6191-2391>

Severin V. Grechanyi — e-mail: svgrechanyi@mail.ru <https://orcid.org/0000-0001-5967-4315>

To cite this article: Koshchavtsev AG, Pozdnyak VV, Grechanyi SV. The severity of anxiety and depression in women in the postpartum period and mother-child interaction. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2023; 57:4:57-65. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2023-4-772>. (In Russ.)

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

Послеродовой период жизни женщины традиционно рассматривался в качестве фактора риска возникновения психической патологии. В настоящее время к послеродовым психическим расстройствам относится довольно широкий перечень нарушений, таких как синдром «грусти рожениц» («материнский блюз»), послеродовая депрессия [10], послеродовые паническое, обсессивно-компульсивное и посттравматическое стрессовое расстройства и др. [14]. Частота послеродовых расстройств настроения (ПРН) колеблется от 50-80% в случае послеродового «блюза», относящегося к физиологической адаптационной реакции, до 14-20% при постпартальной депрессии [29], которая при продолжительности более 2 недель отвечает диагностическим критериям депрессивного эпизода. В целом ПРН составляют до 60% в структуре психических расстройств, связанных с репродуктивным циклом женщин. Их наиболее распространенными проявлениями являются пониженное настроение (93,2%), ангедония (87,9%), чувство усталости (87,0%), чувство собственной бесполезности, переживание безысходности, невозможность заснуть, когда спит ребенок, снижение концентрации внимания, нарушения аппетита, чувство вины и мысли о суициде [27].

Одним из серьезных последствий послеродовых аффективных расстройств у женщин является их негативное влияние на эмоциональное и когнитивное развитие ребенка, социальное функционирование [24]. Это становится заметно

уже в первые дни и недели после родов в виде различных нарушений материнско-детского взаимодействия. Показано, что такие матери меньше проявляют эмпатию и заботу по отношению к детям, менее чувствительны и отзывчивы к их потребностям, чрезмерно назойливы или, наоборот, эмоционально отстранены в общении с ними [20, 22]. Для матерей с ПРН характерно недостаточное чувство когерентности, они более склонны оценивать темперамент своих детей как сложный [16]. Во время общения с ребенком они практически сразу испытывают трудности в понимании эмоциональных паттернов поведения младенца, сложно распознаются желания ребенка. Любые эмоциональные проявления младенцев скорее расцениваются как негативные [13, 16]. Женщины реже испытывают ощущение близости с ребенком и чувствуют неуверенность при взаимодействии с ним [18, 19]. Многие авторы указывают на трудности формирования материнской ролевой компетентности и родительской самоэффективности [15, 17, 23].

Все это негативно отражается на повседневном уходе за детьми, и нередко приводит к угрозе здоровью и жизни ребенка. В частности, женщины могут неправильно укладывать ребенка в кровать, реже используют ремень безопасности в машине, не контролируют температуру воды во время купания, используют для прикорма продукты, противопоказанные по возрасту [7, 25, 28]. Они чаще смотрят телевизор и меньше разговаривают со своими детьми [8].

Цель исследования — изучить связь количественных показателей тревоги и депрессии у женщин в послеродовом периоде с типом материнско-детского взаимодействия.

Участницы исследования и их отбор. В исследование включены матери новорожденных, проходивших стационарное лечение в отделении неонатальной патологии СПбГБУЗ ДГБ № 22 в 2018-2019 гг., поступившие из СПбГБУЗ «Родильный дом № 16», СПбГБУЗ «Родильный дом № 9» и родильного отделения СПбГБУЗ ГБ № 33. Всем участникам были разъяснены цель, временные рамки исследования, проведено ознакомление с опросниками и другими методиками оценки состояния.

Критерии включения в исследование: 1) подписание добровольного информированного согласия участника исследования; 2) понимание матерью смысла вопросов предлагаемых методик; 3) матери новорожденных с наиболее часто встречающимися заболеваниями перинатального периода, требующими в течение первых 2-3 недель стационарного наблюдения и лечения, но отличающимися благоприятным краткосрочным прогнозом, связанным с редукцией симптомов и возможность выписки ребенка в срок до 28 дней. К таким заболеваниям отнесены: 1) недоношенность легкой и средней степени (срок больше 35 недель), не сопровождающаяся грубыми нарушениями развития внутренних органов, не влияющие на жизнеобеспечивающие функции и не требующие неотложного оперативного вмешательства или курации ребенка в условиях интенсивной терапии; [1] 2) желтуха новорожденных при показателях билирубина в пуповинной крови менее 136,9 мкмоль/л (легкая и средняя степень гемолитической болезни новорожденного) [5]; 3) последствие гипоксического и/или травматического поражения головного мозга легко-умеренной степени, не сопровождающиеся клинически выраженной гидроцефалией, симптомами угнетения нервной системы и др. синдромами, требующими условий интенсивной терапии; 4) пневмония новорожденных (только небактериальной формы) в стадии клинической субкомпенсации.

Критерии не включения: 1) первоначальный отказ от участия в исследовании (неподписание добровольного информированного согласия); 2) женщины, детям которых в процессе первичного обследования были поставлены диагнозы «пороки развития систем и/или органов», «генетический синдром»; 3) женщины, у детей которых были выявлены состояния, требующие неотложных оперативных вмешательств или нахождения в условиях реанимации и интенсивной терапии; 4) женщины детей с тяжелой и глубокой недоношенностью.

Критерии исключения: 1) отказ от продолжения исследования, выраженный в письменной форме; 2) непонимание или трудности понимания участницей исследования вопросов предлагаемых методик, выявленных в процессе заполнения анкет.

Объединение в одну группу женщин, чьи новорожденные страдали разными по клинике и

этиологии заболеваниями, мотивировано не нозологическим сходством, а относительно сходной степенью тяжести патологии (взяты только легкие и умеренные случаи), а следовательно, относительно равным влиянием заболевания ребенка на психическое состояние матерей, что определяет относительную однородность исследуемой группы. Заключение о легко-умеренном характере заболевания новорожденного, а следовательно, решение вопроса о возможности включения его матери в исследование, делалось лечащим врачом-неонатологом (экспертная оценка).

Методы исследования:

1) шкала самооценки депрессии Бэка (**Beck Depression Inventory, BDI**) [9] в русскоязычной адаптации [4];

2) методика оценки личностной и ситуативной тревожности Ч.Д. Спилберга (**State-trait-anxiety-inventory, STAI**) в адаптации Ю.П. Ханина [6];

3) опросник материнской самооценки взаимодействия с ребенком (**МСВР**) [3]. Опросник направлен на выявление количественных показателей вовлеченности матери в жизнь ребенка, включая владение приемами ухода, способами общения и использование средств эмоциональной экспрессии, понимание потребностей ребенка и др. Таким образом, женщина оценивает степень соответствия своих действий «идеальному образу матери». Согласно методике, суммарный балл до 50 оценивается как высокий уровень взаимодействия, 50-100 баллов — средний уровень взаимодействия, свыше 100 баллов — низкий уровень взаимодействия;

4) методика объективной оценки материнско-детского взаимодействия (**ОМДВ**) [12]. Процедура представляет собой экспертную оценку специалистом взаимодействия матери и ребенка на основании просмотра видеозаписи процедуры кормления. Согласно методике, выделяют следующие типы материнско-детских интеракций: гармоничный (1). Характеризуется согласованной реципрокностью, то есть поочередной сменой интерактивных действий матери и ребенка, их точностью и синхронностью. В эксперименте наблюдения за кормлением данный тип устанавливается при совпадении 7 интеракций. Асимметричный тип характеризуется лидерством в интеракции одного из партнеров. Если подобную функцию выполняет мать, то тип называется асимметричным материнским (2). Он устанавливается, если мать более чем в 7 из 10 итераций берет на себя инициативу во взаимодействии, жестко регламентируя режимные мероприятия, не учитывая потребностей и темперамента ребенка. Асимметричный детский тип (3) характеризуется тем, что ребенок в более чем 7 из 10 интеракций берет инициативу на себя, например, отказывается от груди и требует рожка, а мать уступает ему, заявляя, что не переносит беспокойства ребенка. Формальный тип (4) отмечается в случае, когда мать во взаимодей-

ствии с ребенком ориентируется не на собственную интуицию, а на формальные предписания. Дисгармонический (5) тип устанавливается, если действия матери и ребенка не координированы, например, когда мать пытается вовлечь ребенка во взаимодействия, а он занят чем-то другим.

Этапы исследования. 1-й этап заключался в тестировании участниц исследования с помощью BDI на 2-4 день с момента поступления в стационар. Предварительно проводилась оценка соматоневрологического состояния детей, поскольку диагноз ребенка, согласно принятым критериям, служил основанием для включения/исключения их матерей в исследовательскую группу. На 2-м этапе все участницы дважды тестировались с помощью STAI — на 5-7 день поступления и через 1 неделю после первичного тестирования. Исследование с помощью МСВР и ООМДВ проводилось с 7 по 15 день пребывания.

Характеристика участия исследователей. По результатам 1 этапа исследования было отобрано 2 группы: основная группа (10 и выше баллов по BDI) и группа сравнения (9 баллов по BDI и ниже). В первую группу вошло 100 участниц (32,1%), 7 из которых выбили из дальнейшего исследования в связи с переводом ребенка в другой стационар (1 чел.), отказом от дальнейшего заполнения опросников по неизвестным причинам при условии первоначального согласия (2 чел.) и по причине некорректного заполнения тестового материала (4 чел.). В итоге основная группа составила 93 чел. Из 212 матерей, набравших по BDI 9 баллов и ниже, генератором случайных чисел была отобрана 33 участницы, составивших в итоге группу сравнения.

Статистический анализ. Для описания качественных (категориальных) переменных использовались показатели абсолютного значения (n) и % в группе. Для сравнения качественных переменных на основе таблиц сопряженности использовался критерий χ^2 Пирсона. Описание количественных параметрических переменных проводилось на основании среднего значения (M) и стандартного отклонения (sd), непараметрических переменных — медианы (Me) и 25% и 75% квартилей. Для проверки нормальности распределения использовались значения асимметрии (As) и эксцесса (Ex) и их стандартных ошибок (p). Выборка считалась соответствующей нормальному распределению, если абсолютные значения As и Ex не превышают своих стандартных ошибок [2]. Параметрическое сравнение групп проводилось на основании t -критерия Стьюдента, непараметрическое — на основании критерия U Манна-Уитни. Корреляционные связи параметрических переменных рассчитывались на основании критерия r Пирсона, непараметрических — ρ Спирмена (ранговая корреляция).

Результаты. Различия изучаемых характеристик основной группы (93 чел.) и группы сравнения (33 чел.) представлены в таблице 1. Из таблицы видно, что, при отсутствии возрастных различий и сроков пребывания в стационаре,

обследованные, чей суммарный балл BDI был 10 и выше, отличались достоверно более высокими значениями личностной и ситуативной тревожности как при первичном, так и повторном обследовании. Значение балла МСВР было также достоверно выше в основной группе (Табл.1), что говорит о том, что матери с высокими показателями депрессии склонны к недооценке уровня своего взаимодействия с ребенком, более самокритичны в отношении способности понимать новорожденного и владения навыками воспитательной компетенции.

Оценка динамики личностной и ситуативной тревожности выявляет достоверное снижение этих показателей в основной группе и группе сравнения (Табл.2), что свидетельствует об обратном развитии в большинстве случаев интенсивности аффективных переживаний. Причем если в основной группе медианные значения личностной тревожности при первичном обследовании находились в диапазоне высокого уровня (выше 45 баллов), то в динамике этот показатель снизился до среднего значения (30-44 баллов).

Ранговый корреляционный анализ изучаемых характеристик помимо очевидных взаимосвязей суммарного балла BDI с личностной и ситуативной тревожностью выявил слабую положительную корреляцию этого показателя с уровнем оценки матери ее взаимодействия с ребенком (Табл.3).

Различие типов детско-материнского взаимодействия согласно методике ООМДВ в разных клинических группах представлено в Табл.4. Из таблицы видно, что в группе сравнения достоверно чаще встречается гармоничный тип детско-материнского взаимодействия ($\chi^2=12,557$, $p=0,0001$), а в основной группе — формальный ($\chi^2=10,591$, $p=0,001$).

Обсуждение

Полученные в настоящей работе данные о том, что женщины в раннем послеродовом периоде с суммарным баллом BDI 10 и выше (цифры, соответствующие риску развития депрессивного состояния и клинически выраженной депрессии) отличаются достоверно более высокими значениями личностной и ситуативной тревожности совпадает с результатами известного метаанализа, обобщившего влияние антенатальных факторов риска развития послеродовых депрессивных переживаний [26]. Так, по-видимому, наличие у ребенка перинатальной патологии и его госпитализация вместе с матерью в отделении неонатальной патологии можно рассматривать как «недавно возникшее событие в жизни» (иначе ситуационно спровоцированная реакция), имеющие, согласно упомянутому источнику, сильно-умеренное влияние на факт появления послеродовой депрессии (эффект Коэна 0,61). Высокая личностной тревожность является скорее всего причиной переживаемого на протяжении беременности тревожного состояния, что также отнесено к сильно-умеренным факторам влияния (эффект Коэна 0,68).

Таблица 1. Различия изучаемых характеристик основной группы и группы сравнения Table 1. Differences in the studied characteristics of the main group and the comparison group				
Характеристика	M(sd), Me [Q25; Q75], min-max			Достоверность различий
	Все пациенты (n=126)	Основная группа (n=93)	Группа сравнения (n=33)	
Возраст	25,24 (4,767) 25,00 [21,00;28,00] 18-40	25,54 (4,878) 25,00 [21,00; 29,00] 18-40	24,39 (4,401) 24,00 [21,00; 27,00] 18-37	t=1,186, p=0,238 (по Стьюденту)
Длительность пребывания в стационаре, дни	17,98 (2,584) 17,00 [16,00; 20,00] 15-24	18,25 (2,644) 18,00 [16,00; 20,00] 15-24	17,21 (2,274) 16,00 [15,00; 18,50] 15-22	t=1,978, p=0,059 (по Стьюденту)
BDI	14,67 (6,522) 14,00 [10,00; 19,00] 1-33	16,86 (5,926) 17,00 [14,00; 20,00] 10-33	8,52 (3,492) 9,00 [6,00; 11,00] 1-15	p=0,001* (по Манну-Уитни)
STAI, личностная тревожность (первичное обследование)	43,80 (8,593) 46,00 [37,00; 50,00] 22-64	46,63 (7,271) 47,00 [45,00; 51,00] 25-64	35,82 (6,885) 35,00 [32,00; 40,50] 22-51	0,001* (по Манну-Уитни)
STAI, личностная тревожность (повторное обследование)	41,64 (8,716) 44,00 [34,75; 48,00] 18-60	44,86 (7,010) 46,00 [43,00; 50,00] 28-60	32,58 (6,374) 32,00 [28,00; 37,00] 18-46	0,001* (по Манну-Уитни)
STAI, ситуативная тревожность (первичное обследование)	39,66 (8,939) 42,00 [32,00; 47,00] 17-57	41,98 (8,127) 44,00 [38,50; 48,00] 22-57	33,12 (7,909) 33,00 [28,00; 39,00] 17-50	0,001* (по Манну-Уитни)
STAI, ситуативная тревожность (повторное обследование)	36,87 (7,974) 38,00 [29,75; 43,00] 19-52	39,12 (7,594) 40,00 [35,50; 45,00] 21-52	30,52 (5,124) 30,00 [27,00; 34,00] 19-41	0,001* (по Манну-Уитни)
МСВР	101,44 (24,568) 102,00 [85,00; 117,25] 36-168	104,03 (25,003) 105,00 [89,00; 120,50] 36-168	94,15 (22,051) 91,00 [75,00; 102,50] 63-168	0,005* (по Манну-Уитни)

* — различия статистически достоверны на уровне $p < 0,01$.

* — differences are statistically significant at $p < 0.01$.

Редукция высоких значений личностной и ситуативной тревожности, наблюдаемая в динамике от первого к повторному обследованию, является косвенным подтверждением влияния «недавно возникших событий», в данном случае перинатального заболевания детей, на аффективный психический статус обследованных женщин. Поскольку критерием отбора в исследование изначально было наличие у новорожденных обратимой перинатальной патологии с относительно благоприятным краткосрочным прогнозом (положительная динамика с возможностью дальнейшей выписки), то и снижение цифр личностной и ситуативной тревожности у матерей являются очевидным следствием нормализации состояния новорожденных и в целом свидетельствует об обратном развитии послеродовых аффективных переживаний.

Что касается непосредственно цели исследования, то выявленная нами более низкая оценка

взаимодействия с ребенком в основной группы (BDI 10 и выше), соответствующая высоким значениям суммарного балла МСВР, свидетельствует о критической настроенности женщин в отношении своих «материнских» способностей (или так называемых «навыков воспитательной компетенции»), заключающихся в умении правильно понять своего ребенка и позитивно влиять на его поведения. По данным Besser A с соавт., высокая самокритика в целом является фактором риска развития депрессивных симптомов [11].

Большинство здоровых женщин в послеродовом периоде вступает во взаимодействие с ребенком интуитивно. Это и есть то самое «материнское чувство», естественная составляющая любого материнско-детского общения, трудно вербализуемое, но очевидно ослабленное у женщин с послеродовыми аффективными расстройствами. Обычно женщине сложно объяснить, каким образом это обрести. Понимание, что выработка

Таблица 2. Динамика показателей личностной и ситуативной тревожности Table 2. Dynamics of indicators of personal and situational anxiety			
STAI	Me [Q25; Q75] (min-max)		Достоверность различий по критерию Вилкоксона
	Первичное обследование (7-15 день пребывания в стационаре)	Повторное обследование (через 1 нед после первичного обследования)	
Выборка в целом			
Личностная тревожность	46,00 [37,00; 50,00] (22-64)	42,00 [32,00; 47,00] 17-57	Z=-5,127, p=0,0001*
Ситуативная тревожность	42,00 [32,00; 47,00] (18-60)	38,00 [29,75; 43,00] (19-52)	Z=-5,913, p=0,0001*
Основная группа			
Личностная тревожность	47, 00 [45,00; 51,00] 25-64	46, 00 [43,00; 50,00] 28-60	Z=-3,785, p=0,01*
Ситуативная тревожность	44,00 [38,50; 48,00] 22-57	40,00 [35,50; 45,00] 21-52	Z=-5,413, p=0,001*
Группа сравнения			
Личностная тревожность	35, 00 [32,00; 40,50] 22-51	32, 00 [28,00;37,00] 18-46	Z=-3,446, p=0,001*
Ситуативная тревожность	33,00 [28,00; 39,00] 17-50	30, 00 [27,00; 34,00] 19-41	Z=-2,589, p=0,010*

* — различия статистически достоверны $p < 0,05$.

* — differences are statistically significant p.

Таблица 3. Корреляционные взаимосвязи изучаемых характеристик (ранговая корреляция Спирмена) Table 3. Correlation relationships of the studied characteristics (Spearman's rank correlation)						
	2	3	4	5	6	7
1	$\rho=0,192^*$	$\rho=0,035$	$\rho=0,080$	$\rho=0,121$	$\rho=0,099$	$\rho=0,053$
	$\rho=0,032$	$\rho=0,696$	$\rho=0,376$	$\rho=0,176$	$\rho=0,270$	$\rho=0,557$
2	$\rho=1,000$	$\rho=0,395^{**}$	$\rho=0,458^{**}$	$\rho=0,413^{**}$	$\rho=0,467^{**}$	$\rho=0,245^{**}$
		$\rho=0,001$	$\rho=0,001$	$\rho=0,001$	$\rho=0,001$	$\rho=0,006$
3		$\rho=1,000$	$\rho=0,841^{**}$	$\rho=0,671^{**}$	$\rho=0,614^{**}$	$\rho=0,018$
			$\rho=0,001$	$\rho=0,001$	$\rho=0,001$	$\rho=0,840$
4			$\rho=1,000$	$\rho=0,621^{**}$	$\rho=0,706^{**}$	$\rho=0,166$
				$\rho=0,001$	$\rho=0,001$	$\rho=0,063$
5				$\rho=1,000$	$\rho=0,814^{**}$	$\rho=0,002$
					$\rho=0,001$	$\rho=0,980$
6					$\rho=1,000$	$\rho=0,076$
						$\rho=0,400$

Условные обозначения: 1 — возраст; 2 — BDI; 3 — личностная тревожность (первичное обследование); 4 — личностная тревожность (повторное обследование); 5 — ситуативная тревожность (первичное обследование); 6 — ситуативная тревожность (повторное обследование); 7 — MCBP.

* — различия статистически достоверны на уровне $p < 0,01$

Legend: 1 — age; 2 — BDI; 3 — personal anxiety (primary examination); 4 — personal anxiety (re-examination); 5 — situational anxiety (primary examination); 6 — situational anxiety (re-examination); 7 — MSIC.

* — differences are statistically significant at the level of $p < 0.01$

Таблица 4. Типы детско-материнского взаимодействия по методике ООМДВ и клинические группы
Table 4. Types of child-maternal interaction according to the method of OAMCI and clinical groups

Типы материнско-детского взаимодействия	Все пациенты (n=126)	Основная группа (n=93)	Группа сравнения (n=33)	Достоверность различия по критерию χ^2 Пирсона, p (риск ошибки)
Гармоничный, чел. (%)	35 (27,8%)	18 (19,4%)	17 (51,5%)	$\chi^2=12,557$, p=0,0001*
Асимметричный материнский, чел. (%)	13 (10,4%)	7 (7,5%)	6 (18,2%)	$\chi^2=2,988$, p=0,084
Асимметричный детский, чел. (%)	35 (27,8%)	28 (30,1%)	7 (21,2%)	$\chi^2=0,961$, p=0,327
Формальный, чел. (%)	40 (31,8%)	37 (39,8%)	3 (9,1%)	$\chi^2=10,591$, p=0,001*
Дисгармоничный, чел. (%)	3 (2,4%)	3 (3,2%)	0 (0,0%)	$\chi^2=1,090$, p=0,296
Всего, чел. (%)	126 (100,0%)	93 (100,0%)	33 (100,0%)	-

* — различия статистические достоверны на уровне $p < 0,01$

* — differences are statistically significant at $p < 0.01$

«материнской интуиции» требует детальной и кропотливой работы, безусловно необходима организация психотерапевтической помощи в отделениях патологии новорождённых.

Особенность настоящего исследования в том, что материнско-детское взаимодействие в послеродовом периоде изучено разносторонне, как на основании субъективной самооценки женщин (тест МСВР), так и с помощью объективной методики оценки (ООМДВ). Результаты, полученные путем самоопроса, совпали с данными объективного наблюдения за совместным поведением матери и ребенка, то есть количественным преобладанием в группе с BDI 10 и выше формального типа материнско-детского взаимодействия и более низкой представленностью гармоничного взаимодействия. Следовательно, переживание женщиной недостаточной «материнской компетентности» при послеродовых расстройствах настроения, вызванное когнитивной депрессивной растерянностью, не только критически осознается, но и подтверждается объективными трудностями взаимодействия с ребенком. Выявленные закономерности, видимо, уже априорно используются при оказании помощи женщинам с послеродовой депрессией, включающая в первую очередь методы сестринского патронажа и психосоциальной поддержки [22].

Заклучение.

Настоящее исследование выявило значимые закономерности между показателями тревоги и депрессии у женщин в послеродовом периоде и типом материнско-детского взаимодействия. Актуальность и новизна полученных результатов связана с тем, что в работе наряду с субъективной оценкой аффективного состояния женщин (в

аспекте взаимодействия матери с ребенком) был использован и экспериментальный метод, уточняющий особенности тревожных и депрессивных переживаний и отчасти объективизирующий их.

Ограничения: 1) в рамках настоящей работы обследованным не ставился диагноз послеродовой депрессии (по МКБ-10 «Психические расстройства и расстройства поведения, связанные с послеродовым периодом...» F53). Мы сознательно избежали этого, учитывая противоречивость взглядов профессионального психиатрического сообщества на этиологию, клинику и течение данного расстройства. В основную группу отбирались женщины с суммарным баллом опросника самооценки депрессии в диапазоне риска и выше (психометрический критерий отбора). Сроки наблюдения за обследованными не превышали 14 дней, что позволило избежать решения вопроса о наличии/отсутствии у обследованных легкого депрессивного эпизода; 2) исследовались матери детей с легкими и умеренными формами перинатальной патологии, пребывающие в стационарных условиях. Высокие цифры шкал тревоги и депрессии у обследованных основной группы не подлежат однозначной интерпретации. Скорее всего — это суммарного эффекта влияния послеродового аффективного колебания настроения и реальных психотравмирующих переживаний, связанных с беспокойством матери за состояние ребенка. Выявленные в нашем исследовании результаты должны ограничиться обследованным контингентом, и их нельзя экстраполировать на популяцию женщин со здоровыми детьми.

Настоящая работа является фрагментом более объемного клинико-динамического исследования послеродовых аффективных расстройств у женщин в краткосрочной и отделенной перспективе.

Литература / References

1. Иванов Д.О., Сулова Г.А., Суренкова И.Н. Исследование моторного развития недоношенных детей в условиях амбулаторно-поликлинической службы. *Педиатр*. 2021;12(1):43–50. Ivanov DO, Suslova GA, Surenkova IN. Study of the motor development of premature babies in the outpatient service. *Pediatr*. 2021;12(1):43–50. <https://doi.org/10.17816/PED12143-50> (In Russ.).
2. Наследов А.Д. Математические методы психологического исследования. Анализ и интерпретация данных. Учебное пособие, 3-е изд., стереотип. — СПб.: Речь, 2008. Nasledov A.D. *Matematicheskiye metody psikhologicheskogo issledovaniya. Analiz i interpretatsiya dannykh. Uchebnoye posobiye*, 3-ye izd., stereotip. — SPb.: Rech', 2008. (In Russ.).
3. Соболева М.В., Батуев А.С. Влияние семейного конфликта на психомоторное развитие ребенка первых полутора лет жизни. *Вопросы психологии*. 2004;5:11. Soboleva MV, Batuev AS. Influence of family conflict on the psychomotor development of a child in the first year and a half of life. *Voprosy psihologii*. 2004;5:11 (In Russ.).
4. Тарабрина Н.В. Практикум по психологии посттравматического стресса. СПб: Питер, 2001. Tarabrina N.V. *Praktikum po psikhologii posttravmaticheskogo stressa*. SPb: Piter, 2001. (In Russ.).
5. Ткаченко А.К., Устинович А.А., Романова О.Н., Ключарева А.А., Новак Л.В. Желтухи неонатального периода: учебно-методическое пособие Минск: БГМУ, 2017. Tkachenko A.K., Ustinovich A.A., Romanova O.N., Klyuchareva A.A., Novak L.V. *Zheltukhi neonatal'nogo perioda: uchebno-metodicheskoye posobiye* Minsk: BGMU, 2017. (In Russ.).
6. Ханин Ю.П. Краткое руководство к применению шкалы реактивной и личностной тревожности Ч.Д. Спилберга. М.: ЛМИИТЕК, 1976. Khanin Yu.P. *Kratkoye rukovodstvo k primeneniyu shkaly reaktivnoy i lichnostnoy trevozhnosti Ch.D. Spilberga*. M.: LMIITEK, 1976. (In Russ.).
7. Balbierz A, Bodnar-Deren S, Wang JJ, et al. Maternal depressive symptoms and parenting practices 3-months postpartum. *Matern Child Health J*. 2015;19(6):1212–1219. <https://doi.org/10.1007/s10995-014-1625-6>
8. Bank AM, Barr R, Calvert SL, et al. Maternal depression and family media use: a questionnaire and diary analysis. *J Child Fam Stud*. 2012;21(2):208–216. <https://doi.org/10.1007/s10826-011-9464-1>
9. Beck AT, et al. An Inventory for Measuring Depression. *Archives of general psychiatry*. 1961;4(6):561–571.
10. Beck CT. Revision of the Postpartum Depression Predictors Inventory. *J Obstet. Gynecol. Neonatal Nurs*. 2002;31:394–402 <https://doi.org/10.1111/j.1552-6909.2002.tb00061.x>
11. Besser A, Priel B, Flett G, Wiznitzer A. Linear and nonlinear models of vulnerability to depression: personality and postpartum depression in a high-risk population. *Individ Differ Res*. 2007;5:1–29.
12. Fogel A. *Developing Through Relationships*. Chicago: University of Chicago Press. 1993.
13. Gil S, Teissedre F, Chambres P, et al. The evaluation of emotional facial expressions in early postpartum depression mood: a difference between adult and baby faces. *Psychiatry Res*. 2011;186(2–3):281–286 <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2010.06.015>
14. Goodman JH, Watson GR, Stubbs B. Anxiety disorders in postpartum women: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*. 2016;203:292–331 <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.05.033>
15. Hibino Y, Takaki J, Kambayashi Y, et al. Relationship between the Noto-Peninsula earthquake and maternal post-natal depression and child-rearing. *Environ Health Prev Med*. 2009;14(5):255–260 <https://doi.org/10.1007/s12199-009-0090-0>
16. Kerstis B, Engstrom G, Edlund B, et al. Association between mothers' and fathers' depressive symptoms, sense of coherence and perception of their child's temperament in early parenthood in Sweden. *Scand J Public Health*. 2013;41(3):233–239 <https://doi.org/10.1177/1403494812472006>
17. Kohlhoff J, Barnett B. Parenting self-efficacy: links with maternal depression, infant behaviour and adult attachment. *Early Hum Dev*. 2013;89(4):249–256. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2013.01.008>
18. Lanzi RG, Bert SC, Jacobs BK. Depression among a sample of first-time adolescent and adult mothers. *J Child Adolesc Psychiatr Nurs*. 2009;22(4):194–202. <https://doi.org/10.1111/j.1744-6171.2009.00199.x>
19. Lilja G, Edhborg M, Nissen E. Depressive mood in women at childbirth predicts their mood and relationship with infant and partner during the first year postpartum. *Scand J Caring Sci*. 2012;26(2):245–253 <https://doi.org/10.1111/j.1471-6712.2011.00925.x>
20. Logsdon MC, Wisner KL, Pinto-Foltz MD. The impact of postpartum depression on mothering. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2006;35:652–658. <https://doi.org/10.1111/j.1552-6909.2006.00087>
21. McDonagh M, Matthews A, Phillipi C. Depression drug treatment outcomes in pregnancy and the postpartum period: a systematic review and meta-analysis. *Obstetrics & Gynecology*. 2014;3(124):526–534
22. Milgrom J, Ericksen J, McCarthy R, Gemmill AW. Stressfull impact of depression on early mother-infant relations. *Stress Healt*. 2006;22:229–38 <https://doi.org/10.1002/smi.1101>
23. Ngai F-W, Wai-Chi Chan S and Ip WY. Predictors and correlates of maternal role competence and satisfaction. *Nurs Res*. 2010;59(3):185–193.

- <https://doi.org/10.1097/NNR.0b013e3181dbb9ee>
24. O'Hara MW. *Postpartum depression: what we know. Journal of Clinical Psychology.* 2009;65:1258–1269 <https://doi.org/10.1002/jclp.20644>
25. Paulson JE, Dauber S, Leiferman JA. *Individual and combined effects of postpartum depression in mothers and fathers on parenting behaviour. Pediatrics.* 2006;118:659–668. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-2948>
26. Robertson E, Grace Sh, Wallington T, Stewart DE. *Antenatal risk factors for postpartum depression: a synthesis of recent literature. General Hospital Psychiatry.* 2004;26:289–295.
27. Rojas G, Fritsch R, Guajardo V. et al. *Characterization of depressed mothers in the postpartum. Rev. Med. Chil.* 2010;138 (5):536–542.
28. Taaffe McLearn K, Minkovitz CC, Strobino DM, et al. *The timing of maternal depressive symptoms and mothers' parenting practices with young children: implications for pediatrics practice. Pediatrics.* 2006;118:174–82. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-1551>
29. Yamashita H, Yoshida K. *Screening and intervention for depressive mothers of new-born infants. Seishin Shinkeigaku Zasshi.* 2003;105(9):1129–1135.

Сведения об авторах

Кощавцев Андрей Гелиевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры психиатрии и наркологии Санкт-Петербургского Государственного Педиатрического Медицинского Университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2. E-mail: mdsppb@yandex.ru

Поздняк Вера Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры психиатрии и наркологии Санкт-Петербургского Государственного Педиатрического Медицинского Университета Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: egodoe@yandex.ru

Гречаный Северин Вячеславович - доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии Санкт-Петербургского Государственного Педиатрического Медицинского Университета Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: svgrechany@mail.ru

Поступила 09.02.2023

Received 09.02.2023

Принята в печать 20.06.2023

Accepted 20.06.2023

Дата публикации 20.12.2023

Date of publication 20.12.2023

Структурированное профессиональное психологическое суждение в системе оценки риска общественной опасности лиц с психическими расстройствами

Макушкина О.А., Леурда Е.В.
Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии
имени В.П. Сербского, Москва, Россия

Оригинальная статья

Резюме. Приведены результаты апробации Протокола структурированного профессионального суждения, разработанного для оценки психологических факторов, оказывающих влияние на формирование общественно опасного поведения у лиц с тяжелыми психическими расстройствами. С целью определения психометрических свойств и прогностической достоверности с применением Протокола обследовано 160 больных обоих полов с устойчивым противоправным и законопослушным поведением, средний возраст 40 ± 13 лет. Проведена оценка наличия у респондентов: аффективной ригидности, экстрапунитивной направленности фрустрационной реакции, когнитивной ригидности, заниженной самооценки, интернального локуса контроля, отсутствия эмпатии, эгоцентризма, способности к рефлексии жизненного опыта. Каждому признаку присваивался балл, баллы суммировались, сумма сопоставлялась с пороговым значением. Прогностическая достоверность оценивалась с помощью ROC-анализа (Receiver Operating Characteristics). Чувствительность и специфичность составили 98,1% и 88,1% соответственно. Площадь под ROC-кривой равна $0,97 \pm 0,01$ с 95% ДИ: 0,951-0,989. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Данный Протокол не является самостоятельным инструментом, а служит дополнением к методике Структурированной оценки риска опасного поведения (СОРОП) и клинической оценке. Его интеграция в процедуру определения риска обеспечит реализацию комплексного мультидисциплинарного подхода при вынесении суждения о потенциальной общественной опасности больного, повысит его объективность и доказательность.

Ключевые слова: лица с психическими расстройствами, противоправное поведение, общественно опасные действия, профилактика, оценка риска, психологические факторы риска, протективные факторы, протокол структурированного профессионального психологического суждения.

Информация об авторах

Макушкина Оксана Анатольевна — e-mail: makushkina@serbsky.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9081-8257>

Леурда Елена Валентиновна — e-mail: elenaleurda@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9707-4118>

Как цитировать: Макушкина О.А., Леурда Е.В. Структурированное профессиональное психологическое суждение в системе оценки риска общественной опасности лиц с психическими расстройствами. *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева.* 2023; 57:4:66-74. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2023-4-801>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Structured professional psychological judgment for assessing the risk of public danger in persons with mental disorders

Oxana A. Makushkina, Elena V. Leurda
Serbsky National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology, Moscow, Russia

Research article

Summary. The results of the approbation of the Protocol of structured professional judgment developed for the assessment of psychological factors influencing the formation of socially dangerous behavior in persons with severe mental disorders are presented. In order to determine psychometric properties and prognostic

Автор, ответственный за переписку: Макушкина Оксана Анатольевна, e-mail: makushkina.oxana@gmail.com

Corresponding author: Oxana A. Makushkina — e-mail: makushkina.oxana@gmail.com

© Макушкина О.А., Леурда Е.В.



reliability, 160 patients of both sexes with persistent illegal and law-abiding behavior, average age 40 ± 13 years, were examined using the Protocol. The respondents were assessed for affective rigidity, extrapunitive orientation of frustration reaction, cognitive rigidity, low self-esteem, internal locus of control, lack of empathy, egocentrism, ability to reflect on life experience. Each feature was assigned a score, the scores were summed up, the amount was compared with the threshold value. Prognostic reliability was assessed using ROC analysis (Receiver Operating Characteristics). Sensitivity and specificity were 98.1% and 88.1%, respectively. The area under the ROC curve is 0.97 ± 0.01 with 95% CI: 0.951-0.989. The resulting model was statistically significant ($p < 0.001$). This Protocol is not an independent tool, but serves as an addition to the methodology of Structured Risk Assessment of Dangerous Behavior (SOROP) and clinical assessment. Its integration into the risk determination procedure will ensure the implementation of a comprehensive multidisciplinary approach in making judgments about the potential public danger of the patient, will increase its objectivity and evidence.

Keywords: persons with mental disorders, illegal behavior, socially dangerous actions, prevention, risk assessment, psychological risk factors, protective factors, protocol of structured professional psychological judgment.

Information about the authors:

Oxana A. Makushkina* — e-mail: makushkina@serbsky.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9081-8257>
Elena V. Leurda - e-mail: elenaleurda@gmail.com ; <https://orcid.org/0000-0001-9707-4118>

To cite this article: Makushkina OA, Leurda EV. Structured professional psychological judgment for assessing the risk of public danger in persons with mental disorders. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2023; 57:4:66-74. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2023-4-801>. (In Russ.)

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

К валифицированная оценка потенциальной общественной опасности лиц с психическими расстройствами с разработкой на этой основе эффективных стратегий по ее предупреждению является важной задачей медицинских специалистов. Особое значение в данном контексте имеет определение факторов, оказывающих влияние на формирование противоправного поведения [4, 20].

Существуют несколько подходов к оценке риска. При клиническом подходе психиатры оценивают риск совершения опасных действий, используя индивидуальные клинические характеристики пациентов, отбирая факторы риска, исходя из своих знаний и опыта. Их оценка зависит от профессиональных представлений, уровня подготовки и клинического опыта. При подходе, называемом в зарубежной литературе актуарным, прогноз строится на использовании факторов риска опасного поведения, установленных в эмпирических исследованиях и обладающих статистической значимостью (факторы риска, полученные при изучении группы индивидов, применяются для прогноза будущего насилия в отношении иного субъекта). Основанный на анализе преимущественно статичных сведений о больном (анамнестических), данный подход не позволяет определять динамические факторы и, как следствие, оценка всего многообразия параметров, влияющих на риск общественной опасности, затруднена [21]. Структурированные профессиональные суждения сочетают в себе эмпирические данные о факторах риска и клинические характеристики. Этот метод является попыткой преодолеть разрыв между клиническими и актуарными подходами путем их объединения в структурированное профессиональное руководство для клинической практики. Выделено четыре поколения формали-

зованных инструментов оценки вероятности насильственного поведения у лиц с психическими расстройствами. Третье и четвертое поколения представляют собой переход от анализа статичных факторов риска к методу структурированного профессионального суждения [15, 16, 17, 19]. В четвертом поколении инструментов наряду с факторами риска, интегрированы протективные факторы. В частности, это такие методы как SAPROF (Structured Assessment of Protective Factors for violence risk — Структурированная оценка защитных факторов риска насилия) [14], START (Short Term Assessment of Risk and Treatability — Краткосрочная оценка риска и способности к лечению) [13], Структурированная оценка риска опасного поведения (СОРОП) [7].

Роль психологических факторов, способствующих или препятствующих совершению противоправных действий, в существующих инструментах в достаточной степени не отражена. Исследователи отмечают необходимость комплексного анализа индивидуально-психологических особенностей пациентов [12], однако данные факторы выделяются разрозненно, без учета их взаимодействия между собой, а способ структурированной оценки психологических характеристик, оказывающих влияние на формирование противоправного поведения у лиц с тяжелыми психическими расстройствами, не представлен. Ввиду мультифакториальной природы общественной опасности интеграция в систему оценки риска психологических особенностей и создание протокола структурированного профессионального суждения специалистов-психологов, включающего в себя не только факторы риска, но и протективные параметры, представляет большую актуальность. Подобный инструмент может помочь реализации более дифференцированного психологического и психиатрического со-

проведения пациентов, проведению психотерапевтической работы, направленной на снижение общественной опасности и улучшение качества жизни больных [1, 2, 5, 6, 14].

С учетом изложенного, сотрудниками ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» был разработан Протокол структурированного профессионального психологического суждения (Протокол) [8]. Данный Протокол не является самостоятельным инструментом и планируется к использованию в качестве дополнения к методике СОРОП для повышения точности прогнозирования потенциальной общественной опасности лиц с тяжелыми психическими расстройствами, формирования персонализированных стратегий по ее предупреждению. СОРОП учитывает клинические, анамнестические и социальные факторы, оказывающие влияние на формирование противоправного поведения, однако оценка психологических характеристик с помощью данного инструмента не проводится. В этой связи решено дополнить методику протоколом, включающим в себя психологические предикторы, что может помочь структурировать профессиональные суждения специалистов и улучшить качество прогнозирования риска.

Цель настоящего исследования: оценка психометрических свойств и прогностической достоверности Протокола структурированного профессионального психологического суждения.

Материалы и методы

Тип исследования: наблюдательное описательное. Исследование проводилось на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России, ГБУЗ МО «Психиатрическая больница №2 имени В.И. Яковенко», ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 5 ДЗМ» и ГБУ г. Москвы «Психиатрическая клиническая больница №4 им. П.Б. Ганнушкина».

Проведена оценка психологических характеристик двух групп респондентов с тяжелыми формами психической патологии: лица с устойчивым противоправным поведением, совершившие 2 и более правонарушения ($n=80$ — основная группа); лица с законопослушным поведением ($n=80$ — группа сравнения). Общее количество обследованных — 160 человек обоих полов в возрасте от 18 до 80 лет, средний возраст 40 ± 13 . Включение в исследование проводилось методом сплошного отбора.

Критерии включения в основную группу (ОГ): верифицированный диагноз тяжелого психического расстройства, неоднократное (2 и более раз) привлечение к уголовной ответственности, решение судебно-психиатрической экспертной комиссии о невменяемости больного на момент совершения общественно опасных действий (ООД). Критерии включения в группу сравнения (ГС): верифицированный диагноз тяжелого психического расстройства, отсутствие привле-

чения к уголовной ответственности в анамнезе, возраст старше 18 лет. Критерии исключения для ГС — госпитализация в психиатрический стационар в недобровольном порядке на основании пункта а) ст. 29 Закона РФ «О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании». Исследование проводилось в соответствии с правилами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice—GCP), утвержденными Национальным стандартом Российской Федерации (ГОСТ Р 52379-2005).

Группы сопоставимы по нозологической структуре психической патологии. У респондентов преобладали расстройства шизофренического спектра, составившие 57,5% в основной группе и 72,5% в группе сравнения (ОГ $n=46$; ГС $n=58$), органические психические расстройства — 31,5% в основной группе и 25,0% в группе сравнения ($n=25$; $n=20$ соответственно). Умственная отсталость была диагностирована у 11,0% респондентов основной группы и 2,5% группы сравнения (ОГ $n=9$; ГС $n=2$). В основной группе у 57,5% ($n=46$) обследованных имелся коморбидный синдром зависимости от алкоголя, у 28,7% ($n=23$) — синдром зависимости от нескольких психоактивных веществ (ПАВ). У респондентов в группе сравнения болезни зависимости отсутствовали.

Применялись клинический, клинико-психологический и математико-статистический методы. На всех респондентов заполнен Протокол структурированного профессионального психологического суждения.

Для разработки Протокола проведено несколько этапов исследования. На первом этапе были обследованы 160 пациентов с тяжелыми формами психической патологии (80 с противоправным поведением и 80 с законопослушным) [8]. Проанализированы 23 психологических признака, описанных в научной литературе в качестве протективных факторов или факторов риска общественной опасности. Выполнен сравнительный анализ данных признаков с помощью критерия χ^2 Пирсона, установлены статистически значимые межгрупповые различия, на основе которых с помощью метода CHAID было построено дерево решений определения риска совершения ООД. В результате определены высокоинформативные, статистически значимые психологические факторы, вносящие вклад в формирование общественно опасного поведения. К ним относятся: аффективная ригидность, направленность фрустрационной реакции, эмпатия, локус контроля, когнитивная ригидность, самооценка, эгоцентризм, способность к рефлексии жизненного опыта. Установлено, что наличие у пациентов экстрапунитивной направленности фрустрационной реакции, аффективной ригидности и когнитивной ригидности может повышать риск противоправного поведения. Вероятность совершения противоправных действий становилась ниже при отсутствии всех трех указанных факторов, а также наличии следующих, вероятно, протективных психологических характеристик: заниженной и адекватной самооо-

Таблица 1. Протокол структурированного психологического профессионального суждения
Table 1. Structured Psychological Professional Judgment Protocol

Параметры оценки	Балл, присваиваемый при наличии оцениваемого параметра
Аффективная ригидность	+3,6
Экстрапунитивная направленность фрустрационной реакции	+5,3
Когнитивная ригидность	+0,3
Эгоцентризм	+0,4
Заниженная или адекватная самооценка	-2,9
Способность к рефлексии жизненного опыта	-1,11
Интернальный локус контроля	-1,62
Отсутствие эмпатии	+1,32

ценки, интернального локуса контроля. Определено, что дополнительный учет иных характеристик (эмпатия, эгоцентризм, способность к рефлексии жизненного опыта) повышает точность прогноза. Специалист, проводящий оценку, должен определить наличие/отсутствие у больного данных психологических особенностей с заполнением Протокола. Рекомендовано применение классического набора экспериментально-психологических методов [11]: метода наблюдения и беседы, методики диагностики самооценки Дембо-Рубинштейн, теста толерантности к фрустрации С. Розенцвейга [3], проективной методики «Рисунок человека» К. Махвер [10], методики исследования локуса контроля (Rotter's Internal/External Locus of Control Scale); а также опросника MMPI (Minnesota Multiphasic Personality Inventory).

На втором этапе разработки Протокола с помощью метода дискриминантного анализа каждому выделенному предиктору был присвоен балл. Исползованная балльная оценка основана на величинах прогностических коэффициентов, распределение баллов представлено в Табл.1.

Пороговое значение суммы баллов в точке cut-off определено с помощью ROC-анализа — его величина составила (-) 0,3. При данном значении чувствительность и специфичность метода составили 97,5% и 85% соответственно. Площадь под ROC-кривой равна $0,971 \pm 0,011$ с 95% ДИ: 0,948-0,993. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Таким образом, критическим значением суммы баллов по протоколу являлось (-) 0,3, при данном значении и выше риск общественной опасности повышался.

В процессе настоящего исследования по апробации Протокола, верификация результатов и статистическая обработка данных проводилась с помощью Microsoft Excel 2019 и IBM SPSS Statistics 26. Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Количественные данные в случае отсутствия нормального распределения описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ($Q_1 - Q_3$). Сравнение номинальных данных проводилось при

помощи критерия χ^2 Пирсона. Для сравнения независимых совокупностей в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовался U-критерий Манна-Уитни. Оценка конвергентной валидности проводилась с помощью коэффициента ранговой корреляции ρ Спирмена. Метод позволяет выявить корреляционную связь между количественными показателями, описать ее направление, силу (тесноту), статистическую значимость. Теснота связи оценивалась с помощью шкалы Чеддока. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых. С его помощью определялось оптимальное разделяющее значение количественного признака, позволяющее классифицировать пациентов по степени риска исхода, обладающее наилучшим сочетанием чувствительности и специфичности (cut-off). Качество прогностической модели, полученной данным методом, оценивалось исходя из значений площади под ROC-кривой со стандартной ошибкой, 95% доверительным интервалом (ДИ) и уровня статистической значимости [18]. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным $p < 0,05$.

Результаты

С целью оценки прогностических способностей Протокола структурированного профессионального психологического суждения выполнено несколько этапов математико-статистической обработки данных, полученных в процессе обследования 160 респондентов.

Первый этап.

С помощью критерия хи-квадрат проведен сравнительный анализ наличия/отсутствия у респондентов параметров оценки, вошедших в Протокол, с выявлением межгрупповых различий. Полученные результаты представлены в Табл.2.

Второй этап: определение порогового значения и оценка валидности

На данном этапе после заполнения Протоколов для каждого респондента произведен подсчет

Таблица 2. Межгрупповое сравнение психологических характеристик, оказывающих влияние на формирование противоправного поведения
Table 2. Intergroup comparison of psychological predictors influencing the formation of illegal behavior

Параметры оценки	Категории	Группы (n, %)	
		Сравнения	Основная
Аффективная ригидность*	Отсутствие	74 (92,5)	11 (13,8)
	Наличие	6 (7,5)	69 (86,2)
Экстрапунитивная направленность фрустрационной реакции*	Отсутствие	73 (91,2)	3 (3,8)
	Наличие	7 (8,8)	77 (96,2)
Когнитивная ригидность*	Отсутствие	63 (78,8)	11 (13,8)
	Наличие	17 (21,2)	69 (86,2)
Эгоцентризм*	Отсутствие	71 (88,8)	8 (10,0)
	Наличие	9 (11,2)	72 (90,0)
Заниженная или адекватная самооценка*	Отсутствие	9 (11,2)	69 (86,2)
	Наличие	71 (88,8)	11 (13,8)
Способность к рефлексии жизненного опыта*	Отсутствие	7 (8,8)	68 (85,0)
	Наличие	73 (91,2)	12 (15,0)
Интернальный локус контроля*	Отсутствие	10 (12,5)	77 (96,2)
	Наличие	70 (87,5)	3 (3,8)
Эмпатия*	Отсутствие	12 (15,0)	59 (73,8)
	Наличие	68 (85,0)	21 (26,2)

* — различия показателей статистически значимы ($p < 0,001$)

n — количество респондентов

Таблица 3. Сравнительный анализ групп респондентов по сумме баллов Протокола
Table 3. Comparative analysis in two groups according to the sum of scores of the Protocol

Группы	Баллы			P
	Me	Q ₁ —Q ₃	n	
Основная	(+)9,24	(+)8,13 — (+)9,24	80	< 0,001*
Сравнения	(-)4,31	(-)4,31 — (-)2,9	80	

* — различия показателей статистически значимы ($p < 0,001$)

Me — медиана

Q₁—Q₃ — межквартильный размах

суммы баллов в соответствии с ранее разработанной с помощью дискриминантного анализа шкалой (Табл.1). Анализ результатов бальной оценки в двух группах проведен с помощью критерия U-критерия Манна-Уитни. Результаты представлены в Табл.3.

Несмотря на то, что на этапе разработки Протокола нами уже выбрано пороговое значение, величина которого составила (-) 0,3 балла, было решено уточнить данное значение на общей совокупности респондентов (160 респондентов, участвовавших в исследовании на этапе разработки Протокола и 160 респондентов из настоящего исследования). Таким образом, для более

точной прогностической оценки значение порога классификации (значение факторной переменной, разделяющего пациентов на 2 группы — точка cut-off) определено с помощью метода анализа ROC-кривых на выборке 320 респондентов.

В результате пороговое значение суммы баллов по Протоколу структурированного профессионального психологического суждения в точке cut-off составило (-) 0,43 балла. Чувствительность и специфичность метода при данном пороговом значении были 98,1% и 88,1% соответственно. Площадь под ROC-кривой, соответствующая взаимосвязи прогноза риска противоправных действий и суммы баллов, составила $0,97 \pm 0,01$ с 95%

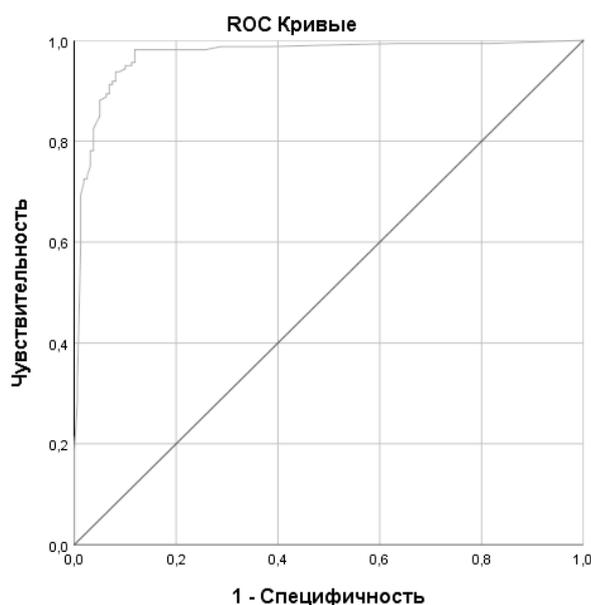


Рис. 1. ROC-кривая
Fig 1. ROC-curve

ДИ: 0,951-0,989. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). При оценке зависимости риска совершения противоправных действий от суммы баллов по Протоколу, получена следующая ROC-кривая, представленная на Рис.1.

Оценка конвергентной валидности Протокола с методикой СОРОП была проведена с помощью корреляционного анализа Спирмена. Установлена значимая прямая корреляционная связь общего балла СОРОП с общим баллом по Протоколу ($r = 0,728$; $p < 0,001$). Выявленная корреляционная связь имела высокую тесноту по шкале Чеддока.

Обсуждение

Согласно результатам исследования, представленным в Табл.2, такой предиктор как аффективная ригидность выявлен у 86,2% респондентов основной группы, при этом у лиц из группы сравнения данный фактор представлен только в 7,5% случаев. Экстрапунитивная направленность фрустрационной реакции определена у 96,2% респондентов ОГ, и лишь у 8,8% пациентов ГС обнаруживали подобный способ реакции на фрустрацию. Когнитивная ригидность выявлена у 86,2% респондентов основной группы и у 21,2% в группе сравнения. Эти три показателя в совокупности являются значимыми для формирования общественно опасного поведения [8]. Вероятно, совокупность таких психологических особенностей как аффективная ригидность, внешне обвиняющая позиция, свойственная при экстрапунитивной направленности фрустрационной реакции, а также недостаточная способность к адаптации, которая наблюдается у пациентов с когнитивной ригидностью могут приводить к выраженным

нарушениям саморегуляции, повышающим риск общественной опасности.

У 88,8% респондентов группы сравнения выявлена заниженная или адекватная самооценка, в основной группе такие особенности установлены только у 13,8% больных. Интернальный локус контроля (ИЛК) определен у 87,5% респондентов группы сравнения, и лишь в 3,8% случаев в ОГ. По-видимому, заниженная, а также адекватная самооценка и интернальный локус контроля могут выступать как протективные факторы, снижающие риск общественной опасности ввиду того, что при наличии таких особенностей пациенты более чувствительны к своим ошибкам, оценке со стороны окружающих и готовы к принятию ответственности за происходящее в их жизни. Определено, что при наличии данных протективных факторов и отсутствии таких предикторов как аффективная ригидность, экстрапунитивная направленность фрустрационной реакции и когнитивная ригидность, риск общественной опасности снижается.

Другими параметрами, которые требуют оценки, являются эгоцентризм, эмпатия и способность к рефлексии жизненного опыта. Установлено, что респонденты основной группы чаще демонстрировали эгоцентризм и отсутствие эмпатии (90,0% и 73,8% соответственно). Подобные психологические особенности вследствие формирования «дефицита высших эмоций» могут способствовать совершению противоправных действий по негативно-личностному психопатологическому механизму [9]. Способность к рефлексии жизненного опыта определена у 91,2% обследованных лиц из группы сравнения, в то время как в основной группе лишь 15,0% респондентов имели такую психологическую характеристику.

При оценке суммы баллов по Протоколу в двух группах (таблица 3) установлены значимые статистические различия между группой респондентов, совершивших общественно опасные действия (основная группа), и группой без противоправного поведения (группа сравнения). Обследованные из основной группы набрали большее количество баллов. Распределение баллов показывает, что лица с законопослушным поведением находятся в зоне отрицательных значений, тогда как респонденты основной группы в зоне положительных.

Пороговое значение суммы баллов при применении Протокола структурированного профессионального психологического суждения составляет (-)0,43 балла. При сумме, равной или превышающей данное значение, прогнозируется повышение риска общественной опасности. В результате апробации показана достаточная конвергентная валидность Протокола.

По результатам математико-статистической обработки данных, можно сделать вывод о достаточно хорошей прогностической способности Протокола, включающего следующие параметры оценки: аффективная ригидность, экстрапунитивная направленность фрустрационной реакции, когнитивная ригидность, заниженная самооценка, интернальный локус контроля, отсутствие эмпатии, эгоцентризм, способность к рефлексии жизненного опыта. Данный Протокол, содержащий индивидуальные личностные характеристики, оказывающие влияние на формирование общественной опасности лиц с психическими расстройствами, не является самостоятельным инструментом, рекомендуется к применению в дополнение к методике СОРОП и клиническому методу.

Для комплексной оценки риска предлагается следующий алгоритм:

Сбор необходимой информации с помощью психологических методов и инструментов, указанных в данной публикации.

Сбор информации, необходимой для заполнения СОРОП.

Подсчет общего балла по методике СОРОП и его оценка в соответствии с инструкцией [7].

Подсчет общего балла по Протоколу структурированного профессионального психологического суждения и его сопоставление с пороговым значением ((-)0,43 балла). При сумме баллов, равной или превышающей данное значение, делается заключение о том, что у пациента имеется повышенный риск общественной опасности.

Соотнесение результатов, полученных с помощью СОРОП и Протокола с результатами клинического обследования и наблюдения, принятие решения о риске противоправного поведения, необходимости и объеме психотерапевтической и психологической коррекции с конкретным пациентом.

Заключение

В настоящей публикации представлены результаты апробации Протокола структурированного профессионального психологического суждения, дополняющего методику СОРОП. С помощью современного математико-статистического инструментария показано, что Протокол обладает высоким уровнем надежности и прогностической способности для определения потенциальной общественной опасности лиц с тяжелыми психическими расстройствами. Полученные результаты позволяют рекомендовать Протокол к применению психиатрам, клиническим психологам в комплексной процедуре оценки риска, а также для определения мишеней направленной психотерапевтической и психологической коррекции с целью его снижения. Ввиду того, что в настоящее время вклад психологических признаков, оказывающих влияние на вероятность противоправного поведения, оценивается не в полной мере, выделение высокоинформативных статистически значимых психологических предикторов, структурирование процедуры их выявления позволит повысить точность, информативность и доказательность решений, принимаемых специалистами.

Литература / References

1. Белякова М.Ю. Нарушения социальной апперцепции как фактор риска криминализации больных шизофренией. *Психическое здоровье*. 2020;(1):57-64.
Belyakova MYu. Deficiency of social apperception as a risk factor for criminalization of schizophrenia patients. *Psikhicheskoye zdorov'ye*. 2020;(1):57-64. (In Russ.).
<https://doi.org/10.25557/2074-014X.2020.01.57>
2. Белякова М.Ю., Булыгина В.Г. Особенности нарушений мышления, социальной перцепции и саморегуляции у больных шизофренией с криминальным анамнезом. *Психология и право*. 2020;10(4):139-151.
Belyakova MYu, Bulygina VG. Specifics of impaired thinking, social perception and self-regulation in schizophrenic individuals with criminal case history. *Psikhologiya i pravo*. 2020;10(4):139-151. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17759/psylaw.2020100410>
3. Виноградова М.Г., Рыжов А.Л. Метод качественного анализа в работе с тестом рисуночной фрустрации С. Розенцвейга: I. Мотивационный аспект. *Сибирский психологический журнал*. 2011; (42): 29-43.
Vinogradova MG, Ryzhov AL. Qualitative analysis in work with test picturesque frustration s. rosenzweig. I. Motivational aspect. *Sibirskiy psikhologicheskoy zhurnal*. 2011;(42):29-43. (In Russ.).
4. Котов В.П., Мальцева М.М. Диагностика потенциальной общественной опасности больных с психическими расстройствами. *Функ-*

- циональный диагноз в судебной психиатрии. М., 2001.
- Kotov V.P., Mal'tseva M.M. *Diagnostika potentsial'noy obshchestvennoy opasnosti bol'nykh s psikhicheskimi rasstroystvami. Funktsional'nyy diagnost v sudebnoy psikhiiatrii.* М., 2001. (In Russ.).
5. Кулыгина М.А., Макушкина О.А. Перспективы научной разработки психологических аспектов профилактики общественной опасности лиц с психическими расстройствами. *Российский психиатрический журнал* 2019;(1):4–9. Kulygina MA, Makushkina OA. *Future development of psychological aspects of social danger prevention in mentally ill.* *Rossiyskiy psikhiiatricheskii zhurnal* 2019;(1):4–9. (In Russ.). <https://doi.org/10.24411/1560-957X-2019-11901>
 6. Лысенко Н.Е., Дубинский А.А. Индивидуально-типологические факторы совершения повторных ООД психически больными. *Медицинская психология в России.* 2020;12(4):11. Lysenko NE, Dubinsky AA. *Individual typological factors of repeated violent acts by mentally ill persons.* *Meditsinskaya psikhologiya v Rossii.* 2020;12(4):11. (In Russ.). <https://doi.org/10.24412/2219-8245-2020-4-11>.
 7. Макушкина О.А. Методика структурированной оценки риска опасного поведения лиц с психическими расстройствами (СОРОП): Методические рекомендации. М.: ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского», 2020. Makushkina O.A. *Metodika strukturirovannoy otsenki riska opasnogo povedeniya lits s psikhicheskimi rasstroystvami (SOROP): Metodicheskiye rekomendatsii.* М.: FGBU «NMITS PN im. V.P. Serbskogo», 2020. (In Russ.).
 8. Макушкина О.А., Леурда Е.В. Психологические факторы в системе оценки риска и превенции общественно опасного поведения лиц с психическими расстройствами. *Психическое здоровье* 2022;17(9):3-12. Makushkina OA, Leurda EV. *Psychological factors in the system of risk assessment and prevention of socially dangerous behavior of persons with mental disorders.* *Psikhicheskoye zdorov'ye* 2022;17(9):3-12. (In Russ.). <https://doi.org/10.25557/2074-014X.2022.09.3-12>
 9. Мальцева М.М. Психопатологические механизмы общественно опасных действий больных с психическими расстройствами. *Руководство по судебной психиатрии: Практическое пособие.* Москва: ООО «Издательство ЮРАЙТ», 2021. Mal'tseva M.M. *Psikhopatologicheskiye mekhanizmy obshchestvenno opasnykh deystviy bol'nykh s psikhicheskimi rasstroystvami. Rukovodstvo po sudebnoy psikhiiatrii: Prakticheskoye posobiye.* Moskva: ООО «Izdatel'stvo YURAYT», 2021. (In Russ.).
 10. Махвер К. Проективный рисунок человека. Москва: Смысл, 2000. Makhover K. *Proyektivnyy risunok cheloveka.* Moskva: Smysl, 2000. (In Russ.).
 11. Рубинштейн С.Я. Экспериментальные методики патопсихологии и опыт применения их в клинике: (практическое руководство): учебное пособие для студентов педагогических институтов. Москва: Апрель-Пресс, 2010. Rubinshteyn S.Ya. *Eksperimental'nyye metodiki patopsikhologii i opyt primeneniya ikh v klinike: (prakticheskoye rukovodstvo): uchebnoye posobiye dlya studentov pedagogicheskikh institutov.* Moskva: Aprel'-Press, 2010. (In Russ.).
 12. Токарева Г.М., Белякова М.Ю., Носс И.Н. Особенности внутренней картины болезни и типа отношения к болезни у психически больных лиц, совершивших повторные ООД против личности. *Медицинская психология в России.* 2020;12(4):10. Tokareva GM, Belyakova MY, Noss IN. *Internal image of the disease and attitude to the disease of mentally ill person with violent behavior.* *Meditsinskaya psikhologiya v Rossii.* 2020;12(4):10. (In Russ.). <https://doi.org/10.24412/2219-8245-2020-4-10>
 13. Griswold H, Green D, Cruise K, Belfi B, Lam J, Grossi L, Cucco E, Iskander E. *Assessing Risk for Victimization in a Forensic Psychiatric Setting Using the Short-Term Assessment of Risk and Treatability.* *Violence Vict.* 2018;33(6):1012-1035. <https://doi.org/10.1891/0886-6708.33.6.1012>.
 14. Haines A, Brown A, Javaid SF et al. *Assessing Protective Factors for Violence Risk in U.K. General Mental Health Services Using the Structured Assessment of Protective Factors.* *International journal of offender therapy and comparative criminology.* 2018;62(12):3965- 3983. <https://doi.org/10.1177/0306624X17749449>
 15. Kamorowski J. *Anatomy of risk: Cumulative disadvantage and risk assessment instruments.* Paper presented at the International Association of Forensic Mental Health Services conference, Montreal, Canada. 2019.
 16. Monahan J, Skeem J. *Risk assessment in criminal sentencing.* *Annual Review of Clinical Psychology.* 2018;(12):489-513.
 17. Natoli AP, Gottfried ED, Mulay AL. *The process-focused model for assessing risk in forensic populations: Explanation, case example, and initial plans for establishing the necessary evidence base.* *Journal of Forensic Psychology Research and Practice.* 2023;23(2):154–177. <https://doi.org/10.1080/24732850.2021.2016118>
 18. Peacock JL. *Oxford Handbook of Medical Statistics.* Oxford University Press, 2011.
 19. Ramesh T, Igoumenou A, Vazquez Montes M, Fazel S. *Use of risk assessment instruments to predict violence in forensic psychiatric hospitals: a systematic review and meta-analysis.* *Eur Psychiatry.* 2018;(52):47-53. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2018.02.007>.
 20. Whiting D, Lichtenstein P, Fazel S. *Violence and mental disorders: a structured review of associations by individual diagnoses, risk factors, and risk*

assessment. *Lancet Psychiatry*. 2021;8(2):150-161.
[https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30262-5](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30262-5)

21. Wormith JS, Craig LA, Hogue TE. (Eds.). *The Wiley handbook of what works in violence risk management: Theory, research, and practice*. 2020.
<https://doi.org/10.1002/9781119315933.ch24>

Сведения об авторах

Макушкина Оксана Анатольевна — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела профилактики и мониторинга деятельности психиатрических служб ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России. E-mail: makushkina.oxana@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9081-8257>

Леурда Елена Валентиновна — младший научный сотрудник отдела профилактики и мониторинга деятельности психиатрических служб ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России. E-mail: elenaleurda@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9707-4118>

Поступила 03.04.2023

Received 03.04.2023

Принята в печать 04.07.2023

Accepted 04.07.2023

Дата публикации 20.12.2023

Date of publication 20.12.2023

Оценка минеральной плотности костной ткани у больных эпилепсией с длительным приемом противоэпилептической терапии: пилотные данные

Сивакова Н.А., Абрамова И.В., Рыбасова В.П., Большунова О.Д., Касьянов Е.Д., Рукавишников Г.В., Хобейш М.А., Сорокин М.Ю., Лукина Л.В., Ананьева Н.И., Насырова Р.Ф., Михайлов В.А., Мазо Г.Э.
Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии
им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия

Оригинальная статья

Резюме. В настоящее время доступно большое количество антиконвульсантов с благоприятным фармакологическим профилем и высокой безопасностью. Однако, при длительном приеме противоэпилептической терапии сохраняется риск развития лекарственно-индуцированных нежелательных явлений. Одним из наиболее неблагоприятных изменений костной ткани при приеме антиконвульсантов являются остеопоротические нарушения, при которых кости теряют свою плотность и становятся более хрупкими и подверженными переломам. Проблема снижения минеральной плотности костной ткани и частых переломов у пациентов с эпилепсией является важным и не в полной мере изученным вопросом, который значительно снижает качество жизни и сопряженным со значительными экономическими затратами на лечение и реабилитацию больных эпилепсией. Изучение взаимодействия между остеопорозом и эпилепсией имеет большое значение для разработки эффективных методов своевременной диагностики, лечения и профилактики нарушения костного метаболизма. В данной статье приведены пилотные результаты исследования, посвященное изучению влияния противоэпилептической терапии на минеральный обмен и плотность костной ткани. **Цель исследования:** оценить минеральную плотность костной ткани у взрослых пациентов с эпилепсией, длительно получающих противоэпилептическую терапию. **Материалы и методы.** Обследовано 38 взрослых пациентов с эпилепсией, длительно принимающие противоэпилептические препараты. Всем пациентам было проведено общеклиническое, неврологическое обследование и денситометрическое исследование с помощью количественной компьютерной томографии в трех точках (L1, L2 и шейки бедра). **Результаты.** Снижение минеральной плотности костной ткани выявлено у 34,2% пациентов. Из них, у 29% до степени остеопения, 5,2% — остеопороза. Изменение минеральной плотности наблюдалось при медиане продолжительности приема противоэпилептической терапии 8 лет. ROC-анализ показал, что при увеличении длительности приема антиконвульсантов статистически значимо снижается минеральная плотность костной ткани ($S_{ROC} 0,929 \pm 0,052$; 95% ДИ: 0,827–1,000). При корреляционном анализе выявлена заметная теснота связи ($r = -0,626$, $p < 0,001$) между минеральной плотностью костной ткани и продолжительностью противоэпилептической терапии. **Заключение.** Результаты исследования подтверждает влияние противоэпилептической терапии на минеральную плотность костной ткани. И показывают, что вероятность развития остеопении и остеопороза при более длительном приеме антиконвульсантов выше, чем в общей популяции. Изучение воздействия противоэпилептических препаратов на костный метаболизм имеет важное клиническое значение для эффективных стратегий назначения противоэпилептической терапии больным эпилепсией и требует дальнейших исследований.

Ключевые слова: эпилепсия, минеральная плотность костной ткани, остеопороз, остеопения, денситометрия, антиконвульсанты.

Информация об авторах

Сивакова Наталия Александровна* — e-mail: dr.sivakovan@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9930-0892>

Абрамова Ирина Викторовна — e-mail: iravictorovna.ne@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0008-4102-0725>

Рыбасова Варвара Павловна — e-mail: varvara-rybasova@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0001-7692-7051>

Большунова Ольга Дмитриевна — e-mail: olyabolshunova12@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0000-6731-5910>

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

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

Автор, ответственный за переписку: Сивакова Наталия Александровна — e-mail: dr.sivakovan@gmail.com

Corresponding author: Sivakova Natalia Aleksandrovna — e-mail: dr.sivakovan@gmail.com

© Сивакова Н.А., Абрамова И.В., Рыбасова В.П., Большунова О.Д., Касьянов Е.Д., Рукавишников Г.В., Хобейш М.А., Сорокин М.Ю., Лукина Л.В., Ананьева Н.И., Насырова Р.Ф., Михайлов В.А., Мазо Г.Э.



Хобейш Мария Александровна — e-mail: mariakhobeysh@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8860-986X>

Сорокин Михаил Юрьевич — Сорокин Михаил Юрьевич — e-mail: m.sorokin@list; <https://orcid.org/0000-0003-2502-6365>

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

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

Насырова Регина Фаритовна — e-mail: reginaf@bekhterev.ru; <http://orcid.org/0000-0003-1874-9434>

Михайлов Владимир Алексеевич — e-mail: vladmikh@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7700-2704>

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

Как цитировать: Сивакова Н.А., Абрамова И.В., Рыбасова В.П., Большунова О.Д., Касьянов Е.Д., Рукавишников Г.В., Хобейш М.А., Сорокин М.Ю., Лукина Л.В., Ананьева Н.И., Насырова Р.Ф., Михайлов В.А., Мазо Г.Э. Оценка минеральной плотности костной ткани у больных эпилепсией с длительным приемом противоэпилептической терапии: пилотные данные. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2023; 57:4:75-89. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2023-4-859>.

Конфликт интересов: В.А. Михайлов — заместитель главного редактора, Г.Э. Мазо — член редакционной коллегии.

Исследование проведено при финансовой поддержке РФФ в рамках научного проекта № 23-25-00104, <https://rscf.ru/project/23-25-00104/>

Assessment of bone mineral density in epileptic patients with long-term antiepileptic therapy: pilot data

Natalia A. Sivakova, Irina V. Abramova, Varvara P. Rybasova, Olga D. Bolshunova, Evgeny D. Kasyanov, Grigory V. Rukavishnikov, Maria A. Khobeysh, Mikhail Yu. Sorokin, Larisa V. Lukina, Natalia I. Ananyeva, Regina F. Nasyrova, Vladimir A. Mikhailov, Galina E. Mazo

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

Research article

Summary. Currently, there are numerous anticonvulsants with a favorable pharmacological profile and high safety are available. However, there is still a risk of drug-induced adverse events during long-term administration of antiepileptic therapy. One of the most unfavorable changes in bone tissue associated with anticonvulsant use is osteoporotic disorders, which result in a loss of bone density, making the bones more fragile and prone to fractures. The problem of decreased bone mineral density and frequent fractures in patients with epilepsy is an important and understudied issue that significantly reduces quality of life and involves significant economic costs for the treatment and rehabilitation of epileptic patients. Studying the interaction between osteoporosis and epilepsy is of great importance for the development of effective methods for timely diagnosis, treatment and prevention of bone metabolism disorders. This article presents pilot results of a study to investigate the effect of antiepileptic therapy on mineral metabolism and bone density. **The aim** of the study: to evaluate bone mineral density in adult patients with epilepsy long-term receiving antiepileptic therapy. **Materials and methods.** Thirty-eight adult patients with epilepsy taking antiepileptic drugs for a long time were examined. All patients underwent general clinical, neurologic examination and densitometric study by quantitative computed tomography at three points (L1, L2 and femoral neck). **Results.** Decreased bone mineral density was found in 34.2% of the patients. Of them, 29% had osteopenia and 5.2% — osteoporosis. The change in mineral density was observed at a median duration of antiepileptic therapy of 8 years. ROC analysis showed that bone mineral density decreased statistically significantly with increasing duration of anticonvulsant therapy (SROC 0.929±0.052; 95% CI: 0.827-1.000). Correlation analysis revealed a markedly close association ($\rho = -0.626$, $p < 0.001$) between bone mineral density and duration of antiepileptic therapy. **Conclusion.** The results of the study confirm the effect of antiepileptic therapy on bone mineral density. And show that the probability of developing osteopenia and osteoporosis with longer duration of anticonvulsant therapy is higher than in the general population. The study of the effects of antiepileptic drugs on bone metabolism has important clinical implications for effective strategies for prescribing antiepileptic therapy in epileptic patients and requires further research.

Keywords: epilepsy, bone mineral density, osteoporosis, osteopenia, densitometry, anticonvulsants.

Information about the authors:

Natalia A. Sivakova* — e-mail: dr.sivakovan@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9930-0892>

Irina V. Abramova — e-mail: iravictorovna.ne@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0008-4102-0725>

Varvara P. Rybasova — e-mail: varvara-rybasova@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0001-7692-7051>

Olga D. Bolshunova — e-mail: olyabolshunova12@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0000-6731-5910>

Evgeny D. Kasyanov — e-mail: ohkasyan@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4658-2195>
Grigory V. Rukavishnikov — e-mail: grigory_v_r@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5282-2036>
Maria A. Khobeysheva — e-mail: mariakhobeysheva@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8860-986X>
Mikhail Yu. Sorokin — e-mail: m.sorokin@list; <https://orcid.org/0000-0003-2502-6365>
Larisa V. Lukina — e-mail: larisalu@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8500-7268>
Natalia I. Ananyeva — e-mail: ananieva_n@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7087-0437>
Regina F. Nasyrova — e-mail: reginaf@bekhterev.ru; <http://orcid.org/0000-0003-1874-9434>
Vladimir A. Mikhailov — e-mail: vladmikh@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7700-2704>
Galina E. Mazo — e-mail: galina-mazo@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7910-9129>

To cite this article: Sivakova NA, Abramova IV, Rybasova VP, Bolshunova OD, Kasyanov ED, Rukavishnikov GV, Hobeysheva MA, Sorokin MYu, Lukina LV, Ananyeva NI, Nasyrova RF, Mikhailov VA, Mazo GE. Assessment of bone mineral density in epileptic patients with long-term antiepileptic therapy: pilot data. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2023; 57:4:75-89. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2023-4-859>. (In Russ.)

Conflict of interest: Vladimir A. Mikhailov — deputy chief editor, Galina E. Mazo — member of editorial board.

Supported by Russian Science Foundation № 23-25-00104, <https://rscf.ru/en/project/23-25-00104/>

Эпилепсия — одно из распространенных психоневрологических заболеваний, которым страдают около 50 миллионов человек во всем мире [28]. Терапия противоэpileптическими препаратами (ПЭП) является основным лечением эпилепсии на протяжении длительного времени или пожизненно. В настоящее время доступно большое количество антиконвульсантов с благоприятным фармакологическим профилем и высокой безопасностью. Однако, при длительном приеме противоэpileптической терапии сохраняется риск развития лекарственно-индуцированных нежелательных явлений [1]. Одна из проблем длительного применения антиконвульсантов заключается в их влиянии на минеральный обмен и плотность костной ткани. Большинство нарушений костной ткани остаются субклиническими в течение длительного времени и могут потребоваться годы, чтобы проявиться клинически [21], поэтому изучение метаболических нарушений, ассоциированных с противоэpileптической терапией, остается важным и актуальным направлением.

Одним из наиболее неблагоприятных изменений костной ткани являются остеопоротические нарушения, при которых кости теряют свою плотность и становятся более хрупкими и подверженными переломам [13].

Остеопороз — одно из серьезных осложнений, которые могут развиваться у пациентов с эпилепсией, в том числе, на фоне приема противоэpileптической терапии [10]. Частота переломов у пациентов при эпилепсии в 2-6 раз выше, чем в общей популяции [22]. Наиболее частой причиной переломов у больных эпилепсией является падения, ушибы и травматизация во время эpileптического приступа. Пациенты получают травмы головы, конечностей, мягких тканей спины и позвоночника, что обусловлено падением с высоты своего роста во время эpileптического приступа. Однако, некоторые исследования показывают, что примерно 2/3 падений у больных эпилепсией происходят в интериктальном периоде, и только одна треть напрямую связана с при-

ступами [11, 24]. Длительный прием ПЭП также может отрицательно влиять на обмен веществ и состоянии костной ткани, усиливать процесс разрушения костей и увеличивать риск переломов [10, 18]. Имеются данные о том, что прием антиконвульсантов первого и второго поколений (барбитураты, бензодиазепины, вальпроаты, карбамазепин) приводит к снижению минеральной плотности костной ткани и, как следствие, развитию остеопороза, повышенному риску травматизации костей и патологических переломов [14, 16, 17]. Некоторые ПЭП увеличивают выведение кальция из организма, что приводит к ухудшению минеральной плотности костей и повышению их хрупкости. Одним из возможных механизмов влияния противоэpileптической терапии на минеральный обмен, является агонистическое действие на глутаматергические и ГАМК-ергические нейротрансмиссии и/или вольтаж-зависимые кальциевые, натриевые и калиевые каналы, изменяя их нейровозбуждающее действие [19].

Другими возможными механизмами, связанными с ухудшением состояния костной ткани под действием ПЭП, могут быть нарушение всасывания кальция или снижение его доступности из-за дефицита кальцитонина, изменения уровня половых гормонов, индукции печеночных ферментов, снижение ответа на паратиреоидный гормон или гиперпаратиреоз [23]. В мета-анализе, проведенном группой ученых Shen C. et al., изучалась связь между применением ПЭП и риском переломов. В исследовании проанализированы данные 22 научных работ, которые соответствовали критериям включения, и 1 292 910 участников со средним возрастом 36-82 года (относительный риск (ОР)=1,86; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,62-2,12). Результаты исследования свидетельствуют о значительной связи между применением антиконвульсантов и повышенным риском переломов. Также при анализе различных ПЭП было выявлено, что такие препараты, как фенитоин и вальпроаты, могут иметь более сильную связь с риском переломов по сравнению с другими антиконвульсанта-

ми [27]. В настоящее время отсутствуют научные данные о влиянии на костный метаболизм ПЭП новой генерации, таких как зонисамид, ламотридин, лакозамид, леветирацетам, перампанел и др.

Важнейшим критерием в диагностике остеопении и остеопороза является оценка минеральной плотности костной ткани (МПКТ), которая определяется как индивидуальными генетическими особенностями, так и различными экзогенными факторами, такими как питание, физическая активность, табакокурение, злоупотребление алкоголем и прием лекарственных препаратов [6]. Для диагностики остеопороза используются преимущественно неинвазивные методы, которые легко выполнимы, безопасны и могут повторяться неоднократно у одного и того же пациента. К таким методам относятся рентгенографическое исследование, костная денситометрия, исследование лабораторных (биохимических и генетических) маркеров костного метаболизма. Каждый из этих методов занимает свою нишу в диагностике заболевания. С целью ранней диагностики остеопороза применяются различные технологии, объединенные под общим названием «костная денситометрия», с ее помощью можно определить минеральную плотность костной ткани, являющуюся главным критерием прочности кости.

Количественная компьютерная денситометрия (Quantitative Computed Tomography, QCT), позволяет измерять объемную плотность трабекулярной кости, как значение содержания кальция в миллиграммах и граммах на кубический сантиметр объема костной ткани без наложения кортикальной кости и других тканей. QCT позволяет измерять МПКТ в центральных отделах скелета: в поясничном отделе позвоночника и в проксимальном отделе бедренной кости. В этих участках происходят наиболее тяжелые переломы. Возможность проведения измерений в поперечном сечении, заложенная в QCT, позволяет выделить этот метод среди других, так как он дает возможность дифференцированно оценивать МПКТ в трабекулярной и кортикальной костной ткани, фиксируя истинные значения МПКТ в мг/см³ и г/см³ [5]. В отличие от рентгеновской денситометрии при QCT нет искажений МПКТ, связанных с тучностью пациента, а также вызванных сопутствующей патологией, например, обызвествлением стенки аорты или участками остеосклероза, развивающимися в результате дегенеративных заболеваний или переломов позвонков [4]. QCT позволяет более точно в ряде случаев (например, при выраженном спондилезе) определить МПКТ, а также дает возможность отдельно исследовать компактную и губчатую костную ткань тел позвонков, оценить структурные характеристики губчатой кости, а ведь остеопоротическая потеря костной ткани происходит в основном в губчатой кости [4].

Кроме того, с клинической точки зрения компьютерная денситометрия по сравнению со стандартной рентгеновской денситометрией имеет ряд преимуществ:

1) большая чувствительность к особенностям метаболизма костной ткани и меньшая зависимость от дегенеративных изменений, индекса массы тела;

2) достоверно лучшее выявление низкотравматических переломов;

3) лучший предиктор переломов у женщин с остеопорозом в постменопаузе;

4) достоверная постановка диагноза остеопороз / остеопения и оценка риска перелома [15].

Проблема снижения МПКТ и частых переломов у пациентов с эпилепсией остается важным и не в полной мере изученным вопросом, который значительно снижает качество жизни и сопряженным со значительными экономическими затратами на лечение и реабилитацию больных эпилепсией. Изучение взаимодействия между остеопорозом и эпилепсией имеет большое значение для разработки эффективных методов своевременной диагностики, лечения и профилактики нарушения костного метаболизма.

Представленные результаты в статье, являются пилотными данными научного проекта «Влияние антиконвульсантов на развитие остеопороза у пациентов с эпилепсией» поддержанного РНФ № 23-25-00104, <https://rscf.ru/project/23-25-00104/>

Исследование проведено в соответствии с протоколом, стандартами GCP, Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации и нормативными требованиями. Все участники подписали добровольное информированное согласие. Проведение научного исследования одобрено на заседании Независимого этического комитета при ФГБУ «Национальном медицинском исследовательском центре психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. Протокол заседания Независимого этического комитета № ЭК-И-1/23 от 26 января 2023 года.

Цель исследования: оценить минеральную плотность костной ткани (МПКТ) у больных эпилепсией, длительно получающих противосудорожную терапию.

Материалы и методы

Обследовано 38 взрослых пациентов с эпилепсией, проходившие стационарное, а также амбулаторное лечение в отделении лечения больных с экзогенно-органическими расстройствами и эпилепсией ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. Пациенты были включены в исследование согласно критериям включения / исключения / исключения, представленные в Табл.1. Участники исследования подписали информированное согласие на участие в исследовании. Диагноз эпилепсия верифицирован у всех включенных пациентов (на основании клинических, нейрофизиологических и нейрорадиологических данных), классифицирован и сформулирован в соответствии с рекомендациями международной противосудорожной лиги (ILAE) 2017 г. Пациенты принимали противосудорожную терапию не менее 12 месяцев.

Таблица 1. Критерии включения / невключения / исключения в исследование Table 1. Inclusion / non-inclusion / exclusion criteria of the study		
Критерии включения	Критерии невключения	Критерии исключения
1. Лица мужского и женского пола в возрасте от 18 до 60 лет.	1. Возраст пациентов до 18 лет включительно и старше 61 года;	1. Отказ от выполнения мероприятий предусмотренных протоколом/ отзыв согласия.
2. Стационарные и амбулаторные пациенты.	2. Отказ пациента или его законного исполнителя от участия в исследовании;	2. Выявленная беременность во время исследования.
3. Верифицированный диагноз эпилепсии (G40 по МКБ-10).	3. Наличие соматических или инфекционных заболеваний в стадии декомпенсации;	3. Начало приёма по медицинским показаниям антидепрессантов, бензодиазепинов, кортикостероидов, гепарина, тиреоидных гормонов, метотрексата, ингибиторов протонной помпы и ингибиторов ароматазы.
4. Длительность заболевания не менее 12 месяцев.	4. Прием антидепрессантов, лития, кортикостероидов, высоких дозы гепарина, тиреоидных гормонов, метотрексата, ингибиторов протонной помпы и ингибиторов ароматазы в течение последних 6 месяцев;	
5. Подписанное добровольное информированное согласие.	5. Наличие установленного заболевания щитовидной и паращитовидной желез, гипофиза, а также наличие	
6. Применение антиконвульсантов «старого» поколения (барбитураты, бензодиазепины, вальпроевая кислота, карбамазепин). Длительность приема ПЭП не менее 12 месяцев.	6. Выявление в процессе первичного оценочного интервью мыслей суицидального характера или агрессивного поведения, требующих принятия немедленных мер медицинского характера.	
7. Применение антиконвульсантов «нового» поколения (ламотриджин, топирамат, леветирацетам, лакозамид, перампанел, бривирацетам). Длительность приема ПЭП не менее 12 месяцев.		
8. Для женщин детородного периода — отрицательный тест на беременность.		
9. Способность прочесть, понять и подписать форму информированного согласия для участия в исследовании.		
10. Способность и желание соблюдать все процедуры исследования в соответствии с протоколом.		

Всем пациентам было проведено общеклиническое, неврологическое обследования и денситометрическое исследование с помощью количественной компьютерной томографии в трех точках (на уровне тел позвонков L1, L2 и шейки бедра).

Общеклиническое обследование включало: тщательное изучение анамнеза и образа жизни исследуемых (уровень физической активности, ИМТ, особенности питания, табакокурение, гинекологический анамнез у женщин, наличие переломов в анамнезе), наличие эндокринологических и соматических заболеваний, оценка 10-летнего риска переломов по шкале FRAX (Fracture Risk

Assessment Tool) — оценка риска переломов, позволяющий подсчитать в процентах 10-летнюю вероятность костного перелома на основании комплексной оценки факторов риска и МПКТ, в едином электронном варианте <http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp?country=22>. [9].

Неврологическое обследование: проводилась оценка неврологического статуса, уточнялся неврологический анамнез, анамнез заболевания, частота и типы приступов, длительность заболевания, длительность приема противоэпилептической терапии.

Денситометрическое обследование: оценка МПКТ с помощью компьютерной рентгеновской остеоденситометрии (QCT — Quantitative Computer tomography). Результаты денситометрического исследования оценивались по T- и Z- критериям. Сравнение с нормальной пиковой костной массой (T-критерий), т.е. с типичными значениями для того возраста, в котором минеральная плотность в данном участке скелета достигает максимума (для разных отделов скелета этот возраст может быть различным в пределах 20-35 лет); и сравнение с возрастной нормой (Z-критерий), т.е. с типичными значениями для данного возраста. Результат представляется в процентах к соответствующей норме, которая в этом случае принимается за 100 процентов и в единицах стандартных отклонений (SD). Критерии диагностики остеопороза и остеопении по T- и Z- критериям согласно ВОЗ представлены в Табл.2 [20].

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 2.6.7 (разработчик — ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (число исследуемых менее 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 — Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального). Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наибольшему значению индекса Юдена.

Результаты

Общая группа участников исследования включала 15 (39,5%) мужчин и 23 (60,5%) женщин в

возрасте от 20 до 48 лет (SD 34±7,36 года). Медиана длительности противоэпилептической терапии составила 4 года, при этом минимальный срок приема антиконвульсантов был 3 года, максимальный — 18 лет (Табл.3).

По результатам денситометрического обследования было выявлено 2 (5,3%) человека с признаками остеопороза в общей группе обследуемых. Оба пациента — женщины в возрасте 26 и 38 лет без дополнительных факторов риска в виде курения, дефицита массы тела, наследственных факторов. Также, по данным рентгеновской компьютерной остеоденситометрии выявлено 11 человек со снижением МПКТ до степени остеопении (Табл.4).

Постепенный процесс физиологической резорбции костной ткани происходит после 45 лет, что позволяет ожидать признаки снижения МПКТ в старшей возрастной группе [10]. В настоящем исследовании рассматривались возможные изменения МПКТ в зависимости от возраста пациентов, но в пределах возрастной группы 20-48 лет, т.е. у лиц не подверженных процессам физиологической остео-резорбции. Результаты исследования показали, что снижение МПКТ, по Z-критерию денситометрии, отмечалось при среднем возрасте 33,85±6,01 лет. Нормальные значения МПКТ по Z-критерию наблюдались при среднем возрасте 34,08±8,09 лет. При сопоставлении возраста в зависимости от показателя «снижение МПКТ», не удалось выявить статистически значимых различий ($p(t) = 0,928$) (Табл.5, Рис.1).

По представленным пилотным данным исследования не выявлено статистически значимой зависимости снижения МПКТ от возраста пациентов. Вероятно, это связано с возрастными особенностями группы, так как в исследование не вошли пациенты старше 50 лет и женщины в менопаузе, у которых имеются выше риски снижения МПКТ. Соответственно, возрастной фактор риска развития остеопороза в данном исследовании был исключен.

При анализе клинической картины эпилепсии у обследованных было выявлено, что у 20 (52,6%) пациентов имеются генерализованные судорожные приступы. Так как у пациентов с генерализованными тонико-клоническими судорогами риск получения травмы гораздо выше, чем у страдающих фокальными формами эпилепсии, были выделены две подгруппы пациентов. Первую подгруппу составили 20 человек с генерализованными судорожными приступами, из них 5 мужчин и 15 женщин. Во вторую подгруппу вошли 18 человек с фокальными эпилептическими приступами, из них 10 мужчин и 8 женщин. При сопоставлении данных денситометрии и полученных клинических сведений, выявлено, что в первой подгруппе пациентов снижение МПКТ выявлено у 7 (35%) человек, а во второй подгруппе снижение МПКТ зарегистрировано у 6 (33,3%) человек ($p(\varphi) = 0,178$). Следует отметить, что переломы в анамнезе пациентов не носили характер «низкоэнергетических», что не позволяет в данном исследовании провести параллель между

Таблица 2. Денситометрические критерии диагностики остеопороза / остеопении (ВОЗ, 2008 год)
Table 2. Densitometric criteria for the diagnosis of osteoporosis/osteopenia (WHO, 2008)

Т / Z— критерии	Классификация
более -1 SD	Норма
-1 до -2.5 SD	Остеопения
-2.5 SD и менее	Остеопороз
-2.5 SD + перелом	Тяжелый остеопороз

Примечание: *SD— стандартное отклонение от среднего показателя костной массы в популяции.
 Note: *SD is the standard deviation from the average bone mass in the population.

Таблица 3. Возраст пациентов и длительность приема ПЭП в общей выборке больных эпилепсией
Table 3: Age of patients and duration of AED administration in the total sample of epilepsy patients

Показатели	n	Средний показатель M±SD / Me	95% ДИ Q ₁ —Q ₃	min	max
возраст (лет), M ± SD	38	34,00 ± 7,36	31,58— 36,42	20,00	48,00
длительность приема ПЭП (лет), Me	38	4	3—6	3	18

Примечание: M ± SD- средняя арифметическая величина и стандартное отклонение, Me — медиана, 95% ДИ— доверительный интервал, Q₁ — Q₃- нижний и верхний квартили — границы 95% доверительного интервала.
 Note: M ± SD— arithmetic mean and standard deviation, Me— median, 95% CI— confidence interval, Q₁ — Q₃— lower and upper quartiles — boundaries of the 95% confidence interval.

Таблица 4. Показатели остеоденситометрии у пациентов со снижением МПКТ
Table 4: Osteodensitometry parameters in patients with decreased BMD

Пациенты	МПКТ		Остеопения / Остеопороз
	T-критерий	Z-критерий	
1.	-3,16	-2,96	Остеопороз
2.	-2,54	-2,53	Остеопороз
3.	-2,03	-1,93	Остеопения
4.	-1,97	-1,86	Остеопения
5.	-1,9	-1,8	Остеопения
6.	-1,83	-1,8	Остеопения
7.	-1,79	-1,65	Остеопения
8.	-1,48	-1,39	Остеопения
9.	-1,45	-1,3	Остеопения
10.	-1,4	-1,27	Остеопения
11.	-1,31	-1,27	Остеопения
12.	-1,3	-1,25	Остеопения
13.	-1,06	-1,19	Остеопения

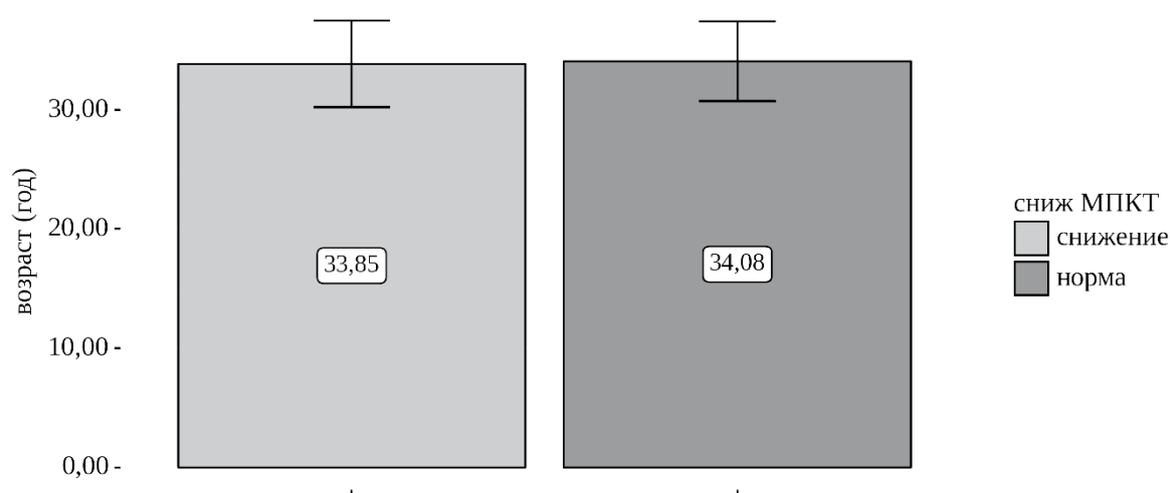


Рис 1. Анализ возраста и показателя «снижение МПКТ» в общей выборке исследуемых.
Fig. 1. Analysis of age and the index «decreased BMD» in the total sample of the studied subjects.

Показатель	Категории	n	возраст (год)		Критерий Стьюдента t	p
			M ± SD	95% ДИ		
МПКТ	снижение	13	33,85 ± 6,01	30,21 — 37,48	0,0517	0,928*
	норма	25	34,08 ± 8,09	30,74 — 37,42		

Примечание: M — средняя арифметическая величина; SD — стандартное отклонение; ДИ — доверительный интервал.

Note: M is the arithmetic mean; SD — standard deviation; CI — confidence interval.

Показатели	Категории	n	%
пол	мужчины	15	39,5
	женщины	23	60,5
курение	курит	21	55,3
	не курит	17	44,7
ИМТ	избыточная масса тела ИМТ > 25	16	42,1
	норма ИМТ = 18,5 — 25	20	52,6
	дефицит массы тела ИМТ < 18,5	2	5,3
переломы	имеется в анамнезе	11	28,9
	не было	27	71,1

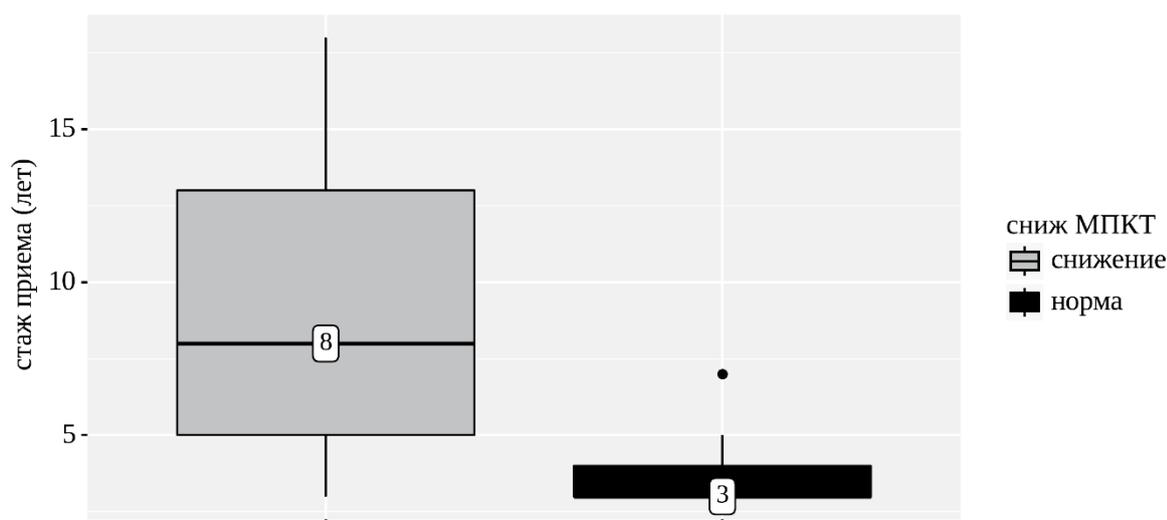


Рис. 2. Анализ зависимости показателя «снижение МПКТ» от длительности приема ПЭП (лет)
 Fig. 2: Analysis of the dependence of the index «decreased BMD» on the duration of AED intake (years)

характером приступов и повышенным травматизмом лиц до 50 лет.

Был проведен анализ оценки зависимости между длительностью приема ПЭП и наличием переломов. Выделены две подгруппы: первую подгруппу составили 11 человек с переломами в анамнезе, вторая подгруппа включила 27 человек без переломов в анамнезе. При сопоставлении данных между длительностью принимаемой противоэпилептической терапии и наличием переломов, не удалось установить статистически значимых различий ($p(U) = 0,418$). Медиана длительности приема ПЭП составила 3 года в подгруппе пациентов с переломами в анамнезе и 4 года в группе — без переломов.

При оценке факторов риска, влияющие на минеральный обмен и костную резорбцию, было установлено, что в общей выборке обследуемых 55.3% имели дополнительный фактор риска в виде длительного табакокурения. Однако, зависимость снижения МПКТ от курения в данном исследовании также не была выявлена ($p(U) = 0,414$ (таб. 6). При оценке массы тела, как одного из фактора, влияющего на МПКТ, были получены следующие результаты: с избыточной массой тела (ИМТ > 25) было 16 (42.1%) человек, с нормальной массой тела — 20 (52.6%) исследуемых, у 2-х (5.3%) пациентов наблюдался дефицит массы тела (Табл.6). Следует отметить, что у обоих пациентов с дефицитом массы тела снижения МПКТ выявлено не было.

Оценка влияния длительности приема ПЭП на МПКТ

Был проведен анализ зависимости показателя «снижение МПКТ» от длительности приема противоэпилептической терапии. По данным остеоденситометрии были выделены подгруппы пациентов в зависимости от наличия изменения минеральной плотности костной ткани. Первую подгруппу

со снижением МПКТ составили 13 человек, вторую подгруппу без изменения МПКТ — 25 человек. При анализе данных было выявлено, что снижение МПКТ наблюдалось в подгруппе пациентов с медианой длительностью приема ПЭП 8 лет (min — 5; max — 13), в то время как в подгруппе пациентов с нормальной МПКТ медиана длительности противоэпилептической терапии составила 3 года (min — 3; max — 4) (Рис.2).

Согласно полученным данным, при сравнении показателя «снижение МПКТ» в зависимости от длительности приема ПЭП, были установлены статистически значимые различия ($p(t) < 0,001$). Что может свидетельствует о том, что при более длительном приеме противоэпилептической терапии повышается риск развития резорбции костной ткани.

Для оценки точности предсказания модели: вероятность развития снижения МПКТ в зависимости от длительности приема ПЭП, был проведен ROC-анализ. В результате которого была получена ROC-кривая, отражающая зависимость между изменением МПКТ и длительностью противоэпилептической терапии (см. рис. 3).

Площадь под ROC-кривой составила 0.929 ± 0.052 (95% ДИ: 0.827-1.000), что свидетельствует о высокой точности модели (рис. 3). Модель была статистически значима ($p < 0.001$), что указывает на ее способность прогнозировать развитие остеопороза у пациентов с длительным приемом антиконвульсантов с высокой точностью.

При анализе специфичности и чувствительности модели было установлено, что пороговое значение показателя «длительность приема ПЭП», соответствующее максимальному значению индекса Юдена, составило 5 лет. Что позволяет ожидать нормальные показатели МПКТ при меньшей длительности приема ПЭП, т.е. менее 5 лет (Табл.7).

Норма прогнозировалась при значении показателя «длительность приема ПЭП» менее 5 лет.

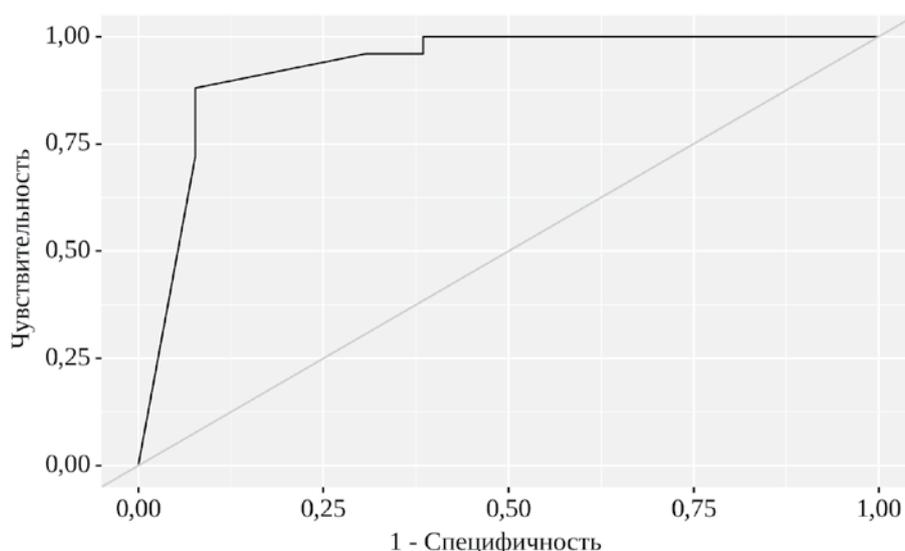


Рис. 3. ROC-кривая, характеризующая зависимость показателя «снижение МПКТ» от показателя «длительность приема ПЭП»

Fig. 3. ROC-curve characterizing the dependence of the indicator «decreased BMD» on the indicator «duration of AED intake»

Таблица 7. Пороговые значения показателя «длительность приема ПЭП»				
Table 7. Threshold values of the indicator «duration of AED administration»				
Порог	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %	PPV	NPV
8	100,0	61,5	83,3	100,0
7	96,0	61,5	82,8	88,9
6	96,0	69,2	85,7	90,0
5	88,0	92,3	95,7	80,0
4	72,0	92,3	94,7	63,2

Примечание: PPV— Positive predictive value (Предсказательная ценность положительного результата: вероятность того, что заболевание присутствует, когда тест положительный); NPV— Negative predictive value (Предсказательная ценность отрицательного результата: вероятность того, что заболевание отсутствует, когда тест отрицательный).

Чувствительность данной модели составила 88%, а специфичность — 92,3% (Рис.4).

Результаты ROC-анализа показали, что при увеличении длительности приема ПЭП статистически значимо снижается показатель МПКТ. Данные результаты свидетельствуют о том, что длительность приема ПЭП отрицательно влияет на плотность костной ткани, и чем дольше пациент принимает ПЭП, тем больше вероятность развития снижения МПКТ до остепени и остеопороза.

Для оценки взаимосвязи между снижением МПКТ и длительностью противоэпилептической терапии, был выполнен корреляционный анализ. По шкале Чеддока была выявлена заметная теснота корреляционной связи ($r = -0,626$, $p < 0,001$) между показателем МПКТ, таким как Z-критерий, и продолжительностью приема ПЭП (Рис.5).

Наблюдаемая зависимость показателя «МПКТ» от показателя «длительность ПЭП» описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_z = -0,196 \times X_{\text{стаж приема (лет)}} + 0,73$$

При увеличении показателя «длительность ПЭП» на 1 следует ожидать уменьшение Z-критерия (МПКТ) на 0,196. Полученная модель объясняет 52,0% наблюдаемой дисперсии показателя «МПКТ».

Полученные данные свидетельствуют о том, что длительность получаемой противоэпилептической терапии негативно сказывается на МПКТ, что может приводить к развитию остепени и, с течением времени, остеопороза.

Обсуждение

В данной статье представлены пилотные данные научного проекта, посвященного изучению факторов развития остеопороза у пациентов с эпилепсией и влияния противоэпилептической терапии на минеральный обмен и плотность

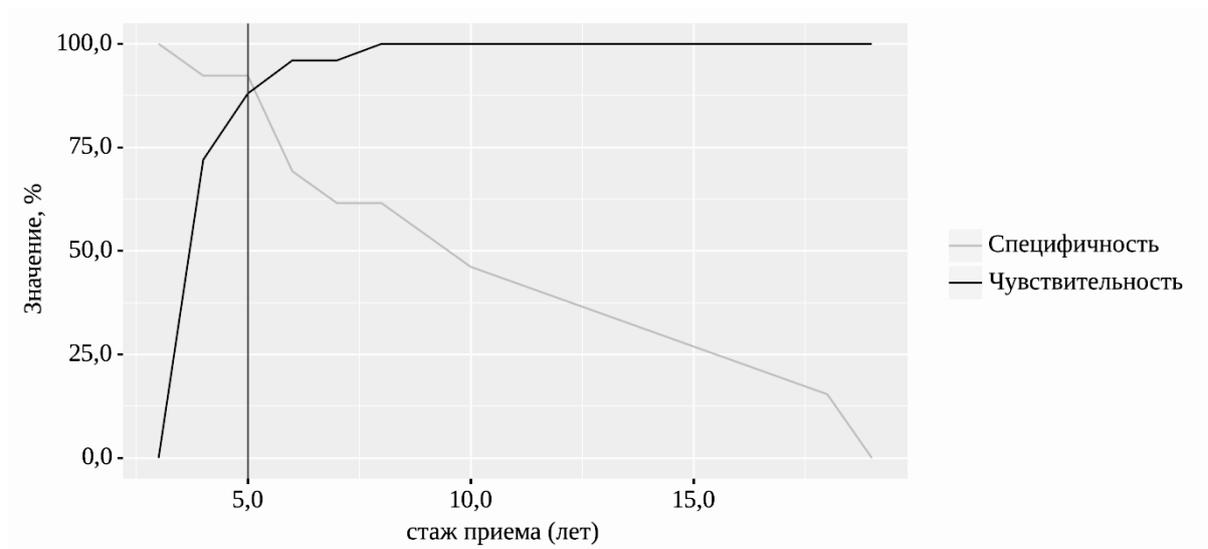


Рис. 4 — Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений показателя «длительность приема ПЭП»
 Fig. 4 — Analysis of sensitivity and specificity of the model depending on the threshold values of the indicator «duration of AED intake»

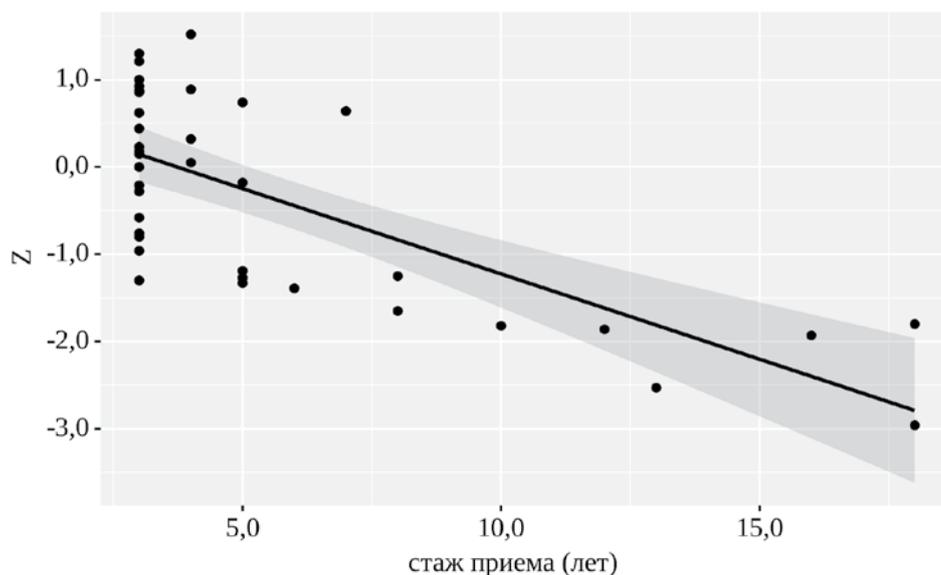


Рисунок 5. График регрессии, показывающий зависимость показателя «МПКТ» (Z-критерий) от показателя «длительность приема ПЭП» (года)
 Figure 5: Regression graph showing the dependence of the indicator «BMD» (Z-criterion) on the indicator «duration of AED intake» (years)

костной ткани. В исследовании были изучены факторы, которые, возможно, могут влиять на изменение костной ткани, а также оценена МПКТ с помощью компьютерной денситометрии у взрослых больных эпилепсией.

По полученным первичным данным был проведен анализ оценки влияния факторов риска развития остеопороза на МПКТ у 38 пациентов с эпилепсией. По результатам исследования не выявлено статистически значимых изменений МПКТ в зависимости от возраста и пола пациентов. Дан-

ные результаты, вероятно, связаны с тем, что в выборку не вошли пациенты старше 50 лет и женщины в пременопаузе, у которых имеются достоверно выше риски снижения МПКТ. Однако, в исследовании с большей выборкой, включившей 166 пациентов с эпилепсией и контрольную группу из 50 относительно здоровых человек, проведенного Селюгиной Т.В. в диссертационной работе, было выявлено, что у мужчин, страдающих эпилепсией, более выражено снижение МПКТ, в сравнении с женщинами (). Следует отметить, что подобное

различие было выявлено преимущественно в возрастной группе от 17 до 29 лет.

По результатам анализа пилотных данных проведенного нами исследования также не выявлено статистически значимого воздействия на изменение МПКТ, таких факторов как, курение и дефицит массы тела. Однако, по данным клинических рекомендаций РФ «Остеопороз» от 2021 года, эти показатели выделены как факторы риска нарушения костного метаболизма и могут влиять на снижение МПКТ [1].

При оценке факторов, влияющих на снижение МПКТ было установлено, что на момент исследования у 11 (28,9%) человек были в анамнезе переломы конечностей. Однако, среди пациентов, имевших в анамнезе переломы, не было выявлено снижение МПКТ. Отсутствие подобной связи было ожидаемым, так как из анамнеза данных пациентов известно, что все переломы были получены на фоне взаимодействия с механическим травмирующим агентом (велосипед, машина, ролики) и никак не было связано с основным заболеванием. Также не было выявлено пациентов с патологическими переломами в анамнезе и травмами, полученными в результате падения во время эпилептических приступов или падения на фоне приема антиконвульсантов.

При анализе клинических особенностей, в настоящем исследовании не выявлено достоверных различий изменения костной ткани среди пациентов с генерализованными и фокальными формами эпилепсии. Снижение МПКТ наблюдалось в равной степени, как у больных с генерализованными, так и с фокальными типами приступов. В ранее проведенных исследованиях был выявлен акцент на тонико-клонических приступах только в контексте связи с повышенным риском переломов у пациентов с эпилепсией в результате травматизации [26].

При денситометрическом обследовании в общей группе пациентов с эпилепсией, было выявлено снижение МПКТ у 13 (34,2%) человек. Из них, у 11 (29%) исследуемых диагностирована остеопения, а 2 (5,2%) человека имели снижение до уровня остеопороза. Полученные нами результаты схожи с данными исследования Ю. Сато и соавторов [25], в котором оценивалась МПКТ в 3х группах сравнения: 40 пациентов принимающих вальпроевую кислоту, 40 пациентов — фенитоин и 40 человек без ПЭП. Снижение минеральной плотности составило 14% в группе пациентов с вальпроевой кислотой и 13% при приеме фенитоина. Среди пациентов, принимавших вальпроевую кислоту, у 23% T-критерий был ниже $-2,5$ SD, что указывает на остеопороз, у 37% T-показатель находился в диапазоне от -1 до $-2,5$ SD, что указывает на остеопению.

В настоящем исследовании было проанализировано влияние длительной противоэпилептической терапии на состояние минерального обмена и костного метаболизма. При анализе влияния длительности приема противоэпилептической терапии на МПКТ, было установлено, что мак-

симальный риск снижения плотности кости наблюдается у лиц, принимающих ПЭП в течение 8 лет и более. В то время как минимальный риск наблюдается у тех, кто принимает антиконвульсанты менее 3х лет. Полученные данные схожи с результатами исследования Заседательевой И.Ю. (2005), в котором выделяется среди факторов, отрицательно влияющих на минеральный обмен у больных эпилепсией, длительный стаж противоэпилептической терапии.

Полученные пилотные результаты нашего исследования свидетельствуют о достоверном влиянии длительности приема противоэпилептической терапии на метаболизм костной ткани. Была выявлена взаимосвязь между приемом ПЭП и снижением МПКТ у больных эпилепсией в возрасте 20–50 лет. Результаты ROC анализа показывают, что увеличение длительности приема ПЭП приводит к статистически значимому снижению МПКТ. Полученные данные свидетельствуют об отрицательном влиянии длительного приема ПЭП на костную ткань. То есть, согласно полученной модели, с каждым годом приема антиконвульсантов, показатель Z-критерия снижается, в среднем, на $0,196$ SD. Чувствительность и специфичность полученной модели также подтверждают ее высокую точность в прогнозировании развития остеопороза на основе данных о длительности приема антиконвульсантов.

Полученные результаты согласуются с данными мировой литературы. Все исследователи, оценивавшие влияние длительности терапии ПЭП на МПКТ, пришли к выводу о негативном влиянии длительности терапии на показатели минерального обмена [2, 7]. Так, в работе авторов Демидовой Е.Ю., Жидковой И.А., Казначеевой Т.В. проведено сравнение МПКТ у женщин, принимающих разные поколения антиконвульсантов [2]. При обследовании 3х групп из 56 женщин, которые принимали вальпроевую кислоту, карбамазепин и ПЭП новой генерации (ламотриджин, топирамат, левитирацетам), не было выявлено изменение МПКТ на фоне терапии антиконвульсантов нового поколения, но с оговоркой, о малом объеме исследованной выборки пациентов. Так же следует отметить, что по данным ранее проведенных исследований, которые изучали влияние ПЭП второго и третьего поколения на МПКТ недостаточно изучено, что представляет повышенный интерес в продолжении изучения данной темы.

Заключение

Пилотные результаты исследования продемонстрировали, что противоэпилептическая терапия имеет значимое влияние на изменение МПКТ. ROC-анализ показал, что при увеличении длительности приема антиконвульсантов статистически значимо снижается минеральная плотность костной ткани (S_{ROC} $0,929 \pm 0,052$; 95% ДИ: $0,827-1,000$). Пороговое значение продолжительности приема ПЭП, соответствующее максимальному значению индекса Юдена, составило 5 лет, что позволяет

ожидать изменение МПКТ при длительности приема антиконвульсантов более 5 лет. Корреляционный анализ также выявил заметную тесноту связи ($\rho = -0,626$, $p < 0,001$) между минеральной плотностью костной ткани и продолжительностью противоэпилептической терапии. Полученные результаты свидетельствуют о том, что длительное применение противоэпилептической терапии может привести к таким негативным эффектам, как остео-резорбция и вероятности развития остеопении и остеопороза выше, чем в общей популяции. В заключение хочется обратить внимание на то, что знания о влиянии ПЭП на костный метаболизм могут значительно повысить качество жизни пациентов, длительно или пожизненно принимающих антиконвульсанты. Это подтверждает важность контроля продолжительности приема ПЭП и необходимость проведения регулярного

мониторинга костной ткани для предотвращения возможных негативных последствий. Так же необходимо оценить влияние на минеральный обмен антиконвульсантов последних генераций, которые находят все более широкое применение в клинической практике.

Ограничения

Данное исследование имеет ряд ограничений, таких как небольшой объем выборки пациентов, отсутствие группы контроля и результатов лабораторного исследования. В настоящее время исследование продолжается с расширением объема выборки, включением контрольной группы относительно здоровых доноров без приема антиконвульсантов, а также проведением клинических, лабораторных исследований и денситометрии.

Литература / References

1. Белая Ж.Е., Белова К.Ю., Бирюкова Е.В., Дедов И.И., Дзеранова Л.К., Дряпкина О.М., Древал А.В., Дубовицкая Т.А., Дудинская Е.Н., Ершова О.Б. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. *Остеопороз и остеопатии*. 2021;24(2):4-47.
Belaya ZE, Belova KYu, Biryukova EV, Dedov II, Dzeranova LK, Dryapkina OM, Dreval AV, Dubovitskaya TA, Dudinskaya EN, Ershova OB et al. *Federal clinical guidelines for diagnosis, treatment and prevention of osteoporosis. Osteoporoz i osteopatii*. 2021;24(2):4-47. (In Russ.).
<https://doi.org/10.14341/osteo12930>
2. Жидкова И.А., Казначеева Т.В., Демидова Е.Ю., Берсенева В.В. Молекулярные механизмы влияния антиэпилептической терапии на минеральную плотность костной ткани пациентов с эпилепсией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;специвыпуск 1:59-65.
Zhidkova IA, Kaznacheeva TV, Demidova EYu, Berseneva VV. *Molecular mechanisms responsible for the impact of antiepileptic therapy on bone mineral density of epileptic patients. Nevrologiya, neiropsihiatriya, psihosomatika*. 2016;(Special Issue 1):59-65.
<http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-1S-59-65> (In Russ.).
3. Заседателева И.Ю. Нарушения минерального обмена у больных эпилепсией. *Ученые записки*. 2005;12(1):43-44.
Zasedateleva IYu. *Mineral metabolism disorders in patients with epilepsy. Uchenyye zapiski*. 2005;12(1):43-44 (In Russ.).
4. Захаров И.С. Лучевая диагностика остеопороза — современное состояние проблемы. *Политравма*. 2015;1:69-73.
Zakharov IS. *Imaging diagnosis of osteoporosis — current state of problems. Politravma*. 2015;(1):69-73 (in Russ.).
5. Захаров И.С. Оценка согласованности результатов различных методов остеоденситометрии в диагностике остеопороза у женщин. *Политравма*. 2015;2:59-63.
Zakharov IS. *Estimation of consistency of results of different methods of bone densitometry in diagnostics of osteoporosis in women. Politravma* 2015;2:59-63. (in Russ.).
6. Мельниченко Г.А., Мамедова Е.О. Ятрогенные поражения скелета. Ожирение и метаболизм. *Melnichenko GA, Mamedova EO. Iatrogenic lesions of the skeleton. Ozhirenie i metabolizm*. 2016;13(2):41-47.
<https://doi.org/10.14341/OMET2016241-47>
7. Остроумова О.Д., Голобородова И.В. Лекарственно-индуцированный остеопороз. *Клиническая фармакология и терапия*. 2020;29(3):73-79.
Ostroumova OD, Goloborodova IV. *Drug-induced osteoporosis. Clinicheskaya farmakologiya i terapiya* 2020;29(3):73-79 (In Russ.).
<https://doi.org/10.32756/0869-5490-2020-3-73-79>
8. Пашкова И.Г., Гайворонский И.В., Гайворонская М.Г. Возрастные особенности минеральной плотности костной ткани поясничных позвонков у взрослых мужчин. *Вестник российской военно-медицинской академии*. 2015;1:111-114.
Pashkova IG, Gaivoronsky IV, Gaivoronskaya MG. *Age peculiarities of bone mineral density of lumbar vertebrae in adult man. Vestnik rossijskoj voennoj medicinskoj akademii* 2015;1(49):111-114 (In Russ.).
9. Скрипникова И.А., Гурьев А.В., Абилова Э.С. Метод оценки абсолютного риска остеопоротических переломов и его применение в клинической практике. *Профилактическая медицина*. 2015;18 (6):71-77.
Skrpnikova IA, Gur'ev AV, Abirova ES. *Method for estimating of osteoporotic fracture absolute risk and*

- its application in clinical practice. *Profilakticheskaya Medicina*. 2015;18(6):71--77. (In Russ.).
10. Ali II, Schuh L, Barkley GL, Gates JR. Antiepileptic drugs and reduced bone mineral density. *Epilepsy Behav*. 2004;5:296–300. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2004.02.005>
 11. Asadi-Pooya AA, Tomson T. A reappraisal of injuries and accidents in people with epilepsy. *Curr Opin Neurol*. 2021;34(2):182-187. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000900>
 12. Beniczky SA, Viken J, Jensen LT, Andersen NB. Bone mineral density in adult patients treated with various antiepileptic drugs. *Seizure*. 2012;21:471-2. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2012.04.002>
 13. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Clarke BL, Harris ST, Hurley DL, Kleerekoper M, Lewiecki EM, Miller PD, Narula HS et al.: American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. *EndocrPract*. 2016;22(4):1-42.
 14. Chandrasekaran V et al. Anticonvulsant use and bone health in a population-based study of men and women: cross-sectional data from the Geelong Osteoporosis Study. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2021;22(1):1-7.
 15. Engelke K, Adams JE, Armbrecht G, Augat P, Bogado CE, Bouxsein ML, Felsenberg D, Ito M, Prevrhal S, Hans DB, Lewiecki EM. Clinical use of quantitative computed tomography and peripheral quantitative computed tomography in the management of osteoporosis in adults: the 2007 ISCD Official Positions. *J Clin Densitom*. 2008;11(1):123-62. <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2007.12.010>
 16. Ensrud KE, Blackwell TL, Mangione CM, Bowman PJ, Whooley MA, Bauer DC, Schwartz AV, Hanlon JT, Nevitt MC. Central nervous system-active medications and risk for falls in older women. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50:1629–1637. <https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2002.50453.x>
 17. Ensrud KE, Walczak TS, Blackwell T, Ensrud ER, Bowman PJ, Stone KL. Antiepileptic drug use increases rates of bone loss in older women: a prospective study. *Neurology*. 2004;62:2051–2057.
 18. Fulton JP. New guidelines for the prevention and treatment of osteoporosis. *National Osteoporosis Foundation. Med Health R I*. 1999;82:110–111.
 19. Johannessen Landmark C: Antiepileptic drugs in non-epilepsy disorders: relations between mechanisms of action and clinical efficacy. *CNS drugs*. 2008;22(1):27-47.
 20. Kanis JA, on behalf of the WHO Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical Report. WHO Collaborating Centre, University of Sheffield, UK, 2008 Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med*. 1993;94(6):646-650. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(93\)90218-e](https://doi.org/10.1016/0002-9343(93)90218-e)
 21. Lee R. H., Lyles K. W., Colón-Emeric C. A review of the effect of anticonvulsant medications on bone mineral density and fracture risk. *The American journal of geriatric pharmacotherapy*. 2010;8(1):34-46.
 22. Mattson RH, Gidal BE. Fractures, epilepsy, and antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav*. 2004;5(2):S36–40. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2003.11.030>
 23. Pack AM: The Association Between Antiepileptic Drugs and Bone Disease. *Epilepsy Curr*. 2003;3(3):91-95.
 24. Persson HB, Alberts KA, Farahmand BY, Tomson T. Risk of extremity fractures in adult outpatients with epilepsy. *Epilepsia*. 2002;43:768-772. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2002.15801.x>
 25. Sato Y, Kondo I, Ishida S, Motooka H, Takayama K, Tomita Y, Maeda H, Satoh K. Decreased bone mass and increased bone turnover with valproate therapy in adults with epilepsy. *Neurology*. 2001;14;57(3):445-449.
 26. Scane AC, Francis RM, Sutcliffe AM, Francis MJ, Rawlings DJ, Chapple CL. Case-control study of the pathogenesis and sequelae of symptomatic vertebral fractures in men. *Osteoporos Int*. 1999;9:91–97. <https://doi.org/10.1007/s001980050120>
 27. Shen C, Chen F, Zhang Y, Guo Y, Ding M. Association between use of antiepileptic drugs and fracture risk: a systematic review and meta-analysis. *Bone*. 2014;64:246-253.
 28. *Epilepsy*. [who.int]. WHO; 2023 [Updated 9 February 2023; cited 1 August 2023]. Available: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>

Сведения об авторах

Сивакова Наталия Александровна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения лечения больных с экзогенно-органическими расстройствами и эпилепсией ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д.3. E-mail: dr.sivakovan@gmail.com

Абрамова Ирина Викторовна — лаборант-исследователь отделения лечения больных с экзогенно-органическими расстройствами и эпилепсией ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: iravictorovna.ne@yandex.ru

Рыбасова Варвара Павловна — врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: varvara-rybasova@mail.ru

Большунова Ольга Дмитриевна — лаборант-исследователь отделения персонализированной психиатрии и неврологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: olyabolshunova12@gmail.com

Касьянов Евгений Дмитриевич — кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отделения социальной нейropsихиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: ohkasyan@yandex.ru

Рукавишников Григорий Викторович — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, руководитель отделения социальной нейropsихиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: grigory_v_r@mail.ru

Хобейш Мария Александровна — младший научный сотрудник отделения интегративной фармакопсихотерапии психических расстройств ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: mariakhobeysh@mail.ru

Сорокин Михаил Юрьевич — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения интегративной фармакопсихотерапии психических расстройств, ученый секретарь ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: m.sorokin@list

Лукина Лариса Викторовна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, руководитель отделения нейровизуализационных исследований ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: larisalu@yandex.ru

Ананьева Наталия Исаевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением лучевой диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России.

Насырова Регина Фаритовна — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, руководитель института персонализированной психиатрии и неврологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: reginaf@bekhterev.ru

Михайлов Владимир Алексеевич — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, руководитель института нейropsихиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: vladmikh@yandex.ru

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

Поступила 08.09.2023

Received 08.09.2023

Принята в печать 10.11.2023

Accepted 10.11.2023

Дата публикации 20.12.2023

Date of publication 20.12.2023

Коморбидные психические расстройства при эпилепсии в детском возрасте

Яковлева Ю.А.¹, Киссин М.Я.², Гуменник Е.В.³, Семенова С.В.⁴

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

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

³Детская городская больница Святой Ольги, Санкт-Петербург, Россия

⁴Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Россия

Оригинальная статья

Резюме. с целью выявления анамнестических данных и характеристик болезни, способствующих развитию коморбидных психических нарушений, клинико-анамнестическим методом проведен анализ 496 амбулаторных карт детей и подростков, страдающих эпилепсией. Наличие когнитивных и аффективных нарушений разной степени выраженности отмечалось у 415 (83,6%) пациентов. Врачами неврологами у пациентов были выделены тревожно-депрессивный синдром — 171 пациент (61,3%), синдромом эмоционально-волевой неустойчивости (эмоциональной лабильности) — 245 пациентов (87,8%) и расстройство аутистического спектра (РАС) — 101 пациент (36,2%), однако дальнейшая психиатрическая верификация этих синдромов в соответствии с критериями диагностической рубрики «F» МКБ-10 отсутствовала. Под наблюдением врача-психиатра находились 136 человек (32,8%). Выявлены клинические, нейрофизиологические и морфологические показатели эпилептического процесса, характерные для коморбидной психической симптоматики при эпилепсии в детско-подростковом возрасте.

Ключевые слова: эпилепсия, когнитивные нарушения, аффективные нарушения, дети и подростки, коморбидные расстройства

Информация об авторах

Яковлева Юлия Александровна* — e-mail: yua.08@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9647-7628>

Киссин Михаил Яковлевич — e-mail: kissin.m@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4186-5911>

Гуменник Елена Валерьевна — e-mail: heleneurol@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9710-1171>

Семенова Светлана Васильевна — e-mail: svetvas.semenova@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0009-9871-002X>

Как цитировать: Яковлева Ю.А., Киссин М.Я., Гуменник Е.В., Семенова С.В. Особенности патогенеза коморбидных психических расстройств при эпилепсии у детей и подростков. *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2023; 57:4:90-99. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2023-4-788>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Comorbid mental disorders with epilepsy in childhood

Yulia A. Yakovleva¹, Mikhail Y. Kissin², Elena V. Gumennik³, Svetlana V. Semenova⁴

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

²Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Russia

³ St. Olga Children's City Hospital, St. Petersburg, Russia

⁴ St. Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

Research article

Summary. the clinical and anamnestic method analyzed 496 outpatient records of children and adolescents suffering from epilepsy in order to identify data contributing to the development and influencing the nature and severity of comorbid mental disorder. The presence of cognitive and affective disorders of varying severity was noted in 415 (83.6%) patients. As an addition to the neurological diagnosis was revealed: 171 patients (61.3%) had anxiety-depressive syndrome, 245 patients (87.8%) had emotional-volitional instability syndrome,

Автор, ответственный за переписку: Яковлева Юлия Александровна — e-mail: yua.08@mail.ru

Corresponding author: Yulia A. Yakovleva — e-mail: yua.08@mail.ru

and 101 patients (36.2%) had autism spectrum disorder (ASD). But further psychiatric verification of these syndromes in accordance with ICD-10 was not carried out. Clinical, neurophysiological and morphological characteristics of comorbid mental symptoms in epilepsy in childhood and adolescence were revealed.

Key words: epilepsy, epileptic psychosis, mental disorders, schizophrenia, cerebral dysfunction

Information about the authors:

Yulia A. Yakovleva* — e-mail: yya.08@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9647-7628>

Mikhail Y. Kissin — e-mail: kissin.m@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4186-5911>

Elena V. Gumennik — e-mail: heleneurol@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9710-1171>

Svetlana V. Semenova — e-mail: svetvas.semenova@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0009-9871-002X>

To cite this article: Yakovleva YA, Kissin MY, Gumennik EV, Semenova SV. Features of the pathogenesis of comorbid diseases with epilepsy in children and adolescents. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2023; 57:4:90-99. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2023-4-788>. (In Russ.)

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

В связи с улучшением диагностики и терапии приступов все более актуальной и требующей дополнительного изучения не только во взрослом, но и в детском возрасте становится проблема психических нарушений при эпилепсии. Данное утверждение активно поддерживается Международной противоэпилептической лигой (ILAE) [1] и подтверждается многочисленными исследованиями последних лет [3,5,6,7,8,15]. Важный акцент делается на том, что сохраняющиеся приступы неизбежно приводят к развитию хронических нейропсихиатрических нарушений [11] и регистрируются у взрослых больных эпилепсией от 40% до 75% [4,10,13]. Среди детей данные показатели ниже (15 — 50%), однако, не всегда отражают истинную картину коморбидности, так как, оставаясь диагностически неverified, они не входят в учетные данные официальной статистики. Причины развития психических нарушений у пациентов с эпилепсией также остаются дискуссионными по настоящее время. Некоторые авторы связывают их развитие с ранним началом заболевания, в том числе, при эпилептических энцефалопатиях [6]. В новейших исследованиях установлена генетическая предрасположенность к когнитивным нарушениям при эпилепсии, связанным с изменениями в структуре генов: SCN1A, GABRA1, TSC1 и KCNT1 [6,14].

Со времен прошлого века известно и подтверждено исследованиями последних лет, что развитию психических нарушений также может способствовать локализация и латерализация эпилептиформной активности, а также частота приступов [7,17]. В отдельных исследованиях есть указания на роль межприступной эпилептиформной активности, регистрируемой в ЭЭГ в развитии психических нарушений. Пороговыми эквивалентами эпилептиформной активности для появления когнитивных нарушений является 10% [9,16]. В последнее десятилетие все более важный аспект приобретает изучение влияния АЭП на психические функции у пациентов с эпилепсией. Установлено, что вероятность развития когнитивной дисфункции возрастает с каждым дополнительным АЭП, а противоэпилептические препараты первых поколений вызывают значи-

тельно больше побочных эффектов и негативно влияют на когнитивные функции) [15]. В то же время, некоторые из препаратов обладают нормотимическим эффектом, стабилизирующим эмоционально-волевую сферу пациентов с эпилепсией [18]. Необходимость применения АЭП с учетом их психотропного действия является одной из наиболее обсуждаемых тем в современной эпилептологии [2]. Таким образом, изучение причин развития нейропсихических расстройств в детском возрасте является особенно актуальным, так как возраст дебюта заболевания эпилепсией в 75% случаев приходится на долю детско-подросткового контингента [6].

Цель исследования: выявить частоту, ведущих синдромов и форм психических расстройств у больных эпилепсией, диагностируемых в сравнении неврологами и психиатрами; сравнительная характеристика данных анамнеза, частоты приступов, МРТ, ЭЭГ у больных эпилепсией с психическими расстройствами и без них.

Материал и методы исследования. В исследование включались пациенты, находящиеся под наблюдением неврологов в городских поликлинических учреждениях, в частных неврологических клиниках СПб и области, а также под наблюдением психиатров отделения лечения психических расстройств у лиц молодого возраста ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центра психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева» Министерства Здравоохранения Российской Федерации в период с 2017 по 2021 годы.

Критерии включения:

1. Установленный диагноз эпилепсии.
2. Возраст от 3-х до 17 лет 11 мес.
3. Согласие самих пациентов и их родителей.

Критерии невключения:

1. Отсутствие диагноза эпилепсия
2. Возраст младше 3-х лет
3. Отказ пациентов и их родителей от участия в исследовании.

На первом этапе клиничко-анамнестическим методом были изучены амбулаторные карты 496 детей и подростков с диагнозом эпилепсия. Наличие когнитивных и аффективных нарушений разной степени выраженности отмечалось у 415

(83,6%) пациентов. По данным клинических описаний были выделены группы пациентов, получавших дополнительное наблюдение врачом-психиатром и пациентов, наблюдающихся только врачом-неврологом. Проведена оценка наличия психопатологических симптомов в обеих группах. На втором этапе анализировалась группа из 136 пациентов, находившихся под наблюдением психиатра (мальчиков 66 (48,5%), девочек 70 (51,5%)) с диагнозом эпилепсия, в клинической картине которых на момент включения в исследование отмечались коморбидные психические нарушения различной нозологии и степени выраженности. Средний возраст испытуемых составил $12,61 \pm 0,501$ лет, длительность заболевания эпилепсией $9,71 \pm 0,456$ лет. В зависимости от преобладающего типа нарушений психической деятельности выделены 3 подгруппы: с когнитивными нарушениями — 41 человек (30,1 %), средний возраст: $9,1 \pm 0,61$ лет; 2-я группа: с аффективными нарушениями — 38 человек (27,9%), средний возраст $15,9 \pm 0,13$ лет; 3-я группа: с аффективными и когнитивными нарушениями (сочетанными) — 57 человек (41,9%), средний возраст $13,2 \pm 0,92$ лет. Группа сравнения состояла из 81 пациента (мальчиков 30 (48,4%), девочек (32 (51,6%)), страдающих различными формами эпилепсии без коморбидных психических нарушений. Средний возраст в этой группе составил $11,15 \pm 0,325$ лет, при средней длительности заболевания эпилепсией $7,51 \pm 0,738$ лет. Группы были однородными по половозрастному составу и длительности заболевания. В клинической картине заболевания подробно изучались форма эпилепсии, характеристики и частота приступов, локализация эпилептического очага, наличие сопутствующей психопатологической симптоматики: снижение памяти, внимания, темпов психической деятельности, изменения в двигательной сфере, аффективные нарушения. У всех пациентов, включенных в исследование, имелись данные о проведении электроэнцефалографического исследования, с применением различных специфических провоцирующих нагрузок (депривация сна, ритмическая фотостимуляция от 3 Гц до 33 Гц с шагом 3 Гц, трехминутная гипервентиляция), а также магнитно-резонансной томографии, для установления характера, локализации и тяжести органического поражения головного мозга. Материал, полученный в ходе исследования, обрабатывался с помощью пакета SPSS 26 версии, с использованием стандартных методов математико-статистического анализа: для категориальных данных применялся точный тест Фишера (функция `fisher.test`). Для проверки на множественные сравнения использовался метод Бонферрони (функция `p.adjust`).

Результаты исследования: при анализе амбулаторных карт пациентов, находящихся под наблюдением неврологов было выявлено, что только у 81 пациента (16,3%) из 496 обследованных отсутствуют психические нарушения. У 415 (83,6%) пациентов отмечалось наличие когнитивных и аффективных нарушений, разной степени вы-

раженности, из которых только у 136 пациентов (32,8%) имеются данные осмотра и верификации диагноза психиатром. С одной стороны, это связано с проблемой стигматизации психиатрии в целом и нежеланием родителей дополнительно наблюдаться у психиатра. С другой стороны, это искажает статистические показатели, формируя неправильное мнение о низком уровне психиатрической коморбидности при эпилепсии в детском и подростковом возрасте. В Табл.1 представлена встречаемость психических симптомов при эпилепсии у детей с установленным коморбидным психическим диагнозом и без такового.

Как видно из Табл.1, наиболее часто у детей и подростков отмечались когнитивные нарушения (снижение внимание и памяти), гиперактивность, проявление агрессии (в том числе аутоагрессии). Надо отметить, что и неврологи, и психиатры выявляют у пациентов наличие когнитивных расстройств в одинаковом проценте случаев (около 80%), однако устанавливается коморбидный диагноз, определяющий данные нарушения только в случае наблюдения пациента психиатром, т.е. у половины обследованных. В большинстве случаев (72,1%) основанием для консультации психиатра являлось наличие агрессии и поведенческих нарушений у пациентов. В качестве дополнения к неврологическому диагнозу у пациентов на синдромальном уровне выделены тревожно-депрессивный синдром — 171 пациент (61,3%), синдромом эмоционально-волевой неустойчивости (эмоциональной лабильности) — 245 пациентов (87,8%) и расстройство аутистического спектра (РАС) — 101 пациент (36,2%), однако дальнейшая психиатрическая верификация этих синдромов в соответствии с критериями диагностической рубрики «F» по МКБ-10 отсутствует.

Для дальнейшего изучения проблемы и определения анамнестических данных, влияющих на характер и степень выраженности психических нарушений, пациенты с установленным коморбидным диагнозом были разделены на 3 подгруппы в зависимости от ведущего синдромокомплекса, что представлено в Табл.2.

Анализ анамнестических данных выявил особенности раннего периода жизни пациентов, страдающих эпилепсией способствующих формированию психических нарушений, представленные в Табл.3.

Анализ влияния частоты приступов на развитие психических расстройств выявил статистически значимые показатели, свидетельствующие об учащении развития коморбидных нарушений при увеличении количества приступов: у детей с частотой приступов раз в 6 месяцев психические нарушения наблюдались только у 17 пациентов (12,5%) случаев. С увеличением количества приступов риск развития психических нарушений возрастает и составляет в зависимости от частоты 21-36%. Для 36,8% детей без психических нарушений, было характерным наличие единичных приступов (1-2), купированные терапией первого выбора, по сравнению с 6% детей в группе с психическими

Таблица 1. Распределение патопсихологических симптомов у пациентов с эпилепсией в зависимости от наличия/отсутствия коморбидного диагноза

Table 1. Distribution of pathopsychological symptoms in patients with epilepsy depending on the presence/absence of a comorbid diagnosis

Симптом	Пациенты без психиатрического диагноза	Пациенты с психиатрическим диагнозом	Достоверность различий по Фишеру
Снижение памяти	231 (82,8%)	111 (81,6%)	
Снижение внимания	228 (81,7%)	109 (80,1%)	
Задержка/снижение интеллектуального развития	106 (37,9%)	59 (52,2%)	p < 0,05
Гиперактивность	211 (75,6%)	61 (44,8%)	p < 0,01
Аутизация	101 (36,2%)	11 (8,1%)	p < 0,01
Тревожность	114 (40,9%)	64 (47,1%)	
Снижение настроения	66 (23,6%)	27 (19,9%)	
Фобии	105 (37,6%)	39 (28,7%)	
Агрессия	34 (12,1%)	98 (72,1%)	p < 0,001
Всего	279 (100%)	136 (100%)	

Таблица 2. Распределение пациентов с психическими нарушениями при эпилепсии в соответствие с диагностическими подразubриками МКБ—10

Table 2. Distribution of patients with mental disorders due to epilepsy in accordance with the diagnostic subheadings of the ICD—10

Интеллектуальное развитие	Эпилепсия с когнитивными нарушениями	Эпилепсия с аффективными нарушениями	Эпилепсия с сочетанными нарушениями
ЗППР (F83)	13 (31,7%)	-	23 (40,1%)
Органическое астеническое расстройство (F 06.6)	18 (43,9%)**	-	6 (10,5%)**
Умственная отсталость (F70)	4 (14,6 %)*	-	13 (22,8%)*
Умственная отсталость (F71)	2 (4,9%)	-	4 (7,0%)
РАС (F 84)	3 (7,3%)	-	8 (14,0%)
Гиперкинетические расстройства (СДВГ) (F90)	-	8 (21,1%)	-
Расстройства поведения (F91)	-	5 (13,2%)	-
Смешанное расстройство поведения и эмоций в детском возрасте (F92.8)	-	15 (39,5%)	-
Депрессивное расстройство поведения (F 92)	-	10 (26,3%)**	2 (3,5%)**
Всего	41 (100%)	38 (100%)	57 (100%)

*Достоверность различий по Фишеру p < 0,05

** Достоверность различий по Фишеру p < 0,01

нарушениями. Данные о влиянии частоты приступов на характер психических нарушений у детей и подростков приведены в Табл.4.

Склонность к статусному и серийному течению приступов также отмечалась статистически значимо чаще у пациентов с сочетанными нарушениями в 19,1% случаев, а также с когнитивными нарушениями 7 больных (17,1%), чем у детей

без психических нарушений 2 пациента (2,5%); p < 0,05 (по Фишеру). Было выявлено, что характер приступов, с которых манифестировало заболевание, также влияет на характер психических нарушений при эпилепсии. Распределение пациентов с психическими нарушениями по формам эпилепсии представлено в Табл.5.

Таблица 3. Особенности анамнеза при психических нарушениях при эпилепсии
Table 3. Features of the anamnesis of mental disorders in epilepsy

Патология анамнеза \ Вид ПН при эпилепсии	Эпилепсия с когнитивными нарушениями	Эпилепсия с аффективными нарушениями	Эпилепсия с сочетанными нарушениями	Эпилепсия без психических нарушений	Достоверность различий по Фишеру (группы)
Патология беременности	22(53,6%)	21 (55,2%)	39 (68,4%)	29 (35,8%)	p < 0,05 (I-IV; II-IV)
Патология родов	31 (75,6%)	22 (57,9%)	48 (84,2%)	26 (32,1%)	p < 0,01 (I-IV; II-IV; III-IV)
Наличие СГМ	1 (2,4%)	3 (7,9%)	2 (3,5%)	-	p < 0,05(I-IV; II-IV; III-IV)
Перенесенные нейроинфекции	2 (4,8%)	2 (5,3%)	4 (7%)	1 (1,2%)	
Наследственность, отягощенная эпилепсией	1 (2,4%)	2(5,3%)	2 (3,5%)	1 (1,2%)	
Наследственность, отягощенная психическими нарушениями	1 (2,4%)	8 (21,1%)	5 (8,8%)	1(1,2%)	p < 0,01 (I-II) p < 0,05 (II-III; II-IV; III-IV)
Всего	41 (100%)	38 (100%)	57 (100%)	81 (100%)	

Таблица 4. Зависимость характера психических нарушений при эпилепсии от частоты приступов
Table 4. Dependence of the nature of mental disorders in epilepsy on the frequency of attacks

Частота приступов \ Вид ПН при эпилепсии	Эпилепсия с когнитивными нарушениями	Эпилепсия с аффективными нарушениями	Эпилепсия с сочетанными нарушениями	Эпилепсия без психических нарушений	Достоверность различий по Фишеру (группы)
Отсутствуют	6 (14,6%)	1 (2,6%)	2 (3,5)	46 (56,8%)	p < 0,01 (I-IV; II-IV; III-IV)
Раз в 6 мес	7 (17,1%)	6 (5,3%)	4 (7,0%)	33 (40,7%)	p < 0,01 (I-IV; II-IV; III-IV)
Ежемесячно	16 (58,5%)	19 (50%)	14 (24,6%)	2 (2,5%)	p < 0,05 (I-IV; II-IV; III-IV)
Еженедельно	8 (19,5%)	9 (21,1%)	25(43,9%)	-	p < 0,005 (I-IV; II-IV; III-IV)
Ежедневно	4 (9,8%)	5 (13,2%)	14 (24,6%)	-	p < 0,005 (I-IV; II-IV; III-IV)
Всего	41 (100%)	38 (100%)	57 (100%)	81 (100%)	

Таблица 5. Распределение пациентов по формам эпилепсии
Table 5. Distribution of patients by form of epilepsy

	Эпилепсия с когнитивными нарушениями	Эпилепсия с аффективными нарушениями	Эпилепсия с сочетанными нарушениями	Эпилепсия без психических нарушений	Достоверность различий по Фишеру
Фокальная форма	29 (70,7%)	27 (71,1%)	26 (45,6%)	56 (69,1%)	p < 0,01 (I-III; II-III; III-IV)
Генерализованная форма	12 (29,3%)	11 (28,9%)	31 (54,4%)	25 (30,9%)	p < 0,05 (I-III; II-III; III-IV)
Всего	41 (100%)	38 (100%)	57 (100%)	81 (100%)	

Из 136 пациентов с психическими нарушениями эпилепсия дебютировала с фокальных моторных приступов у 36 человек (26,5%), с фокальных немоторных у 29 человек (21,3) и у 7 детей (19,4%) без психических нарушений, при этом отмечалось преобладание пациентов группами с аффективными нарушениями (12 человек) в отличие от группы с когнитивными нарушениями (5 человек) у пациентов с фокальным немоторным дебютом приступов. Начало эпилепсии с генерализованных немоторных приступов выявлялось у 18 детей (13,2%) с психическими нарушениями и у 16 пациентов (44,4%) без таковых. Генерализованные моторные приступы наиболее часто отмечались у 9 детей (21,9%) с когнитивными нарушениями, а также с когнитивными и аффективными расстройствами у 15 пациентов (26,3%), однако не имели характера достоверных различий с группами сравнения. Манифестация с большого судорожного приступа отмечалась 39 детей (28,6%) с психическими нарушениями и у 13 больных (16,0%) в группе контроля, при этом отмечалось достоверное преобладание в группе пациентов с когнитивными нарушениями — 19 человек (46,3%), по сравнению с 10 пациентами (26,3%) в группе с аффективными нарушениями.

При анализе проведенных у пациентов инструментальных исследований было выявлено наличие структурных изменений (наличие расширения субарахноидальных пространств, наличие очагов патологической плотности) в 51,9% случаев у пациентов с психическими нарушениями при эпилепсии, однако, данные изменения нельзя считать специфичными для эпилепсии, они указывают лишь на характер общемозговых поражений, свойственный также и для ряда других психических расстройств, в том числе когнитивного

и аффективного спектра. В Табл.6 представлены данные о частоте и характере структурно-морфологических изменений у пациентов с коморбидными эпилепсии психическими нарушениями, выявленных при МРТ-исследовании.

С целью выявления нейрофизиологических особенностей у детей с коморбидными психическими расстройствами при эпилепсии изучался характер эпилептиформной активности, локализация и латерализация очаговых изменений, наличие генерализованных пароксизмов. Данные о наличии эпилептиформной активности в ЭЭГ представлены в Табл.7.

Интересны предварительные данные анализа сохраняющейся при отсутствии приступов эпилептиформной активности в ЭЭГ и наличия психических нарушений у детей и подростков, страдающих эпилепсией, которые представлены в Табл.8.

Из представленной Табл.8 видно, что вероятность развития психических расстройств увеличивается в зависимости от длительности сохранения эпилептиформных изменений в ЭЭГ, при ремиссии приступов. При достижении нормализации ЭЭГ в течение года отсутствия приступов, риск развития психических расстройств минимизирован, в случае аффективным нарушений до 5,3%. При отсутствии нормализации ЭЭГ более 3-х лет, вероятность развития психических нарушений возрастает до 55,9%.

Обсуждение

Спектр коморбидной психической патологии у детей значительно шире соответствующих нарушений у взрослого контингента. Среди пациентов, наблюдающихся психиатром выявлено преоблада-

Таблица 6. Результаты МРТ-исследования детей и подростков с эпилепсией
Table 6. Results of MRI studies of children and adolescents with epilepsy

Характер МРТ-изменений	Эпилепсия с когнитивными нарушениями	Эпилепсия с аффективными нарушениями	Эпилепсия с сочетанными нарушениями	Эпилепсия без психических нарушений	Достоверность различий по Фишеру
Норма	6 (14,6%)	7 (18,4%)	2 (3,5%)	41 (50,6%)	$p < 0,01$ (I-IV; II-IV; III-IV)
Расширения желудочковой системы	14 (34,1%)	23 (60,5%)	34 (50,9%)	29 (35,8%)	$p < 0,01$ (I-II; I-III; II-IV; III-IV)
Расширения субарахноидальных пространств	21 (51,2%)	18 (47,3%)	31 (54,4%)	34 (41,9%)	$p < 0,01$ (I-IV; II-IV; III-IV)
Внутричерепные кисты и очаги патологической плотности слева	2 (4,9%)	6 (15,8%)	9 (15,8%)	4 (6,5%)	$p < 0,05$ (I-IV; II-IV; III-IV)
Внутричерепные кисты и очаги патологической плотности справа	3 (7,3%)	4 (7%)	5 (10,6%)	2 (3,2%)	
Другое	2 (4,9%)	4 (7%)	2 (5,3%)	2 (3,2%)	
Всего	41 (100%)	38 (100%)	57 (100%)	81 (100%)	

Таблица 7. Характер эпилептиформной активности в ЭЭГ в зависимости от типа психических расстройств при эпилепсии
Table 7. The nature of epileptiform activity in the EEG depending on the type of mental disorders in epilepsy

Наличие эпилептиформной активности в ЭЭГ и ее латерализация	Эпилепсия с когнитивными нарушениями	Эпилепсия с аффективными нарушениями	Эпилепсия с сочетанными нарушениями	Эпилепсия без психических нарушений	Достоверность различий по Фишеру
Без эпилептиформной активности	8 (11,4%)	1 (2,6%)	4 (7%)	1 (2,8%)	
Левосторонняя очаговая	14 (20,0%)	21 (55,3%)	9 (15,8%)	9 (25,0%)	p < 0,05 (I-II; II-III; II-IV)
Правосторонняя очаговая	10 (14,3%)	7 (18,4%)	12 (21,1%)	8 (22,2%)	
Билатеральная	18 (25,7%)	12 (31,6%)	31 (54,4)	10 (27,8%)	p < 0,05 (I-IV; II-IV; III-IV)
Без четкой латерализации	20 (28,6%)	6 (15,8%)	17 (29,8%)	8 (22,2%)	
Лобно-височная локализация	28 (68,3%)	32 (84,2%)	39 (68,4%)	17 (20,9%)	p < 0,05 (I-IV; II-IV; III-IV)
Теменно-затылочная локализация	9 (21,9%)	4 (10,5%)	11 (19,3%)	52 (64,2%)	
Без четкой локализации	4 (9,8%)	3 (5,3%)	7 (12,3%)	12 (14,8%)	
Всего	41(100%)	38(100%)	57(100%)	81(100%)	

Таблица 8. Влияние длительности отсутствия ремиссии на развитие психических нарушений
Table 8. The influence of the duration of absence of remission on the development of mental disorders

Сохранение эпилептиформной активности в ЭЭГ	Эпилепсия с когнитивными нарушениями 41 пациент	Эпилепсия с аффективными нарушениями 38 пациентов	Эпилепсия с сочетанными нарушениями 57 пациентов	Эпилепсия без психических нарушений 81 пациент	Достоверность различий по Фишеру
Более 3 лет	22 (59,7%)	23 (60,5%)	31 (54,4%)	7 (8,6%)	p < 0,05
От 1 до 3 лет	11 (26,8%)	13 (34,2%)	17 (29,8%)	28 (34,6%)	
Менее 1 года	8 (19,5%)	2 (5,3%)	9 (15,8%)	46 (56,8%)	p < 0,05
Всего	41 (100%)	38(100%)	57(100%)	81(100%)	

ние диагностических подгрупп F 83; F 70, отражающих наличие когнитивных нарушений различной степени выраженности у обследованных. Обращает внимание, что частота диагностики умственной отсталости у пациентов психиатрами составляет половину от всех видов когнитивных нарушений у пациентов (52,5%), в то время как врачи неврологи отмечают наличие интеллектуальной недостаточности только в 37,9% случаев. Диагностическая подгруппа F 84, напротив, используется психиатрами только в 8,1% случаев, в то время как среди неврологов распространенность указаний на расстройство аутистического спектра у пациентов отмечается в 36,2% случаев. В высоком проценте случаев (54,4%) у пациентов регистрировались проявления церебрастенического синдрома, в то же время гипрекинетическое расстройство поведения, как самостоятельная нозологическая единица (F 90) диагностирова-

лось только в 21,1 % случаев, в отличие от более широкой его трактовки, как СДВГ, врачами неврологами. В остальных случаях проявления гиперактивности психиатры относились к другим диагностическим подгруппам. В группе детей с когнитивными нарушениями органическое астеническое расстройство (43,9% пациентов) диагностируется чаще, по сравнению с группой с сочетанными нарушениями (10,5%), напротив, более тяжелые интеллектуальные нарушения (F 70; F71) чаще регистрируются в группе сочетания коморбидной аффективной и когнитивной патологии (29,8%), по сравнению с группой с изолированными когнитивными нарушениями (9,8%), что свидетельствует о том, что наличие аффективных нарушений препятствует реализации интеллектуального потенциала у детей с когнитивными расстройствами и коррелирует с тяжестью заболевания.

Тревожно-депрессивные и фобические расстройства верифицировались психиатрами в основном у подростков в самостоятельные диагностические единицы в 19,9% случаев, статистически значимо в группе пациентов с изолированными аффективными расстройствами (26,3%), по сравнению с группой детей с сочетанной аффективной и когнитивной патологией (3,5%). Поведенческие нарушения в данной подгруппе отнесены к другим диагностическим категориям, таким как F 70.1, что свидетельствует о большей тяжести заболевания в группе пациентов со смешанной коморбидной патологией, менее выраженной дифференциации расстройств тревожно-депрессивного спектра с преимущественным выделением гиперкинетического синдрома, аффективной неустойчивости и проявлений агрессии в структуре психического заболевания. Данные наблюдения подтверждают необходимость более тесного сотрудничества неврологов-эпилептологов с психиатрами для более точной верификации психиатрически коморбидных эпилепсии состояний.

Использование клинико-психопатологического метода, включая анализ анамнестических данных позволило выявить ряд показателей, встречающихся у детей с психическими нарушениями при эпилепсии чаще, чем у детей без психических расстройств. Некоторые из них уже подробно освещены в литературе [4,6,7,9,13,15], однако наше исследование существенно дополнило и уточнило известные данные, выделив среди них особенности, характерные для развития того или иного варианта психических нарушений коморбидных эпилепсии. Так, особенности течения перинатального периода повышают риск развития психических нарушений у больных эпилепсией, но не определяют специфику психопатологических симптомов. Отягощенность семейного анамнеза эпилепсией, способствует лишь вероятности развития самого заболевания в последующих поколениях, в то время как указания на наличие в семье психических заболеваний усиливает вероятность развития коморбидных психических нарушений аффективного спектра у детей с эпилепсией, но не исключает появления генетических мутаций, ассоциированных с ментальными нарушениями *de novo*. Подтверждая данные многочисленных исследований, особенности течения заболевания эпилепсией, а именно, высокая частота приступов, склонность к серийному и статусному течению, фокальная форма заболевания, лобно-височная локализация эпилептического очага встречаются у детей с психическими расстройствами чаще, чем без таковых [4,6,7]. У пациентов с редкими приступами (раз в полгода и реже) чаще отмечались изолированно когнитивные нарушения, с увеличением частоты приступов до ежемесячных учащался риск развития психических расстройств с достоверным преобладанием когнитивных нарушений (53,7%) по сравнению с аффективными (28,1%) и комбинированными (21,1%). С увеличением частоты приступов до еженедельных наблюдался рост аффективных расстройств (57,9%) по сравнению

с когнитивными (19,5%) и сочетанными (28,9%), это может быть также связано с общностью патогенеза фокальных немоторных приступов, обладающих высокой частотой и аффективными расстройствами тревожно-депрессивного спектра, отмечающихся у данных пациентов.

Ежедневные приступы, вне зависимости от их характера, достоверно чаще приводили к развитию сочетанного варианта психических расстройств, как правило, в тяжелой степени их проявления. Уточнение характера приступов, с которого манифестировало заболевание, необходимо не только для определения формы заболевания в соответствие с новой классификацией ИАЕ, но и для оценки риска развития коморбидных психических расстройств. При анализе данных инструментальных исследований выявлено, что по данным МРТ-диагностики у детей с аффективными нарушениями чаще встречались проявления внутренней гидроцефалии, что косвенно свидетельствует о стволовых нарушениях, по сравнению с группой контроля и группой пациентов с изолированными когнитивными нарушениями, в которой отмечалось преобладание расширения наружных ликворных пространств, что может говорить о том, что церебральное повреждение при эпилепсии не ограничивается эпилептическим очагом и поэтому является важным фактором в оценке прогноза нейрохирургического вмешательства. При оценке данных электроэнцефалографических исследований получены статистически значимые различия у детей с левосторонней латерализацией эпилептического очага в группах с аффективными нарушениями. У большинства детей с коморбидными психическими нарушениями (72,8%) очаг эпилептиформной активности располагался в лобно-височных отделах головного мозга, что определяет влияние данной локализации наиболее на формирование психических расстройств, в связи с тяжелым течением эпилептического процесса. Статистически значимых отклонений при сравнении между группами детей с психическими расстройствами получено не было.

При оценке эффективности терапевтических мероприятий было выявлено, что пациенты с коморбидными психическими состояниями страдают резистентными к фармакотерапии формами эпилепсии в 34% случаев, в отличие от 64% пациентов без психических нарушений. В 36% случаев дополнительно к основной терапии принимают психотропные препараты, в 19% без соответствующего психиатрического диагноза, без назначения психиатром. Даже при отсутствии приступов пациенты выявляют признаки социальной дезадаптации в 62% случаев. Указаний на получение пациентами с эпилепсией психолого-психотерапевтической помощи по данным медицинских сведений ни в одном случае не выявлено. Это говорит о недостаточном междисциплинарном взаимодействии специалистов, участвующих в оказании помощи пациентам с эпилепсией. В ряде случаев, это объясняется отсутствием правильной организации помощи данному контин-

генту в структуре учреждений здравоохранения, в которых не предусмотрено взаимодействия врачей неврологов с психиатрами и со специалистами смежных областей. Данные обстоятельства значительно ухудшают своевременность диагностики коморбидных состояний и снижают эффективность лечебных мероприятий для пациентов.

Заключение. Наличие коморбидной психической патологии может служить дополнительным диагностическим фактором в определении формы и степени тяжести заболевания, а также является критерием для оценки тактики терапии пациентов, необходимости коррекции АЭТ, рассмотрения вопроса о хирургическом лечении. Отсутствие психиатрического наблюдения пациентов, страдающих эпилепсией, искажает истин-

ную картину психиатрической коморбидности у детско-подросткового контингента, ухудшает своевременную диагностику данных состояний. Некорректное и несвоевременное назначение психотропных препаратов, отсутствие психотерапевтической помощи данному контингенту приводит к развитию полипрогмазии, затрудняет терапию основного заболевания, способствует развитию фармакорезистентности и ухудшает прогноз заболевания. Для повышения эффективности диагностических и лечебно-профилактических мероприятий, выбора терапевтической тактики, детям и подросткам с эпилепсией необходимо использовать комплексный подход с привлечением врачей-специалистов смежных специальностей: психиатров, психотерапевтов, а также психологов.

Литература / References

1. Авакян Г.Н., Блинов Д.В., Лебедева А.В., Бурд С.Г., Авакян Г.Г. Классификация эпилепсии Международной Противоэпилептической Лиги: пересмотр и обновление 2017 года. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2017;9(1):6-25. Avakian GN, Blinov DV, Lebedeva AV, Burd SG, Avakian GG. Classification of epilepsy of the International Antiepileptic League: revision and update 2017. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya*. 2017;9(1):6-25. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2017.9.1.006-025>.
2. Воронкова К.В., Никитин А.Э., Рудакова И.Г., Власов П.Н., Бурд С.Г., Лебедева А.В., Авакян Г.Н. Современный выбор антиэпилептической терапии: этапы и рекомендации. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2018;10(2):74-82. Voronkova KV, Nikitin AE, Rudakova IG, Vlasov PN, Burd SG, Lebedeva AV, Avakian GN. Modern choice of antiepileptic therapy: stages and recommendations. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya*. 2018;10(2):74-82. (In Russ.).
3. Карлов В.А. Расстройства психики при эпилепсии. Сообщение I. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2007;1(2):9-16. Karlov VA. Mental disorders in epilepsy. Post I. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noj nevrologii*. 2007;1(2):9-16. (In Russ.).
4. Киссин М.Я., Клиническая эпилептология: руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2011. Kissin M.Ya. *Klinicheskaya epileptologiya: rukovodstvo*. Moskva: GEOTAR-Media; 2011. (In Russ.).
5. Микадзе Ю.В. Нейропсихология детского возраста: Учебное пособие. СПб.: Питер; 2008. Mikadze Yu.V. *Neuropsychologiya detskogo vozrasta: Uchebnoe posobie*. SPb.: Piter; 2008. (In Russ.).
6. Мухин К.Ю., Пылаева О.А. Формирование когнитивных и психических нарушений при эпилепсии: роль различных факторов, связанных с заболеванием и лечением (обзор литературы и описание клинических случаев). Русский журнал детской неврологии. 2017;12(3):7-33. Mukhin KYu, Pylaeva OA. Formation of cognitive and mental disorders in epilepsy: the role of various factors related to the disease and treatment (review of the literature and description of clinical cases). *Russkij zhurnal detskoj nevrologii*. 2017;12(3):7-33. (In Russ.).
7. Яковлева Ю.А., Попов Ю.В. Клиника и терапия дисфорических состояний у детей и подростков, страдающих эпилепсией. Обзорные психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. 2009;3:47-50. Yakovleva YuA, Popov YuV. Clinic and therapy of dysphoric conditions in children and adolescents suffering from epilepsy. *Obzrenie psichiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M. Bekhtereva*. 2009;3:47-50. (In Russ.).
8. Brodie MJ, Besag FMC, Ettinger AB, Mula M. Epilepsy, antiepileptic drugs, and aggression: an evidence-based review. *Pharmacol Rev*. 2016;68:563-602.
9. Ebus S, Arends J, Hendriksen J, van der Horst E, de la Parra N, Hendriksen R, Santegoeds E, Boon P, Aldenkamp B. Cognitive effects of interictal epileptiform discharges in children. *Eur J Paediatr Neurol*. 2012;16(6):697-706. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2012.05.010>.
10. Helmstaedter C, Witt J-A. Epilepsy and cognition. A bidirectional relationship? *Seizure* 2017;49:83-89.
11. Landi S, Petrucco L, Sicca F, Ratto GM. Transient Cognitive Impairment in Epilepsy. *Front. Mol. Neurosci*. 2019;11:458.
12. Mula M. Investigating psychotropic properties of antiepileptic drugs. *Expert Rev. Neurother*. 2013;13(6):639-646.
13. Mula M, Kanner AM, Jett'e N, Sander JW. Psychiatric comorbidities in people with Epilepsy Neurology: Clinical Practice April. 2021;11(2):112-120.
14. Novak A, Vizjak K, Rakusa M. Cognitive Impairment in People with Epilepsy *J. Clin. Med*. 2022;11:267 <https://doi.org/10.3390/jcm11010267>
15. Witt JA, Helmstaedter C. How can we overcome neuropsychological adverse effects of antiepilep-

- tic drugs? Expert opinion on pharmacotherapy. 2017;18(6):551–554.*
16. Wang L, Song Y-L, Sun P et al. *Analysis of EEG abnormalities of cognitive impairment and epileptic seizures in patients with epilepsy. Eur. Rev. for Med&Pharm Sci. 2019;23:10964- 10969*
17. Ung H, Cazares C, Nanivadekar A, Kini L, Wagnenaar J, Becker D, Krieger A, Lucas T, Litt B, Davis KA. *Interictal epileptiform activity outside the seizure onset zone impacts cognition. Brain. 2017;140:2157–2168.*
18. Yatham LN et al. *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. Bipolar Disorders 2013;15:1–44.*

Сведения об авторах

Яковлева Юлия Александровна — к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения лечения психических расстройств у лиц молодого возраста ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава РФ. E-mail: yua.08@mail.ru

Киссин Михаил Яковлевич — д.м.н., профессор кафедры психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава РФ. E-mail: kissin.m@yandex.ru

Гуменник Елена Валерьевна — к.м.н., заведующая городским кабинетом по лечению эпилепсии СПб ГБУЗ «Детская городская больница Святой Ольги». E-mail: heleneurol@mail.ru

Семенова Светлана Васильевна — к.п.н., доцент кафедры психосоматики и психотерапии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава РФ. E-mail: svetvas.semenova@yandex.ru

Поступила 06.03.2023

Received 06.03.2023

Принята в печать 14.09.2023

Accepted 14.09.2023

Дата публикации 20.12.2023

Date of publication 20.12.2023

Разработка и валидация опросника для оценки патоморфоза и патопластики стереотипий при расстройствах аутистического спектра и шизофрении в детском возрасте

Аттаева Л.Ж.¹, Макаров И.В.^{2, 3}

¹ Психиатрическая клиническая больница № 1 имени Н.А. Алексеева, Москва, Россия

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

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

Оригинальная статья

Резюме. Актуальность. Повторяющееся поведение, ограниченные интересы и другое необычное сенсорное поведение часто существенно влияют на жизнь людей с нарушениями развития, такими как расстройство аутистического спектра (РАС) и шизофрения детского возраста (ШДВ). Выявление конкретных паттернов атипичного поведения при этих расстройствах позволяет повысить специфичность диагнозов и оценивать эффективность лечения. Поэтому было бы полезно иметь утвержденный опросник для оценки стереотипий при РАС и шизофрении в детском возрасте, ориентированный на родителей и опекунов детей этой когорты. Цель: разработка и валидация опросника для оценки проявлений и динамики стереотипий при РАС и ШДВ в детском возрасте, ориентированного на родителей и опекунов детей этой когорты, для дальнейшего использования в клинической практике.

Материалы и методы: в соответствии с международными и российскими стандартами проведены разработка опросника оценки проявлений и динамики стереотипий и его тестирование на фокусной группе родителей (законных представителей) детей с диагнозами РАС и ШДВ с последующей оценкой результатов психодиагностического тестирования — надежности, валидности и чувствительности полученных результатов разработанного опросника. Статистический анализ проводился с использованием Statistica, версия 9.0. Результаты: по результатам тестирования при участии группы родителей (законных представителей) выбранной когорты были подтверждены приемлемость опросника, высокие показатели валидности. Проведенный факторный анализ свидетельствует об адекватности группировки вопросов опросника по предполагаемым факторам и устойчивой конструктивной валидности. Заключение: полученные результаты свидетельствуют о надежности, валидности и чувствительности опросника оценки проявлений и динамики стереотипий при РАС и ШДВ в детском возрасте и возможности его использования при проведении эпидемиологических исследований как для клинической практики, так и в научных целях в области психиатрии.

Ключевые слова: расстройства аутистического спектра, шизофрения, патоморфоз, патопластика, стереотипии, валидация опросника.

Информация об авторах

Аттаева Лейла Жамаловна: staff1@staffmsk6.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1821-2760>.

Макаров Игорь Владимирович: ppsy@list.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0176-3846>.

Как цитировать: Attaeva L.Zh., Makarov I.V., Разработка и валидация опросника для оценки патоморфоза и патопластики стереотипий при расстройствах аутистического спектра и шизофрении в детском возрасте. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2023; 57:4:100-110. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2023-4-838>.

Конфликт интересов: Макаров И.В. является членом редакционной коллегии.

Development and validation of a questionnaire for assessing pathomorpoisis and pathoplasty of stereotypes in autism spectrum disorders and schizophrenia in childhood

Leyla Zh. Attaeva¹, Igor V. Makarov^{2,3}

¹ Mental-Health Clinic №. 1 named after N.A. Alekseev, Moscow, Russia

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

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St.Petersburg, Russia

Research article

Summary. Relevance: repetitive behaviors, limited interests, and other unusual sensory behaviors often significantly affect the lives of many people with developmental disabilities, including but not limited to autism spectrum disorder (ASD) and childhood schizophrenia (PSD). Identification of specific patterns of atypical behavior in these disorders can improve the specificity of diagnoses and monitor response to treatment. Therefore, it would be useful to have an approved questionnaire for the assessment of pathomorpoisis and pathoplasty of stereotypes in ASD and schizophrenia in childhood, aimed at parents and caregivers of children in this cohort.

Objective: To develop and validate a questionnaire for assessing the manifestations and dynamics of stereotypes in ASD and ADHD in childhood, aimed at parents and guardians of children in this cohort, for further use in clinical practice. **Materials and Methods:** in accordance with international and Russian standards, a questionnaire was developed to assess the manifestations and dynamics of stereotypes and tested on a focus group of parents (legal representatives) of children diagnosed with ASD and PSD, followed by an assessment of the results of psychodiagnostic testing — reliability, validity and sensitivity of the results obtained. **developed questionnaire.** Statistical analysis was performed using Statistica, version 9.0. **Results:** according to the results of testing with the participation of a group of parents (legal representatives) of the selected cohort, the acceptability of the questionnaire and high validity rates were confirmed. The conducted factor analysis testifies to the adequacy of the grouping of questions of the questionnaire according to the expected factors and stable construct validity. **Conclusion:** the results obtained indicate the reliability, validity and sensitivity of the questionnaire for assessing the manifestations and dynamics of stereotypes in ASD and SDV in childhood and the possibility of its use in epidemiological studies both for clinical practice and for scientific purposes in the field of psychiatry.

Keywords: autism spectrum disorders, schizophrenia, pathomorpoisis, pathoplasty, stereotypes, questionnaire validation.

Information about the authors

Leila Zh. Attaeva* — staff1@staffmsk6.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1821-2760>.

Igor V. Makarov — ppsy@list.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0176-3846>.

To cite this article: Attaeva LZh, Makarov IV, Development and validation of a questionnaire for assessing pathomorpoisis and pathoplasty of stereotypes in autism spectrum disorders and schizophrenia in childhood. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2023; 57:4:100-110. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2023-4-838>. (In Russ.)

Conflict of Interest: Igor V. Makarov is a member of the editorial board.

Стереотипные или повторяющиеся формы поведения и движений (Restricted, repetitive behavior — RRB), включая моторные, сенсорные, вокальные и другие компоненты, встречаются при различных расстройствах, в том числе, таких как РАС и ШДВ [1, 16]. Эти расстройства в разное время рассматривались либо как тесно связанные, либо как непересекающиеся и несовместимые. Тем не менее, РАС и ШДВ имеют сильную историческую связь [3]. В 1911 году Ойген Блейлер ввел термин «аутизм» для описания явного ухода от внешнего мира, который он наблюдал у больных шизофренией. К 1940-м годам Лео Каннер переопределил термин «аутизм» для описания детского поведенческого расстройства, которое, по его предположению, могло быть ранней формой шизофрении.

Со временем Майкл Раттер (1972) утверждал, что аутизм является самостоятельным расстройством, независимым от шизофрении, учитывая их различия, такие как возраст начала [15]. В современном понимании РАС и ШДВ — это отдельные расстройства с разными клиническими профилями и естественным течением [10]. Но в литературе есть несколько сообщений, описывающих людей как с аутизмом, так и с шизофренией, и более широкие фенотипы этих расстройств явно пересекаются [9, 13, 14]. Поскольку DSM-5 классифицирует расстройство, в первую очередь, по симптомам, ключевой задачей является работа над системой классификации, которая группирует расстройства на основе биологически значимых механизмов, с конечной целью лучшего выбора оптимального лечения [7].

Согласно DSM-5, RRB становятся «ограниченными, повторяющимися и стереотипными моделями поведения, интересов и деятельности». В частности, DSM-5 для домена RRB является политематическим, т.е. должны присутствовать два из четырех RRB [7]. Такое поведение непостоянно проявляется с течением времени, не всегда присутствует и может меняться по количеству, качеству и типу. RRB варьируются от стереотипных моторных движений до атипичных реакций на сенсорные раздражения [5]. М. Тернер [17] разделил этот широкий спектр RRB на два класса:

- «нижний уровень», характеризующийся повторением движений, включая стереотипные движения, повторяющиеся манипуляции с объектами и повторяющиеся формы самоповреждающего поведения;

- «более высокий уровень», который включает привязанность к объектам, настаивание на одинокости, повторяющуюся речь и ограниченные интересы.

Было обнаружено, что RRB более низкого уровня связано с более низкими когнитивными способностями, более недостаточными адаптивными навыками и более молодым хронологическим возрастом, тогда как RRB более высокого уровня, как было показано, либо не имеет связи, либо имеет положительную связь с теми же переменными [2].

Несмотря на их высокую частоту и сильную диагностическую значимость, RRB до конца не изучены из-за их широкого спектра проявления и сложности паттерна. Проблема использования в научных и практических целях фенотипирования RRB касается в первую очередь ограничений самих используемых психометрических инструментов, а ранняя диагностика остается не столько правилом, сколько исключением.

Существует три основных метода оценки RRB: опрос родителей, наблюдение и анкетирование. Пересмотренное диагностическое интервью по аутизму (ADI-R), полуструктурированное, стандартизированное интервью, является признанным диагностическим инструментом РАС [4]. Тем не менее, элементы, связанные с RRB, немногочисленны и сосредоточены в измерении ограниченного интереса и поведения. Контрольный список отклоняющегося поведения (ABC) — шкала, используемая для оценки поведенческих проблем при РАС. По сравнению с другими инструментами, ABC включает в себя более комплексные поведенческие проблемы. Помимо RRB, он также исследует другие аспекты, такие как эмоциональная стабильность, внимание и гиперактивность. В настоящее время ABC применяется к детям и взрослым и используется для измерения результатов медикаментозного лечения и поведенческих вмешательств у лиц с РАС. Тем не менее, потенциальным недостатком является то, что подшкала стереотипного поведения содержит всего семь пунктов, в основном описывающих стереотипные моторные движения и движения конечностей.

График наблюдения за диагностикой аутизма, 2-е издание (ADOS-2) в сочетании с ADI-R считается золотым стандартом для оценки детей с РАС. Хотя некоторые элементы, касающиеся RRB, включены в алгоритм ADOS-2, стоит отметить, что эта оценка может не находить детские RRB за ограниченное время и в одной среде, что влияет на точность оценки. При этом, наиболее используемые опросники и шкалы по RRB при РАС и ШДВ не разрабатывались на основе диагностических критериев DSM-5/МКБ-10,11 — золотом стандарте психиатрической диагностики, а имеющиеся опросники (например, шкала наблюдения для диагностики аутизма: ADOS-1 и 2 [6], Шкала наблюдения «Суммарная оценка поведения» (BSE) [8,12] или шкала социальной отзывчивости: SRS-2 [11]) стали популярными в России, при этом никаких сведений про адаптацию и стандартизацию этих методик на уровне психиатрии практически нет, а перевод чаще всего осуществляется психологами и педагогами. Данные опросники оценивают только текущее состояние пациента и не оценивают ретроспективно наличие RRB в детском возрасте и их динамику при РАС и ШДВ.

В связи с этим целью исследования являлись разработка и валидация опросника для оценки проявлений и динамики стереотипий при РАС и ШДВ в детском возрасте, ориентированного на родителей (законных представителей) детей этой когорты, для его дальнейшего использования в клинической практике. Анкеты такого рода ранее в литературе не публиковались.

Материалы и методы

Элементы анкеты были составлены путем изучения медицинской литературы на основе симптомов в трех различных категориях: визуальное поведение, социальное поведение и общение. Первоначально был разработан набор из 25 вопросов, а затем после тщательного обсуждения с другими экспертами была разработана анкета из 13 пунктов. Восьмой пункт включал 9 групп стереотипий (в каждой из которых были включены стереотипии от 3 до 10) по возрасту начала и продолжительности каждой из них.

Затем черновик опросника был разослан 10 профильным специалистам с клиническим опытом работы в этой области более 20 лет для рассмотрения вопросов и пунктов опросника. После корректировки опросника и его общего оформления последний был предложен к заполнению респондентами анализируемой выборки.

Исследование проводилось на базе ГБУЗ ПКБ №1 им. Н.А. Алексеева и ПНД №15. Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н. А. Алексеева расположена по адресу: г. Москва, Загородное шоссе, д.2. Филиал больницы, Психоневрологический диспансер № 15, расположенный по адресу: г. Москва, Армянский пер., 3/5, стр.4, осуществляет профилактику, диагностику, консультативно-лечебную помощь, медицинскую реабилитацию и диспансерное наблюдение населения Мещан-

ского, Басманного, Красносельского, Тверского, Пресненского, Замоскворецкого муниципальных районов Центрального административного округа г. Москвы. В структуру диспансера входит: 2 диспансерных отделения, дневной стационар на 50 мест, отделение интенсивного оказания психиатрической помощи на 30 мест, медико-реабилитационное отделение «Клиника памяти» на 50 мест, консультативный центр психического здоровья, кабинет функциональной диагностики, кабинет активного диспансерного наблюдения и амбулаторно-принудительного лечения, логопедический кабинет, медико-социальный кабинет, отделение по оказанию платных медицинских услуг.

Задачей диспансерного отделения является качественное оказание медицинской помощи прикрепленному населению в амбулаторных условиях в целях удовлетворения общественной потребности в медицинском обслуживании. Основной функцией подразделения является раннее выявление психических расстройств, их своевременная и качественная диагностика; лечебно-консультативная, профилактическая, социально-реабилитационная помощь; диспансерное наблюдение и лечение лиц, страдающих хроническими и затяжными психическими расстройствами с тяжелыми стойкими и/или часто обостряющимися болезненными проявлениями; своевременное направление в стационар больных, нуждающихся в госпитализации; участие в решении различных медико-социальных вопросов своих пациентов, привлечение семей пациентов к реализации индивидуальных программ медико-социальной реабилитации. Количество прикрепленного населения — 483820 чел.

В исследовании по валидации опросника приняли участие 300 респондентов — родителей, детям которых был поставлен диагноз РАС или ШДВ в детском возрасте. Учитывали тяжесть RRB на основе частоты возникновения повторяющихся действий, факторы возникновения, их вариативность в динамике.

Статистический анализ проводился с использованием Statistica, версия 9.0. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости «р» принимался равным 0,05. Количественные показатели анализировались с помощью критерия Стьюдента, данные представлялись в виде среднего арифметического и среднеквадратического отклонения (SD). Для сравнения бинарных показателей использовали критерий сопряженности Пирсона χ^2 . Для количественной оценки каждого пункта шкалы рассчитывали отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал к ОШ по методу Вульфа. Надежность и валидность опросника оценивали путем вычисления α -коэффициента Кронбаха и анализа корреляций между вопросами опросника.

Результаты

Средний возраст детей на момент исследования составил $12,9 \pm 1,7$ года, соотношение лиц мужского и женского пола составило 73,8/26,2%. Диагноз аутизм и/или РАС был подтвержден у 256 (85,3%) детей, остальным 44 (14,7%) был установлен диагноз ШДВ. Средний возраст постановки диагноза для подгруппы с РАС находился в пределах $3,1 \pm 1,4$ лет (от 1 до 4 лет), для подгруппы ШДВ — $8,6 \pm 2,7$ лет (от 5 до 11 лет). Большинство детей находились на момент исследования на домашней форме обучения (61,7%).

Согласно ответам родителей на предложенные вопросы, дети были распределены по соотношению суммарного балла по возрасту начала и продолжительности вариантов повторяющихся действий (больше или меньше).

«Продолжительные стереотипии» ($\Sigma \geq 1$ года) отмечены у 171 (57%) детей с РАС/ШДВ, короткий промежуток времени (несколько месяцев) зафиксирован у 129 (43%) детей. Возраст ребенка начала фиксации родителями повторяющихся действий для подгруппы с РАС находился в пределах $1,1 \pm 0,2$ лет, для подгруппы ШДВ — $6,2 \pm 1,4$ лет

Таблица 1. Количественная оценка показателей 8 пункта опросника
Table 1. Quantification of indicators 8 points of the questionnaire

№	Переменная	ОШ	95% доверительный интервал
А	Двигательные стереотипии	2,14	1,87-2,51
Б	Оральные стереотипии	2,33	1,78-2,95
В	Сенсорно-двигательные стереотипии	4,89	3,15-6,24
Г	Действия с частями объектов или нефункциональными компонентами игрового материала	3,67	2,71-4,62
Д	Эмоционально-аффективные стереотипии	2,41	2,16-3,24
Е	Речевые стереотипии	5,69	3,22-9,45
Ж	Явно выраженные нефункциональные ритуалы и привычки	4,23	2,14-6,76
З	Ограниченные интересы	7,11	1,22-14,76
И	Стереотипия направлена на самоповреждение	4,41	1,36-6,51

($p \geq 0,002$). Со временем повторяющиеся действия ребёнка менялись в 45% случаях при РАС, для подгруппы ШДВ этот показатель составил 28% ($p \geq 0,001$).

При анализе отдельных пунктов 8 вопроса опросника различия по большинству из них (варианты повторяющихся действий, возраст начала и продолжительность) в группах имели статистическую значимость. Наиболее выраженные шансы развития повторяющихся действий были выявлены по таким стереотипиям, как:

- сенсорно-двигательные стереотипии (ОШ=4,89).
- речевые стереотипии (ОШ=5,69).
- ограниченные интересы (ОШ=7,11).
- самоповреждение (ОШ=4,41) (Табл.1).

В частности, в большей степени (ОШ >3) выражены шансы развития стереотипий в виде хождения на носочках (ОШ 3,28 95% ДИ 1,99-5,38); перебирания пальчиками у глаз (ОШ 3,24 95% ДИ 2,08-5,06); открывания — закрывания глаз у кукол (ОШ 3,57 95% ДИ 2,30-5,55); повторяющихся действий, вызывающих аффект со стороны взрослого (ОШ 3,39 95% ДИ 1,59-5,89); повторяющихся вокализаций (ОШ 5,80 95% ДИ 2,89-8,96), слов (ОШ 4,34 95% ДИ 2,73-6,88) и фраз (ОШ 5,59 95% ДИ 3,57-8,74); употребления одной и той же еды (ОШ 7,30 95% ДИ 4,52-11,79); ограниченных интересов в виде чисел (ОШ 7,87 95% ДИ 4,87-12,62), транспорта (ОШ 4,00 95% ДИ 2,56-6,25) и динозавров (ОШ 9,21 95% ДИ 5,69-14,91), стереотипий, направленных на самоповреждение в виде отрывания ногтей, кожи на пальцах (ОШ 7,44 95% ДИ 4,32-13,16).

В связи с большим количеством факторов, каждый из которых имеет различную оценку по показателю отношения шансов (ОШ), на следующем этапе работы была использована логистическая регрессия с включением всех переменных опросника. В результате было выделено 13 наиболее важных пунктов, обеспечивающих характеристику проявлений и динамики стереотипий при РАС и ШДВ в детском возрасте (Табл.2), при этом каждый из них оказывал неравнозначное влияние, например, «употребление одной и той же еды» (ОШ=7,30) имел большее значение для оценки проявлений, чем «повторяющиеся движения языком» (ОШ=2,77).

При этом отмечено преобладание положительных ответов в группе РАС. Более ранний возраст начала выявлен при эмоционально-аффективных стереотипиях ($r=6,88$, $p < 0,0001$), более поздний — при стереотипиях, направленных на самоповреждение ($r=7,41$, $p < 0,0001$). Частота возникновения стереотипий отмечена на уровне «часто», возникновение наиболее выражено в период возбуждения и стресса ($r=6,33$, $p < 0,0001$). Наиболее часто стереотипии можно было прервать, но с трудом (в 38% случаев). Попытки изменений вызывали у ребенка чаще всего негативные переживания более интенсивные и «нестандартные» с социальной точки зрения в виде нарастания

тревожности и страха (в 29% случаев) и гнева, агрессии (в 25% случаев).

При расчете коэффициента α -Кронбаха для этого вопросника результат составил 0,83, что отражает очень хорошую внутреннюю согласованность. Значение альфа Кронбаха для подшкал, определенных факторным анализом, составляет 0,87, что указывает на превосходную внутреннюю надежность. Проведенный факторный анализ свидетельствует об адекватности группировки вопросов опросника по предполагаемым факторам и устойчивой конструктивной валидности. При анализе корреляций между суммарным баллом по разработанному опроснику и количеством стереотипий по каждому из пунктов 8 вопроса выявлена статистически значимая сильная связь ($r=0,76$; $p < 0,001$), что отражает хорошую критериальную валидность опросника.

Обсуждение

По результатам тестирования при участии группы родителей (законных представителей) выбранной когорты и группы контроля, а также в ходе экспертной оценки были подтверждены приемлемость опросника, его соответствие среде, высокие показатели содержательной и внешней валидности. Данные, полученные нами при валидации опросника, показали 13 наиболее важных пунктов, обеспечивающих уровень распространенности конкретных стереотипий и их частоту у детей при РАС и ШДВ в детском возрасте: хождение на носочках, повторяющиеся движения языком, чрезмерное обнюхивание предметов, пересыпание песка, открывание-закрывание глаз у кукол, повторяющиеся действия, которые вызывают аффект со стороны взрослого, повторяющиеся вокализации, слова и фразы, употребление одной и той же еды, ограниченные интересы (числа или динозавры), а также стереотипии, направленные на самоповреждение в виде отрывания ногтей, кожи на пальцах с пониженным порогом болевой чувствительности. Каждый из этих пунктов имеет большее или меньшее значение для диагностики стереотипий при РАС и ШДВ в детском возрасте.

К ограничениям исследования следует отнести отсутствие сравнения с другими опросниками для оценки проявлений и динамики стереотипий при РАС и ШДВ в детском возрасте, ввиду отсутствия их валидизированных русскоязычных версий.

Заключение

В нашем исследовании представлена разработка и валидация опросника для оценки проявлений и динамики стереотипий при РАС и ШДВ в детском возрасте, ориентированного на родителей и опекунов детей этой когорты, для дальнейшего использования в клинической практике. Значение коэффициента α -Кронбаха для этого вопросника отражало очень хорошую внутреннюю согласованность. При анализе корреляций между суммарным баллом по разработанному опроснику и

Таблица 2. Наиболее часто встречающиеся стереотипии при РАС и ШДВ в детском возрасте Table 2. The most common stereotypes in ASD and SDV in childhood				
Показатель	X ²	p	ОШ	95% ДИ
Хождение на носочках	5,44	0,0041	3,28	1,99-5,38
Повторяющиеся движения языком	12,35	0,0001	2,77	2,11-3,41
Чрезмерно обнюхивает предметы	6,23	0,0020	4,11	2,49-6,56
Пересыпание песка	4,22	0,0072	3,39	1,59-5,89
Открывание-закрывание глаз у кукол	4,51	0,0073	3,57	2,30-5,55
Выполняются повторяющиеся действия, которые вызывают аффект со стороны взрослого	9,12	0,0035	3,39	1,59-5,89
Повторяющиеся вокализации	6,27	0,0022	5,80	2,89-8,96
Слова	9,59	0,0001	4,34	2,73-6,88
Фразы	16,09	0,0001	5,59	3,57-8,74
Употребление одной и той же еды	26,24	0,0001	7,30	4,52-11,79
Ограниченные интересы (числа)	6,97	0,0023	7,87	4,87-12,62
Ограниченные интересы (динозавры)	8,58	0,0004	9,21	5,69-14,91
Стереотипии, направленные на самоповреждение в виде отрывания ногтей, кожи на пальцах	7,35	0,0017	7,44	4,32-13,16

количеством стереотипий по каждому из пунктов выявлена статистически значимая сильная связь ($p < 0,001$), что отражает хорошую критериальную валидность. Опросник, таким образом, продемонстрировал хорошую внутреннюю согласованность, критериальную валидность, хорошее соотношение чувствительности и специфичности. Это позволяет рекомендовать его для применения в психиатрической практике и в научных целях в области психиатрии при проведении эпидемиологических исследований для оценки проявлений и динамики стереотипий при РАС и ШДВ в детском возрасте.

Приложение 1

Анкета (опросник) для родителей/законных представителей

В рамках научного исследования, посвящённого изучению патоморфоза и патопластики стереотипий (изменений стереотипий под влиянием различных воздействий и внешних факторов), проводится анкетированный опрос родителей в отношении проявлений и динамики изучаемого патологического симптома у их детей.

1) Пол Вашего ребёнка: МУЖ / ЖЕН

2) Возраст ребёнка ____ лет ____ мес

3) Учреждение, которое посещает ребёнок:

Детский сад / школа (очная форма обучения) / школа (домашняя форма обучения)

4) Основной диагноз ребенка:

Шизофрения / Детский аутизм и/или РАС

5) С какого возраста Вы обратили внимание на повторяющиеся действия ребёнка: ____ лет ____ мес

6) В чем они выражались? _____

7) Со временем повторяющиеся действия ребёнка менялись:

да / нет

8) Если в перечисленном списке есть варианты повторяющихся действий, которые отмечались у Вашего ребёнка, выберите их и надпишите возраст начала и продолжительность:

Двигательные стереотипии (Однообразные, неоднократно повторяющиеся движения без какой-либо конкретной цели, попытки их прекращения со стороны взрослых могут привести к появлению агрессивного и другого нежелательного поведения у ребенка):

	стереотипии	возраст начала	продолжительность
1	Прыжки	____ лет ____ мес	__ мес ____ лет
2	Раскачивания	____ лет ____ мес	__ мес ____ лет
3	Пробежки	____ лет ____ мес	__ мес ____ лет
4	Хлопки	____ лет ____ мес	__ мес ____ лет
5	Взмахивания	____ лет ____ мес	__ мес ____ лет
6	Потряхивания руками	____ лет ____ мес	__ мес ____ лет
7	Перебирание пальцами	____ лет ____ мес	__ мес ____ лет
8	Вращение руками	____ лет ____ мес	__ мес ____ лет
9	Хожение на носочках (В случае, когда очаговая симптоматика в неврологическом статусе отсутствует, нет аномалий или посттравматических изменений опорно-двигательной системы)	__ лет ____ мес	__ мес ____ лет
10	Другое _____	____ лет ____ мес	__ мес ____ лет

Оральные стереотипии (Произвольные; не связаны с повреждением структур мозга; наблюдаются на протяжении, по крайней мере, нескольких месяцев; не соответствуют возрастным нормам развития):

	стереотипии	возраст начала	продолжительность
1	Повторяющиеся движения губами	____ лет ____ мес	__ мес ____ лет
2	Повторяющиеся движения языком	____ лет ____ мес	__ мес ____ лет
3	Другое _____	____ лет ____ мес	__ мес ____ лет

Сенсорно-двигательные стереотипии (Не связаны с тем, что ребенок живет в условиях «обедненной среды», то есть среды, в которой он не получает достаточное количество зрительных, слуховых, осязательных и прочих стимулов; из-за чрезмерности, частоты, необычного характера проявлений стимулирующее поведение практически всегда затрудняет инклюзию ребенка в естественные социальные и образовательные сообщества)

	стереотипии	возраст начала	продолжительность
1	Перебирает пальчиками у глаз	___ лет ___ мес	___ мес ___ лет
2	Кружится вокруг своей оси	___ лет ___ мес	___ мес ___ лет
3	Надавливает пальцами на глаза	___ лет ___ мес	___ мес ___ лет
4	Прищуривает глаза (когда смотрит на свет)	___ лет ___ мес	___ мес ___ лет
5	Стучит по различным поверхностям	___ лет ___ мес	___ мес ___ лет
6	Ощупывает поверхности	___ лет ___ мес	___ мес ___ лет
7	Чрезмерно обнюхивает предметы	___ лет ___ мес	___ мес ___ лет
8	Облизывает предметы	___ лет ___ мес	___ мес ___ лет
9	Зачарован источниками света или объектами в движении	___ лет ___ мес	___ мес ___ лет
10	Другое _____	___ лет ___ мес	___ мес ___ лет

4. Действия с частями объектов или нефункциональными компонентами игрового материала (*В случае, когда ребенок произвольно «погружается» в повторяющиеся действия, часто не обращая внимания на людей и события. Если ребенка пытаться отвлечь от этих действий — он начинает плакать, кричать, проявлять агрессию и т.п. более интенсивно и «нестандартно» с социальной точки зрения.*)

	стереотипии	возраст начала	продолжительность
1	Раскручивание колес	___ лет ___ мес	___ мес ___ лет
2	Пересыпание песка	___ лет ___ мес	___ мес ___ лет
3	Переливание воды	___ лет ___ мес	___ мес ___ лет
4	Открытие— закрытие глаз у кукол	___ лет ___ мес	___ мес ___ лет
5	Другое _____	___ лет ___ мес	___ мес ___ лет

5. Эмоционально-аффективные стереотипии (*Произвольные; продолжаются на протяжении, по крайней мере, несколько месяцев; не меняются при попытке внешнего воздействия; не соответствуют возрастным нормам развития; «нестандартные» с социальной точки зрения.*)

	стереотипии	возраст начала	продолжительность
1	Выполняются повторяющиеся действия, которые вызывают аффект со стороны взрослого	___ лет ___ мес	___ мес ___ лет
2	Выполняются повторяющиеся действия, которые вызывают аффект со стороны самого ребенка	___ лет ___ мес	___ мес ___ лет
3	Другое _____	___ лет ___ мес	___ мес ___ лет

6. Речевые стереотипии (*Бесмысленные частые повторения, не направленные на выполнение социально значимой функции — например, на общение с другими людьми*):

	стереотипии	возраст начала	продолжительность
1	Повторяющиеся вокализации	___ лет ___ мес	___ мес ___ лет
2	Слова	___ лет ___ мес	___ мес ___ лет
3	Фразы	___ лет ___ мес	___ мес ___ лет
4	другое _____	___ лет ___ мес	___ мес ___ лет

7. Явно выраженные нефункциональные ритуалы и привычки (*Произвольные; недостаточно вариативные; наблюдающиеся на протяжении, по крайней мере, нескольких месяцев; попытки заставить ребенка прекратить действие могут привести к появлению агрессивного и другого нежелательного поведения*)

	стереотипии	возраст начала	продолжительность
1	Ребенок стремится, чтобы двери всегда оставались закрытыми или открытыми	___ лет ___ мес	___ мес ___ лет
2	Обязательно следование одними и теми же маршрутами	___ лет ___ мес	___ мес ___ лет
3	Ношение одной и той же одежды	___ лет ___ мес	___ мес ___ лет
4	Употребление одной и той же еды	___ лет ___ мес	___ мес ___ лет
5	Ритуалы отношений (протест против вариаций, новизны, стремление сохранить и поддержать в неизменном виде ближайшее окружение и сложившиеся ограниченные формы взаимодействия с ним)	___ лет ___ мес	___ мес ___ лет
6	Другое _____	___ лет ___ мес	___ мес ___ лет

8. Ограниченные интересы (*Узкосфокусированность, одержимость, поглощенность ребенка чем-то; наблюдается на протяжении длительного периода времени (по крайней мере, нескольких месяцев); отмечаются выраженные проблемы поведения при переключении внимания ребенка на что-то другое*)

	стереотипии	возраст начала	продолжительность
1	Числа	___ лет ___ мес	___ мес ___ лет
2	Динозавры	___ лет ___ мес	___ мес ___ лет
3	Карты	___ лет ___ мес	___ мес ___ лет
4	Транспорт	___ лет ___ мес	___ мес ___ лет
5	Другое _____	___ лет ___ мес	___ мес ___ лет

9. Стереотипия направлена на самоповреждение (*Невозможность осуществить, попытки прервать самоповреждающие повторяющиеся действия вызывают проблемы в поведении ребенка*)

	стереотипии	возраст начала	продолжительность
1	Удары головой	___ лет ___ мес	___ мес ___ лет
2	Кусание	___ лет ___ мес	___ мес ___ лет
3	Царапание	___ лет ___ мес	___ мес ___ лет
4	Вырывание волос	___ лет ___ мес	___ мес ___ лет
5	Другое _____	___ лет ___ мес	___ мес ___ лет

Частота возникновения стереотипий:

редко (1 раз в неделю) / часто (ежедневно) / очень часто (несколько раз в день)

Стереотипия возникает в период:

возбуждения да ___ / нет ___

усталости (снижение энергии и мотивации) да ___ / нет ___

скуки (отсутствие дела или утрата интереса к нему) да ___ / нет ___

стресса (состояние напряжения в ответ на стрессор) да ___ / нет ___

другое да ___ / нет ___

11) Легко ли отвлечь ребенка или прервать стереотипное поведение: легко / трудно / очень трудно.

12) Попытки изменений вызывают у ребенка негативные переживания более интенсивные и «не-стандартные» с социальной точки зрения:

Нарастание тревожности и страха да___/нет___

Выраженный дискомфорт да___/нет___

Отчаяние, расстройство да___/нет___

Гнев да___/нет___

другое_____ да___/нет___

13) Мешают ли стереотипии ребёнку: нет / мешает общению с другими детьми / мешает общению с родителями и родственниками / мешает насущным занятиям.

Литература/References

1. *Аттаева Л. Ж., Макаров И. В. Стереотипии у детей. Социальная и клиническая психиатрия. 2021;31(2):79-85.*
Attaeva LZh, Makarov IV. Stereotypes in children. Social'naya i klinicheskaya psixiatriya. 2021;31(2):79-85. (In Russ.).
2. *Балакирева Е.А., Калмыкова Г.В., Матвиенко Е.В. Трудности дифференциальной диагностики стереотипий у детей. Клинический случай. Международный научно-исследовательский журнал. 2022;4-2(118):49-53.*
Balakireva EA, Kalmykova GV, Matvienko EV. Difficulties in differential diagnosis of stereotypy in children. Clinical case. Mezhdunarodny'j nauchno-issledovatel'skij zhurnal. 2022;4-2(118):49-53. (In Russ.).
<https://doi.org/10.23670/IRJ.2022.118.4.079>
3. *Воронков Б.В. Психиатрия детей и подростков. СПб.: Наука и Техника. 2017.*
Voronkov B.V. Psixiatriya detej i podrostkov. SPb.: Nauka i Tehnika. 2017. (In Russ.).
4. *Гуревич М.О., Озерецкий Н.И. Психомоторика. М.-Л.: Гос. мед. изд-во. 1930.*
Gurevich M.O., Ozereckij N.I. Psixomotorika. M.-L.: Gos. med. izd-vo. 1930. (In Russ.).
5. *Котляров В.Л., Симашкова Н.В., Козловская Г.В. и соавт. Двигательные стереотипии в структуре психотических и непсихотических расстройств аутистического спектра. Психическое здоровье. 2016;14(2):69-78.*
Kotlyarov VL, Simashkova NV, Kozlovskaya GV et al. Motor stereotypes in the structure of psychotic and non-psychotic disorders of the autism spectrum. Psixicheskoe zdorov'e. 2016;14(2):69-78. (In Russ.).
6. *Раттер М., Кутто Э., Лорд К. ADI-R. Интервью для диагностики аутизма: руководство. Под общ. ред. А. Сорокина. Western Psychological Services; Giunti O.S. 2014.*
Ratter M., Kuto E., Lord K. ADI-R. Interv'y u dlya diagnostiki autizma: rukovodstvo. Pod obshh.red. A. Sorokina. Western Psychological Services; Giunti O.S. 2014. (In Russ.).
7. *American Psychiatric Association. DSM-5 Task Force. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-5, 5th ed.; American Psychiatric Association: Washington, DC, USA; 2013.*
8. *Barthélémy C, Roux S, Adrien JL, Hameury L, Guérin P, Garreau B, Fermanian J, Lelord G. Validation of the Revised Behavior Summarized Evaluation Scale. J Autism Dev Disord. 1997;27(2):139-53.*
<https://doi.org/10.1023/a:1025887723360>
9. *Çabuk T, Özdemir Ş, Töret G. Language and communication features of childhood-onset schizophrenia and autism spectrum disorders: A literature review. Ankara University Faculty of Educational Sciences Journal of Special Education. 2022;23(3):655-673.*
<https://doi.org/10.21565/ozelegitimdergisi.857651>
10. *Correll CU, Cooler NR. Negative symptoms of schizophrenia: a review and clinical guide to recognition, assessment and treatment. Neuropsychiatric diseases and treatment. 2020;16: 519-534.*
<https://doi.org/10.2147/NDT.S225643>
11. *Freeman BJ, Ritvo ER, Yokota A, Ritvo A. A scale for rating symptoms of patients with the syndrome of autism in real life settings. J Am Acad Child Psychiatry. 1986;25(1):130-6.*
[https://doi.org/10.1016/s0002-7138\(09\)60610-5](https://doi.org/10.1016/s0002-7138(09)60610-5)
12. *Giunti OS, Barthélémy C, Roux S, Adrien JL, Hameury L, Guérin P, Garreau B, Fermanian J, Lelord G. Validation of the Revised Behavior Summarized Evaluation Scale. J Autism Dev Disord. 1997;27(2):139-53.*
<https://doi.org/10.1023/a:1025887723360>
13. *Prata J, Santos SG, Almeida MI et al. Bridging Autism Spectrum Disorders and Schizophrenia through inflammation and biomarkers—pre-clinical and clinical investigations. J Neuroinflammation. 2017(14):179.*
<https://doi.org/10.1186/s12974-017-0938-y>
14. *Rebecca EH, Susan ES Schizophrenia and Autism-Related Disorders, Schizophrenia Bulletin. 2015;41(2):313-314.*
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbu188>

15. Rutter M. *The development of childhood autism. Psychological medicine.* 1974;4(2):147-163.
<https://doi.org/10.1017/s0033291700041982>
16. Trevisan DA, Foss-Feig JH, Naples AJ, Srihari V, Anticevic, McPartland JC. *Autism Spectrum Disorder and Schizophrenia Are Better Differentiated by Positive Symptoms Than Negative Symptoms. Front. Psychiatry.* 2020(11):548.
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00548>
17. Turner M. *Annotation: Repetitive Behaviour in Autism: A Review of Psychological Research. J. Child. Psychol. Psychiatry.* 1999;40:839–849.

Сведения об авторах

Агтаева Лейла Жамаловна — кандидат медицинских наук, врач-психиатр ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница №1 им. Н.А.Алексеева» Департамента Здравоохранения г.Москвы. E-mail: staff1@staffmsk6.ru

Макаров Игорь Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения детской психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, профессор кафедры психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, главный внештатный детский специалист психиатр Минздрава России в Северо-Западном федеральном округе, председатель секции детской психиатрии Российского общества психиатров. E-mail: ppsy@list.ru

Поступила 29.06.2023

Received 29.06.2023

Принята в печать 12.08.2023

Accepted 12.08.2023

Дата публикации 20.12.2023

Date of publication 20.12.2023

Рекомендации по применению терапевтического лекарственного мониторинга антипсихотиков для индивидуализации подбора терапии при обострении шизофрении

Потанин С.С., Морозова М.А., Бениашвили А.Г., Бурминский Д.С., Мирошниченко И.И.
Научный центр психического здоровья, Москва, Россия

Оригинальная статья

Резюме. Значительная индивидуальная вариабельность концентрации антипсихотиков (АП) и ее влияние как на эффективность, так и на безопасность терапии была показана во многих исследованиях. В связи с этим применение терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) АП представляется клинически релевантным методом индивидуализации психофармакотерапии при лечении обострения шизофрении. **Целью данной работы** была разработка рекомендаций по использованию ТЛМ АП для индивидуализации терапии обострения шизофрении. **Материалы и методы.** Для разработки рекомендаций был выполнен литературный поиск по базам Medline, Google Scholar и Elibrary и использованы материалы диссертации на соискание звания кандидата медицинских наук Потанина С.С. «Роль терапевтического лекарственного мониторинга антипсихотиков в индивидуализации терапии обострения приступообразно-прогредиентной шизофрении». **Результаты.** Проведенный литературный поиск позволил классифицировать АП по степени целесообразности проведения ТЛМ, определить оптимальные терапевтические концентрации для каждого препарата, показания к проведению ТЛМ и разработать структурированный алгоритм принятия решений в зависимости от полученных результатов. Основными показаниями для ТЛМ АП при лечении обострения шизофрении являются признаки нарушения лекарственного комплаенса, недостаточная эффективность терапии, выраженные дозозависимые побочные эффекты и добавление сопутствующей терапии, способной значимо повлиять на концентрацию АП. Согласно полученным результатам, ТЛМ строго рекомендован для клозапина, оланзапина и амисульприда, рекомендован для рисперидона, палиперидона, арипипразола, кветиапина, галоперидола, zipрасидона, перфеназина, сертиндола, трифлуоперазина, сульпирида и хлорпромазина, для других антипсихотиков ТЛМ может быть полезен в отдельных случаях. Подробный алгоритм принятия решений представлен в виде таблицы и опирается как на клиническую ситуацию, так и на результаты ТЛМ АП. **Выводы.** Таким образом, ТЛМ АП представляется одним из наиболее актуальных и потенциально близких к внедрению в повседневную практику методов индивидуализации терапии обострения шизофрении.

Ключевые слова: шизофрения, антипсихотики, терапевтический лекарственный мониторинг, методические рекомендации

Информация об авторах

Потанин Сергей Сергеевич* — e-mail: potanin_ss@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9180-1940>

Морозова Маргарита Алексеевна — e-mail: margmorozova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7847-2716>

Бениашвили Аллан Герович — e-mail: beniashvilia@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5149-3760>

Бурминский Денис Сергеевич — e-mail: desbur@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7098-2570>

Мирошниченко Игорь Иванович, e-mail: igormir@psychiatry.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4950-5336>

Как цитировать: Потанин С.С., Морозова М.А., Бениашвили А.Г., Бурминский Д.С., Мирошниченко И.И. Рекомендации по применению терапевтического лекарственного мониторинга антипсихотиков для индивидуализации подбора терапии при обострении шизофрении. *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева.* 2023; 57:4:111-119. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2023-4-778>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Guideline for the use of therapeutic drug monitoring of antipsychotics to individualize the selection of therapy in the treatment of exacerbation of schizophrenia

Sergei S. Potanin, Margarita M. Morozova, Allan G. Beniashvili, Denis S. Burminskiy, Igor I. Miroshnichenko
Mental health research center, Moscow, Russia

Research article

Summary. Significant individual variability in the concentration of antipsychotics (AP) and its impact on both the efficacy and safety of therapy has been shown in many studies. In this regard, the use of therapeutic drug monitoring (TDM) of AP seems to be a clinically relevant method for the individualization of psychopharmacotherapy in the treatment of exacerbations of schizophrenia. **The purpose** of this work was to develop recommendations on the use of TDM AP for the individualization of therapy for exacerbation of schizophrenia. **Materials and methods.** To develop recommendations, a literature search was performed on the Medline, Google Scholar and Elibrary databases and the materials of the dissertation of Potanin S.S. «The role of therapeutic drug monitoring of antipsychotics in the individualization of therapy for exacerbations of paroxysmal-progredient schizophrenia» were used. **Results.** The conducted literature search made it possible to classify AP according to the degree of expediency of TDM, to determine the optimal therapeutic concentrations for each drug, indications for TDM, and to develop a structured decision-making algorithm depending on the results obtained. The main indications for TDM AP in the treatment of exacerbation of schizophrenia are signs of impaired drug compliance, insufficient efficacy of therapy, pronounced dose-dependent side effects, and the addition of concomitant therapy that can significantly affect the concentration of AP. According to the results obtained, TDM is strongly recommended for clozapine, olanzapine and amisulpride, recommended for risperidone, paliperidone, aripiprazole, quetiapine, haloperidol, ziprasidone, perphenazine, sertindole, trifluoperazine, sulpiride and chlorpromazine, for other antipsychotics TDM may be useful in selected cases. A detailed decision-making algorithm is presented in the form of a table and is based on both the clinical situation and the results of TDM AP. **Conclusion.** Thus, TDM AP seems to be one of the most relevant and potentially close to the introduction into everyday practice methods of individualization of therapy for exacerbation of schizophrenia.

Keywords: schizophrenia, antipsychotics, therapeutic drug monitoring, guidelines

Information about the authors

Sergei S. Potanin* — e-mail: potanin_ss@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9180-1940>

Margarita M. Morozova — e-mail: margmorozova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7847-2716>

Allan G. Beniashvili — e-mail: beniashvilia@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5149-3760>

Denis S. Burminskiy — e-mail: desbur@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7098-2570>

Igor I. Miroshnichenko — e-mail: igormir@psychiatry.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4950-5336>

To cite this article: Potanin SS, Morozova MM, Beniashvili AG, Burminskiy DS, Miroshnichenko II. Guideline for the use of therapeutic drug monitoring of antipsychotics to individualize the selection of therapy in the treatment of exacerbation of schizophrenia. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2023; 57:4:111-119. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2023-4-778>. (In Russ.)

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

Значительная индивидуальная вариабельность концентрации антипсихотиков (АП) в плазме крови у различных пациентов подтверждается результатами многих исследований [5, 7, 23, 30, 31]. Этот факт демонстрирует сложность индивидуального подбора той дозы, которая будет оптимальна для каждого конкретного больного. В повседневной практике врачу приходится опираться только на клиническую картину состояния при решении этой сложной задачи. В то же время во многих областях медицинской практики с этой целью используется терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) [6, 15, 18]. Основные предпосылки проведения мониторинга — узкий терапевтический диапазон лекарственного препарата, значительная вариабельность концентрации и частые случаи нарушения врачебных предписаний пациентами, что в значительной степени относится к лечению обо-

стрения шизофрении АП [1, 13, 20]. Следует принять во внимание и то обстоятельство, что имеется существенное количество литературных данных о достоверной связи концентрации АП в плазме крови и клиническим ответом на терапию как в отношении эффективности [11, 12, 17, 22, 25, 26, 32], так и в отношении развития некоторых побочных эффектов [5, 16, 33].

Целью данной работы была разработка рекомендаций по использованию ТЛМ АП для индивидуализации терапии обострения шизофрении.

Материалы и методы

Для разработки рекомендаций был выполнен литературный поиск по базам Medline, Google Scholar и Elibrary по ключевым словам «терапевтический лекарственный мониторинг антип-

сихотиков» и «therapeutic drug monitoring of antipsychotics» без ограничения по дате публикации. Первичный поиск дал следующие результаты: Google Scholar — 2460 работ, Medline — 3794, Elibrary — 521. Из полученных результатов были отобраны наиболее релевантные задачам разработки данных рекомендаций по следующим критериям: 1) наличие данных об оптимальной концентрации антипсихотиков; 2) наличие информации о клинических аспектах применения ТЛМ и алгоритмах действий в зависимости от полученных результатов. Также в работе были использованы материалы диссертации Потанина С.С. «Роль терапевтического лекарственного мониторинга антипсихотиков в индивидуализации терапии обострения приступообразно-прогредиентной шизофрении» [4]. В конечный анализ вошло 28 источников.

Результаты

Показания к проведению ТЛМ антипсихотиков при лечении обострения шизофрении [4, 5, 8, 13]:

1. Недостаточная эффективность терапии в отношении редукции психотической симптоматики при условии применения адекватных доз антипсихотиков.
2. Значимые признаки нарушения лекарственной комплаентности пациентом.
3. Выраженные дозозависимые побочные эффекты (экстрапирамидные симптомы, гиперпролактинемия, несоответствующая назначенной дозе седация).
4. Добавление сопутствующей терапии, способной значимо повлиять на концентрацию антипсихотика (карбамазепин, ламотриджин, дополнительный антипсихотик, флувоксамин и т.п.).

Дополнительные показания

Помимо вышеперечисленных случаев, в определённых обстоятельствах ТЛМ может быть также рекомендован к применению с целью снижения рисков побочных эффектов лечения. Такими обстоятельствами могут быть: возраст пациентов младше 18 и старше 65 лет, беременность и грудное вскармливание, пациенты с хроническим заболеваниями печени и почек, известные генетические индивидуальные особенности (такие как полиморфизм изоформ цитохрома CYP 2D6, соответствующий быстрому или медленному метаболизму АП), отказ от табакокурения или его начало (особенно в случаях терапии клозапином и оланзапином) [13]. Данный список не является исчерпывающим, решение о необходимости проведения ТЛМ врач может принимать исходя из конкретной клинической ситуации.

Стоит отметить, что не все антипсихотики в равной степени требуют проведения ТЛМ [8,13]. Целесообразность использования ТЛМ определяется особенностями фармакокинетики различных препаратов и шириной границ оптимального терапевтического диапазона. Так, для галоперидола

некоторые авторы оптимальной концентрацией считают 1-10 нг/мл [13], но в случае обострения шизофрении нижняя граница эффективности, по данным других исследований, смещается до значений 4-6 нг/мл [11,24], что приводит к узкому оптимальному терапевтическому интервалу. Для клозапина терапевтический интервал достаточно широк — 350-600 нг/мл [12,17,28,29,34], но значительная индивидуальная вариабельность метаболизма приводит к многократной разнице концентрации у различных пациентов при сравнимых дозах [9]. Во многом это связано с тем, что биотрансформация клозапина в основном осуществляется цитохромом CYP 1A2, который может в широком диапазоне изменять свою активность в зависимости от внешних условий (курение, питание, сопутствующая терапия и др.) [27].

Итоговая градация целесообразности использования ТЛМ относительно исследованных нами антипсихотиков, следующая:

ТЛМ строго рекомендован — клозапин, оланзапин, амисульприд.

ТЛМ рекомендован — рисперидон, палиперидон, арипипразол, кветиапин, галоперидол, zipрасидон, перфеназин, сертиндол, трифлуоперазин, сульпирид, хлорпромазин.

ТЛМ может быть полезен в отдельных случаях — зуклопентиксол, карипразин, луразидон, флупентиксол, хлорпротиксен.

Подготовка биообразцов для ТЛМ

Забор крови следует осуществлять утром натощак до приёма или введения (в случае применения инъекционных форм) антипсихотиков. Следует учитывать, что для различных препаратов срок установления стабильной равновесной концентрации в плазме крови разнится. В среднем, на 7-10 дни от начала лечения концентрация стабилизируется [2, 13, 19]. Проводить ТЛМ ранее этого времени в большинстве случаев не рационально, так как результаты будут отражать текущую концентрацию, которая может значительно отличаться от равновесной, устанавливающейся при дальнейшем приёме антипсихотиков. Исключением является развитие клинически значимых дозозависимых побочных эффектов, когда важно быстро скорректировать дозу антипсихотика, и признаки нарушения комплаентности. Рекомендуется производить забор 8 мл крови из вены, которую в дальнейшем необходимо центрифугировать в течение 15 мин при 3000 об/мин. Полученную в результате центрифугирования **сыворотку**/плазму следует разделить на 2 части — основную и контрольный биообразцы, в каждый из которых должен быть объёмом 1,5-2 мл. Контрольный биообразец следует хранить при температуре не выше -20 С на случай необходимости проведения повторного анализа (порча основного биообразца, сомнительные результаты первичного ТЛМ, контроль результатов ТЛМ в другой лаборатории и др.). Рекомендуется сохранять контрольный биообразец в течение как минимум 3-х месяцев. Основной биообразец следует в течение 2-х часов отправить в лабораторию

рию для исследования, в случае невозможности сделать уложиться в этот срок — заморозить вместе с контрольным биообразцом и в дальнейшем отправить в лабораторию в замороженном виде (в термобоксе). В сопроводительном листе к отправляемому биообразцу обязательно должна быть указана следующая информация:

1. Название лечебного учреждения и подразделения, в котором производился забор крови.
2. Фамилия и инициалы отправителя (лечащего врача или другого специалиста).
3. Контактные данные отправителя (телефон, электронная почта, адрес).
4. Фамилия и инициалы или другой идентификатор пациента (порядковый номер и др.).
5. Пол.
6. Дата рождения.
7. Дата и время забора крови.
8. Принимаемый антипсихотик.
9. Режим приёма антипсихотика (путь введения, частота, дозировка).
10. Сопутствующая терапия.

Также дополнительно рекомендуется указывать: наличие у пациента ВИЧ и гепатитов В, С или D, отметку об амбулаторном или госпитальном статусе пациента, диагноз, информацию о курении, злоупотреблении алкоголем или наркотическими препаратами, причину проведения ТЛМ.

Следует использовать маркировку для корректной идентификации соответствия пробирки и сопутствующего листа. Так, желательно на самой пробирке указывать как минимум фамилию и инициалы пациента, дату забора крови и исследуемый антипсихотик.

Рекомендуемая методика ТЛМ — хромато-масс-спектрометрия [2,3] что связано с её высокой точностью и надёжностью получения результатов.

Интерпретация результатов

Оптимальные терапевтические концентрации антипсихотиков представлены в Табл.1.

Следует особо отметить необходимость дифференцированного подхода к интерпретации результатов ТЛМ в том смысле, что ориентировка исключительно на цифры без учёта всей клинической картины состояния пациента может привести к ошибкам в лечении. Полученные результаты лечащему врачу следует обсудить с представителем лаборатории (психофармакологом, специалистом по фармакокинетике) для совместной интерпретации полученных результатов и принятия решения о дальнейшей психофармакотерапии с учётом как результатов ТЛМ, так и клинической картины, схемы лечения, данных анамнеза и др.

Возможные результаты ТЛМ и соответствующие рекомендации по дальнейшей тактике лечения:

1. Отсутствие препарата в крови. В части случаев такой результат проведения повторного ТЛМ для исключения техниче-

ских ошибок (испорченные пробы, перепутанные пробы, ошибки подготовки проб, нарушения в работе лаборатории и др.), неизбежных при подобных исследованиях. При исключении некомплаентности, в случае подтверждённого нулевого результата ТЛМ антипсихотиков следует с осторожностью предположить проблему с качеством самого препарата или значительно ускоренный метаболизм. В обеих ситуациях оптимальной стратегией представляется смена антипсихотика. В случае подтверждённой некомплаентности рекомендован переход на парентеральное (обычно внутримышечное) введение АП. Помимо этого, необходимо предпринять усилия для выяснения причин отказа пациента от приёма терапии и убеждения в необходимости продолжить лечение.

2. Обнаружение отклонения в большую или меньшую сторону от оптимальной концентрации антипсихотиков. В случае принятия взвешенного решения о соответствующей коррекции дозы, через 5-7 дней после изменения лекарственного режима следует провести повторный ТЛМ для подтверждения нормализации концентрации АП или, в случае сохраняющихся отклонений, повторной коррекции дозы.
3. В случае, если концентрация антипсихотика по результатам ТЛМ оказалась в рамках оптимальной, дальнейшая тактика зависит от клинической картины и изначальных показаний к проведению ТЛМ. Если ТЛМ проводился с целью принятия решения об изменении схемы лечения в связи с недостаточной эффективностью, то в этой ситуации, при условии, что пациент принимает исследуемый антипсихотик в течение как минимум 4-х недель в терапевтической дозе, оптимальной стратегией является смена препарата. В случае наличия выраженных побочных эффектов, в зависимости от клинической ситуации возможна смена антипсихотика или попытка решить ситуацию индивидуальным подбором дозы или использованием корректоров. Общий алгоритм принятия решений в зависимости от изначальных показаний к ТЛМ и полученных результатов суммирован в Табл.2.

Обсуждение

В связи с тем, что значительная индивидуальная вариабельность концентрации антипсихотиков у различных пациентов оказывает существенное влияние на клинические исходы лечения, применение ТЛМ представляется одним из важных инструментов индивидуализации лечения обострения шизофрении. При этом важно учитывать клиническую целесообразность применения данного метода, которая зависит от состояния паци-

Таблица 1. Оптимальные концентрации антипсихотиков при лечении обострения шизофрении [2,8,13,14,19,31]
Table 1. Optimal concentrations of antipsychotics in the treatment of exacerbation of schizophrenia [2,8,13,14,19,31]

Антипсихотик	Оптимальная терапевтическая концентрация нг/мл	Уровень рекомендации по применению ТЛМ	Дополнительные сведения
Амисульприд	100-320	1	Для некоторых пациентов требуется большая концентрация
Арипипразол ARI + dehydroARI	100-350 150-500	2	
Брекспипразол	40-140	3	
Галоперидол	4-10	2	
Зипрасидон	50-200	2	
Зуклопентиксол	4-50	3	
Карипразин	10-20	3	Два активных метаболита
Кветиапин NdesalkilQTP	100-500 100-250	2	Для пролонгированной формы 200-500
Клозапин	350-600	1	
Луразидон	15-40	3	
Оланзапин	20-80	1	
Палиперидон	20-60	2	
Перфеназин	0,6-2,4	2	
Рisperидон (+ 9-гидроксириперидон)	20-60	2	
Сертиндол	50-100	2	Активный метаболит deydroSRD (оптимальная концентрация в терапевтических дозах 40-60 нг/мл, зависимое увеличение интервала QT за счет блокады K-каналов)
Сульпирид	200-1000	2	
Трифлуоперазин [14]	1-2,4	2	
Флупентиксол	> 2	3	
Хлорпромазин	30-300	2	
Хлорпротиксен	20-200	3	

Примечание: Уровни рекомендации по применению ТЛМ: 1. Настоятельно рекомендуется 2. Рекомендуется 3. Может быть полезен в отдельных случаях

Note: Levels of recommendation for the use of TDM: 1. Strongly recommended 2. Recommended. 3. May be useful in some cases

ента и от назначенного препарата, и принимать решения об изменении терапии основываясь на комплексном понимании состояния, а не только ориентируясь на полученные данные о концентрации того или иного АП. Существенным ограничением в применении ТЛМ является достаточно высокая стоимость, особенно в части разработки метода для каждого отдельного АП. Но все же в других областях медицины данный метод используется достаточно рутинно и при увеличении

числа проб цена значительно снижается, что открывает перспективы для дальнейшего широкого применения ТЛМ АП. Так как на данный момент способы индивидуализации подбора терапии при лечении обострения шизофрении крайне ограничены, ТЛМ АП представляется одним из наиболее актуальных и близких к внедрению в повседневную практику.

Однако, стоит отметить, что научное сообщество до сих пор не единодушно относительно

Таблица 2. Алгоритм принятия решений в зависимости от изначальных показаний к ТЛМ и полученных результатов при лечении обострения шизофрении
Table 2. Decision-making algorithm depending on the initial indications for therapeutic drug monitoring and the results obtained in the treatment of exacerbation of schizophrenia

Результат ТЛМ	Показания к ТЛМ			
	Недостаточный эффект	Выраженные дозозависимые побочные эффекты	Предположение о нонкомплаенсе	Добавление сопутствующей терапии
0 (в большинстве случаев желателен контрольный ТЛМ)	Проверка комплаенса, предположение о некачественном АП. В зависимости от результата, перевод на парентеральное введение АП, смена АП.	Сомнительный результат, повторный ТЛМ. В случае подтверждения результата — смена АП (предположение о высокой индивидуальной чувствительности пациента к исследуемому АП в отношении ПЭ).	В зависимости от причины нонкомплаенса перевод на парентеральное введение, смена препарата, коррекция ПЭ. Также возможно предположение о некачественном АП.	Проверка комплаенса, предположение о качестве АП. При исключении, возможна коррекция дозы в сторону повышения.
Ниже оптимального терапевтического диапазона	Соответствующее повышение дозы АП, контрольный ТЛМ через 5-7 дней.	Сомнительный результат, повторный ТЛМ. В случае подтверждения результата — смена АП (предположение о высокой индивидуальной чувствительности пациента к исследуемому АП в отношении ПЭ).	Соответствующее повышение дозы АП, контрольный ТЛМ через 5-7 дней.	Соответствующее повышение дозы АП, контрольный ТЛМ через 5-7 дней.
Оптимальный терапевтический диапазон	Смена АП (если терапия продолжается более 4-х недель) или продолжение терапии до этого срока.	Смена АП, в случае приоритета эффективности — индивидуальный подбор дозы или использование корректоров.	В зависимости от клинической ситуации смена препарата (в случае отсутствия эффекта в течении 4-х недель) или продолжение терапии до этого срока.	Продолжение терапии.
Выше оптимального терапевтического диапазона	Соответствующее снижение дозы АП, контрольный ТЛМ через 5-7 дней.	Соответствующее снижение дозы АП, контрольный ТЛМ через 5-7 дней.	Соответствующее снижение дозы АП, контрольный ТЛМ через 5-7 дней.	Соответствующее снижение дозы АП, контрольный ТЛМ через 5-7 дней.

перспектив использования ТЛМ в клинической практике. Несмотря на очевидные преимущества, такие как оптимизация дозировки и минимизация побочных эффектов, существуют аргументы против широкого внедрения ТЛМ. К примеру, некоторые исследования указывают на высокую стоимость и трудоемкость данного метода, что может сделать его недоступным в медицинских учреждениях с ограниченными ресурсами [10]. Также остаются вопросы о стандартизации методик ТЛМ. Существуют различные методы анализа и интерпретации данных, и отсутствие единой методологии может привести к разночтениям и ошибкам [21]. В дополнение, для некоторых антипсихотиков (например, новые препараты, появившиеся после проведения данного исследования), данных о целесообразности ТЛМ может быть недостаточно [8, 13].

Заключение

Таким образом, основными показаниями для проведения ТЛМ АП являются недостаточная эффективность терапии, признаки нонкомплаентности, выраженные дозозависимые побочные эффекты, добавление сопутствующей терапии, способной значимо повлиять на концентрацию антипсихотика. ТЛМ строго рекомендован для клозапина, оланзапина и амисульприда; рекомендован для рисперидона, палиперидона, арипипразола, кветиапина, галоперидола, зипрасидона, перфеназина, сертиндола, трифлуоперазина, сульприда и хлорпромазина; может быть полезен в отдельных случаях для зуклопентиксола, карипразина, луразидона, флупентиксола и хлорпротикасена.

Литература/References

1. Баймеева НВ, Застрожин МС, Сычев ДА, Каледа ВГ, Мирошниченко ИИ. Результаты Баймеева Н.В., Застрожин М.С., Сычев Д.А., Каледа В.Г., Мирошниченко И.И. Результаты проведения терапевтического лекарственного мониторинга галоперидола у пациентов с алкогольными психозами и шизофренией. Психиатрия. 2019;17(2):23-28. Ваумеева NV, Zastrozhin MS, Sychev DA, Kale-da VG, Miroshnichenko II Results of Therapeutic drug monitoring of haloperidol in patients with alcoholic psychosis and schizophrenia. *Psikhiatriya*. 2019;17(2):23-28. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2019-17-2-23-28>
2. Мирошниченко И.И. Мониторинг эффективности антипсихотической терапии. Психиатрия. 2023;20(4):128-138. Miroshnichenko II Monitoring of the antipsychotic therapy effectiveness. *Psikhiatriya*. 2022;20(4):128-138. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-4-128-138>
3. Мирошниченко И.И., Федотов Ю.А., Горшкова Е.В., Иващенко А.А. Хроматомасс-спектрометрия в фармакокинетических исследованиях. Качественная Клиническая Практика. 2008;0(3):29-36. Miroshnichenko II, Fedotov YuA, Gorshkova EV, Ivashchenko AA Chromatomass spectrometry in pharmacokinetic studies. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika*. 2008;(3):29-36. (In Russ.).
4. Потанин С.С. Роль терапевтического лекарственного мониторинга антипсихотиков в индивидуализации терапии обострения приступообразно-прогредиентной шизофрении. дис. канд. мед. Наук. Москва. 2015. Potanin S.S. Rol' terapevticheskogo lekarstvennogo monitoringa antipsihotikov v individualizacii terapii obostreniya pristupoobrazno-progredientnoj shizofrenii: dis. kand. med. Nauk. Moskva. 2015. (In Russ.).
5. Потанин С.С., Бурминский Д.С., Морозова М.А., Платова А.И., Баймеева Н.В., Мирошниченко И.И. Широкая индивидуальная вариабельность концентрации антипсихотиков у пациентов с обострением шизофрении в условиях рутинной практики. Социальная и клиническая психиатрия. 2017;27(3):73-80. Potanin SS, Burminsky DS, Morozova MA, Platova AI, Baimeeva NV, Miroshnichenko II. Wide individual variability in antipsychotic concentrations in patients with exacerbation of schizophrenia in routine practice. *Social'naya i klinicheskaya psikiatriya*. 2017;27(3):73-80. (In Russ.).
6. Соколов А.В. Терапевтический лекарственный мониторинг. Качественная Клиническая Практика. 2008;1:78-88. Sokolov AV. Therapeutic drug monitoring. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika*. 2008;1:78-88. (In Russ.).
7. Bachmann CJ, Rieger-Gies A, Heinzl-Gutenbrunner M, Hiemke C, Remschmidt H, Theisen FM. Large variability of aripiprazole and dehydroaripiprazole serum concentrations in adolescent patients with schizophrenia. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2008;30(4):462. <https://doi.org/10.1097/FTD.0b013e318178e18d>
8. Baumann P, Hiemke C, Ulrich S, Eckermann G, Gaertner I, Gerlach M, Kuss HJ, Laux G, Müller-Oerlinghausen B, Rao ML, Riederer P, Zernig G. The AGNP-TDM expert group consensus guidelines: therapeutic drug monitoring in psychiatry. *Pharmacopsychiatry*. 2004;37(6):243-265. <https://doi.org/10.1055/s-2004-832687>
9. Diaz FJ, de Leon J, Josiassen RC, Cooper TB, Simpson GM. Plasma clozapine concentration coefficients of variation in a long-term study. *Schizophrenia Research*. 2005;72(2):131-135. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.03.017>
10. Gardner DM, Hardy BG. Cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring. *Can J Hosp Pharm*. 1990;43(1):7-12, xii.
11. Giegling I, Drago A, Schäfer M, Möller HJ, Rujescu D, Serretti A. Interaction of haloperidol plasma level and antipsychotic effect in early phases of acute psychosis treatment. *Journal of Psychiatric Research*. 2010;44(8):487-492. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2009.11.004>
12. Hasegawa M, Gutierrez-Esteinou R, Way L, Meltzer HY. Relationship between clinical efficacy and clozapine concentrations in plasma in schizophrenia: effect of smoking. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 1993;13(6):383.
13. Hiemke C, Baumann P, Bergemann N, Conca A, Dietmaier O, Egberts K, Fric M, Gerlach M, Greiner C, Gründer G, Haen E, Havemann-Reinecke U, Sirot EJ, Kirchherr H, Laux G, Lutz UC, Messer T, Müller MJ, Pfuhlmann B, et al. Agnp consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: update 2011. *Pharmacopsychiatry*. 2011;21(6):195-235. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1286287>
14. Janicak PG, Javaid JI, Sharma RP, Comaty JE, Peterson J, Davis JM. Trifluoperazine plasma levels and clinical response. *J Clin Psychopharmacol*. 1989;9(5):340-346.
15. Johannessen SI, Tomson T. Pharmacokinetic variability of newer antiepileptic drugs. *Clin Pharmacokinet*. 2006;45(11):1061-1075. <https://doi.org/10.2165/00003088-200645110-00002>
16. Kelly DL, Richardson CM, Yu Y, Conley RR. Plasma concentrations of high-dose olanzapine in a double-blind crossover study. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. 2006;21(6):393-398.

- <https://doi.org/10.1002/hup.781>
17. Kronig MH, Munne RA, Szymanski S, Safferman AZ, Pollack S, Cooper T, Kane JM, Lieberman JA. Plasma clozapine levels and clinical response for treatment-refractory schizophrenic patients. *The American Journal of Psychiatry*. 1995;152:179-182. <https://doi.org/10.1176/ajp.152.2.179>
 18. Lucas C, Donovan P. "Just a repeat" — When drug monitoring is indicated. *Aust Fam Physician*. 2013;42(1-2):18-22.
 19. Mauri MC, Paletta S, Di Pace C, Reggiori A, Cirnigliaro G, Valli I, Altamura AC. Clinical pharmacokinetics of atypical antipsychotics: an update. *Clin Pharmacokinet*. 2018;57(12):1493-1528. <https://doi.org/10.1007/s40262-018-0664-3>
 20. Mauri MC, Paletta S, Maffini M, Colasanti A, Dragogna F, Di Pace C, Altamura AC. Clinical pharmacology of atypical antipsychotics: an update. *EXCLI J*. 2014;13:1163-1191.
 21. Mercolini L. Editorial: Advances in therapeutic drug monitoring of psychiatric subjects: Analytical strategies and clinical approaches. *Frontiers in Psychiatry*. [frontiersin.org]. *Frontiersin*; 2022;13 [Accessed September 14 2023]. Available: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2022.1056380>
 22. Midha KK, Marder SR, Jaworski TJ, McKay G, Hubbard JW, Hawes EM, Putten TV, Wirshing WC, Aravagiri M. Clinical perspectives of some neuroleptics through development and application of their assays. *Therapeutic Drug Monitoring*. 1993;15(3):179.
 23. Molden E, Lunde H, Lunder N, Refsum H. Pharmacokinetic variability of aripiprazole and the active metabolite dehydroaripiprazole in psychiatric patients. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2006;28(6):744. <https://doi.org/10.1097/01.ftd.0000249944.42859.bf>
 24. Morselli PL, Bianchetti G, Dugas M. Haloperidol plasma level monitoring in neuropsychiatric patients. *Ther Drug Monit*. 1982;4(1):51-58. <https://doi.org/10.1097/00007691-198204000-00007>
 25. Müller MJ, Regenbogen B, Härtter S, Eich FX, Hiemke C. Therapeutic drug monitoring for optimizing amisulpride therapy in patients with Schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*. 2007;41(8):673-679. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2005.10.003>
 26. Olesen OV, Licht RW, Thomsen E, Bruun T, Viftrup JE, Linnet K. Serum concentrations and side effects in psychiatric patients during risperidone therapy. *Therapeutic Drug Monitoring*. 1998;20(4):380.
 27. Özdemir V, Kalow W, Posner P, Collins EJ, Kennedy JL, Tang BK, Albers LJ, Reist C, Roy R, Walkes W, Afra P. CYP1A2 activity as measured by a caffeine test predicts clozapine and active metabolite norclozapine steady-state concentration in patients with schizophrenia. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2001;21(4):398.
 28. Perry PJ, Miller DD, Arndt SV, Cadoret RJ. Clozapine and norclozapine plasma concentrations and clinical response of treatment-refractory schizophrenic patients. *The American Journal of Psychiatry*. 1991;148:231-235.
 29. Potkin SG, Bera R, Gulasekaram B, Costa J, Hayes S, Jin Y, Richmond G, Carreon D, Sitangan K, Gerber B. Plasma clozapine concentrations predict clinical response in treatment-resistant schizophrenia. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 1994;55:133-136.
 30. Preskorn SH. Practical application of therapeutic drug monitoring: a tale of two patients. *Journal of Psychiatric Practice*. 2008;14(5):301. <https://doi.org/10.1097/01.pra.0000336757.42437.fe>
 31. Preskorn SH, Burke MJ, Fast GA. Therapeutic drug monitoring: principles and practice. *Psychiatric Clinics of North America*. 1993;16(3):611-645. [https://doi.org/10.1016/S0193-953X\(18\)30167-9](https://doi.org/10.1016/S0193-953X(18)30167-9)
 32. Skogh E, Reis M, Dahl ML, Lundmark J, Bengtsson F. Therapeutic drug monitoring data on olanzapine and its n-demethyl metabolite in the naturalistic clinical setting. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2002;24(4):518.
 33. Sparshatt A, Taylor D, Patel MX, Kapur S. Relationship between daily dose, plasma concentrations, dopamine receptor occupancy, and clinical response to quetiapine: a review. *J Clin Psychiatry*. 2011;72(8):17299. <https://doi.org/10.4088/JCP.09r05739yel>
 34. VanderZwaag C, McGee M, McEvoy JP, Freudenberg O, Wilson WH, Cooper TB. Response of patients with treatment-refractory schizophrenia to clozapine within three serum level ranges. *Am J Psychiatry*. 1996;153(12):1579-1584. <https://doi.org/10.1176/ajp.153.12.1579>

Сведения об авторах

Потанин Сергей Сергеевич — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории психофармакологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр психического здоровья», 115522, г. Москва, Каширское шоссе дом 34. Email: potanin_ss@mail.ru

Морозова Маргарита Алексеевна — д.м.н., профессор, заведующая лабораторией психофармакологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр психического здоровья». Email: margmorozova@gmail.com

Бурминский Денис Сергеевич, к.м.н., научный сотрудник лаборатории психофармакологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр психического здоровья». Email: desbur@gmail.com

Бениашвили Аллан Герович, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории психофармакологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр психического здоровья». Email: beniashvilia@yandex.ru

Мирошниченко Игорь Иванович, д.м.н., заведующий лабораторией фармакокинетики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр психического здоровья». Email: igormir@psychiatry.ru

Поступила 28.02.2023

Received 28.02.2023

Принята в печать 26.09.2023

Accepted 26.09.2023

Дата публикации 20.12.2023

Date of publication 20.12.2023

Феномен терапевтической резистентности при лечении шизофрении: возможности современной диагностики и методов противорезистентных воздействий

Становая В.В.¹, Гусейнова З.Т.¹, Иванов М.В.¹, Бигдай Е.В.²

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

²Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Россия

Обзорная статья

Резюме. Формирование резистентности является ключевым фактором сдерживания прогресса в области терапии шизофрении. В современной психиатрической практике, несмотря на появление новых медицинских технологий, включающих применение широкого арсенала психотропных лекарственных воздействий, показатель частоты проявлений терапевтической резистентности в когорте психически больных составляет в среднем около 30%. Выделенные к настоящему времени причины формирования резистентности разнообразны и могут быть связаны как с биологическими изменениями, вследствие нарушений функционирования различных нейромедиаторных систем, так и с несоблюдением режима приема препаратов (медикаментозный нонкомплайенс). Резистентная к терапии шизофрения представляет серьезную клиническую проблему, поскольку пациенты с такими проявлениями чаще испытывают потребность в повторных госпитализациях, имеют более выраженные нарушения социального и профессионального функционирования. Установлено, что формирование терапевтической резистентности может происходить как в начале активного лечения, так и в процессе психофармакотерапии. Поэтому представляется важным выявление предикторов терапевтической резистентности, что позволит в максимально короткий срок воспользоваться методами для её преодоления. В настоящем литературном обзоре рассмотрены как основные формы терапевтической резистентности и особенности ее формирования, так и возможности медикаментозной и немедикаментозной терапии резистентной шизофрении.

Материалы и методы. Был выполнен обзор литературы в базе данных PubMed. Использовались ключевые слова: types of therapeutic resistance, therapeutically resistant schizophrenia, antipsychotics, methods of anti-resistant effects. Критерии включения: рандомизированные и нерандомизированные клинические исследования, мета-анализы и систематические обзоры, полнотекстовые статьи по терапевтической резистентности у психически больных и методах преодоления. Критерии исключения: статьи низкого качества. **Результаты.** Проведенный анализ литературных данных показал целесообразность применения при терапевтической резистентности не только клозапина, препарата первой линии, но и современных лекарственных препаратов, прежде всего карипразина, которые, несмотря на ограниченные исследования, показали высокую эффективность как в сочетанной терапии с клозапином, так и в монотерапии, при коррекции устойчивых продуктивных, негативных и когнитивных симптомов. Применение аугментации антидепрессантами, нормотимическими и глутаматергическими препаратами может использоваться в целях преодоления резистентности, однако данные об эффективности этой стратегии неоднозначны. Из нелекарственных методов лечения терапевтически резистентной шизофрении рекомендуется применение электросудорожной терапии, как единственного метода биологических воздействий, имеющего в настоящее время доказательную базу. **Выводы.** Согласно результатам обзора литературы, наиболее изученными, доказанными методами преодоления терапевтически резистентной шизофрении являются клозапин и электросудорожная терапия. Вместе с тем, учитывая предварительные положительные результаты применения антипсихотиков третьей генерации, можно считать целесообразным их применение как в сочетанной терапии, так и в монотерапии, при недостаточной эффективности клозапина.

Ключевые слова: виды терапевтической резистентности, терапевтически резистентная шизофрения, антипсихотики, методы противорезистентных воздействий.

Информация об авторах

Становая Виктория Владимировна* — e-mail: vika06.95@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5851-0626>



Гусейнова Зумруд Тахсинбеговна — e-mail: zumaguseinova14@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6737-5486>

Иванов Михаил Владимирович — e-mail: profmikhailivanov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7829-2486>

Бигдай Елена Владимировна — e-mail: bigday50@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6773-6141>

Как цитировать: Становая В.В., Гусейнова З.Т., Иванов М.В., Бигдай Е.В. Феномен терапевтической резистентности при лечении шизофрении: возможности современной диагностики и методов противорезистентных воздействий. *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2023; 57:4:120-130. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2023-4-893>

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The phenomenon of therapeutic resistance in the treatment of schizophrenia: the possibilities of modern diagnostics and methods of anti-resistant effects

Viktoria V. Stanovaya¹, Zumrud T. Guseynova¹, Mikhail V. Ivanov¹, Elena V. Bigday²

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

²St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

Summary. The formation of resistance is a key factor in curbing progress in the treatment of schizophrenia. In modern psychiatric practice, despite the emergence of new medical technologies, including the use of a wide arsenal of psychotropic medicinal effects, the frequency of manifestations of therapeutic resistance in the cohort of mentally ill is on average about 30%. The reasons for the formation of resistance identified to date are diverse and can be associated with both biological changes due to violations of the functioning of various neurotransmitter systems. so it is with non-compliance with the regimen of taking medications (drug noncompliance). Therapy-resistant schizophrenia is a serious clinical problem, since patients with such manifestations often feel the need for repeated hospitalizations, have more pronounced violations of social and professional functioning. It has been established that the formation of therapeutic resistance can occur both at the beginning of active treatment and in the process of psychopharmacotherapy. Therefore, it is important to identify predictors of therapeutic resistance, which will allow using methods to overcome it as soon as possible. This literature review examines both the main forms of therapeutic resistance and the features of its formation, as well as the possibilities of drug and non-drug therapy of resistant schizophrenia.

Materials and methods. A literature review was performed in the PubMed database. The keywords types of therapeutic resistance, therapeutically resistant schizophrenia, antipsychotics, methods of anti-resistant effects. Inclusion criteria: randomized and non-randomized clinical trials, meta-analyses and systematic reviews, full-text articles on therapeutic resistance in mentally ill patients and coping methods. Exclusion criteria: articles of poor quality. **Results.** The analysis of the literature data has shown the expediency of using not only clozapine, a first-line drug, for therapeutic resistance, but also modern drugs, primarily cariprazine, which, despite limited studies, have shown high efficacy both in combination therapy with clozapine and in monotherapy, in correcting stable productive, negative and cognitive symptoms. The use of augmentation with antidepressants, normotimic and glutamatergic drugs can be used to overcome resistance, but data on the effectiveness of this strategy are ambiguous. Of the non-medicinal methods of treating therapeutically resistant schizophrenia, the use of electroconvulsive therapy is recommended as the only method of biological effects that currently has an evidence base. **Conclusions.** According to the results of the literature review, the most studied, proven methods of overcoming therapeutically resistant schizophrenia are clozapine and electroconvulsive therapy. At the same time, taking into account the preliminary positive results of the use of third-generation antipsychotics, it can be considered appropriate to use them both in combination therapy and in monotherapy, with insufficient effectiveness of clozapine.

Keywords: types of therapeutic resistance, therapeutically resistant schizophrenia, antipsychotics, methods of anti-resistant effects.

Information about the authors

Viktoria V. Stanovaya* — e-mail: vika06.95@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5851-0626>

Zumrud T. Guseynova — e-mail: zumaguseinova14@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6737-5486>

Mikhail V. Ivanov — e-mail: profmikhailivanov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7829-2486>

Elena V. Bigday — e-mail: bigday50@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6773-6141>

To cite this article: Stanovaya VV, Guseynova ZT, Ivanov MV, Bigday EV. The phenomenon of therapeutic resistance in the treatment of schizophrenia: the possibilities of modern diagnostics and methods of anti-

resistant effects. V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology. 2023; 57:4:120-130. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2023-4-893>. (In Russ.)

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

Как известно, медикаментозное лечение шизофрении стало доступным с появлением в 1950-х годах первого антипсихотического препарата хлорпромазина [41]. Однако, уже вскоре обнаружилось, что у некоторых пациентов клинический ответ либо был незначительным, либо отсутствовал. При дальнейшем появлении в психиатрической практике других антипсихотиков первой волны (конвенциональных) и с разработкой в 1988 году клозапина (родоначальника второго поколения, т.н. атипичных антипсихотиков), эта проблема частично была разрешена, хотя оставались пациенты, устойчивые к терапии [46]. В настоящее время, несмотря на появление новых психотропных лекарств, количество психически больных, не реагирующих на медикаментозную терапию, остается постоянным и составляет от 5 до 60% (в среднем около 30%) [11], что подтверждает сохраняющуюся актуальность решения проблемы по разработке методов преодоления терапевтической резистентности (ТР).

Современное определение ТР, согласно позиции большинства авторов, подразумевает значительное снижение тяжести продуктивных психопатологических расстройств или полное отсутствие положительной динамики в состоянии пациента после последовательного лечения двумя и более антипсихотиками различных фармакологических групп в течение 6—8 недель в средних терапевтических или максимально допустимых дозах [47]. Наряду с тем, что одной из главных особенностей терапевтически резистентной шизофрении является сохранение продуктивных симптомов, негативные и когнитивные проявления также могут быть постоянными и представлять особые сложности коррекции [30].

Немаловажно, что резистентность к антипсихотической терапии может проявляться как с самого начала ее проведения [23], так и в процессе лечения [5], в связи с чем предложено различать две ее формы: первичную и вторичную [2,3]. Первичная резистентность наблюдается при изначальной злокачественности течения шизофрении (юношеские формы, непрерывное прогрессивное течение), когда ответ на антипсихотическую терапию крайне низкий или вообще отсутствует уже с самого начала ее применения. Вторичная резистентность формируется в процессе лечения. Она связана с адаптацией пациента к психотропным эффектам антипсихотиков. При этом устойчивость к терапии связана не с особенностями протекания шизофрении, а с формированием хронических симптомокомплексов (хронические продуктивные расстройства, дефицитарные симптомы). Такое понимание форм ТР является важным для разработки эффективных стратегий лечения. Необходимо исходить из того факта, что

первичная резистентность, прежде всего, требует максимально раннего терапевтического вмешательства, в то время как вторичную резистентность можно предотвратить или уменьшить ее проявления, изменяя схемы лечения и препараты.

При определении уровня ответа на лечение следует учитывать возможное формирование псевдорезистентности, когда пациент также не реагирует на терапию, однако, связано это или с *недостаточно интенсивным лечением, или с неадекватным назначением препаратов*. Основными причинами псевдорезистентности являются несоблюдение режима приема лекарств, фармакокинетические проблемы (например, плохая абсорбция лекарств, межлекарственные взаимодействия, изменения метаболизма), которые приводят к неадекватным терапевтическим уровням лекарств, и специфические характеристики пациента (например, расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ, другие медицинские состояния), которые могут усугублять симптомы или изменять ответ на лечение [26,47]. В связи с этим ответ на терапию может быть достигнут путем коррекции доз, самих препаратов или улучшения приверженности к антипсихотическим препаратам.

Помимо указанных форм ТР в зависимости от уровня ответа на терапию авторы выделяют абсолютную резистентность, при которой в состоянии пациента не отмечается никаких изменений (даже при самом интенсивном вмешательстве) и относительную, при которой прослеживается хоть какая-нибудь небольшая положительная динамика (меняется «хоть что-то»: тяжесть или структура синдрома) [2, 3]. Отдельной формой, представляющей значимые сложности в ее преодолении, является *отрицательная резистентность или интолерантность, при которой невозможно использовать адекватные дозы препаратов в связи с быстрым нарастанием нежелательных реакций* [1, 2, 3].

Таким образом, приведенное разнообразие проявлений отрицательного ответа больных шизофренией убеждает не только в правомерности мнения исследователей о существовании этой проблемы, но и в целесообразности рассмотрения в предлагаемом обзоре литературы как возможных причин формирования ТР, так и результатов современных исследований о стратегиях, направленных на ее преодоление.

Особенности формирования терапевтической резистентности

Как уже было сказано ранее, ТР представляет собой состояние, когда пациент не достигает ожидаемого улучшения психического здоровья

при применении стандартных фармакологических стратегий, в связи с чем увеличивается частота и длительность госпитализаций, ухудшается социальное функционирование, повышается уровень инвалидизации, и, кроме того, касаясь экономического вопроса, увеличиваются затраты на медикаментозное обеспечение [34, 39, 45]. В работах настоящего времени выделен ряд факторов, оказывающих влияние на формирование устойчивости к антипсихотической терапии. Так, считается, что развитие ТР более вероятно у пациентов мужского пола, при наличии наследственной отягощенности, начале заболевания в раннем возрасте [10,14]. Эти больные часто имеют плохую преморбидную социальную адаптацию, отсутствие понимания болезни, большую продолжительность нелеченного заболевания и более выраженные когнитивные и негативные симптомы. Также в числе факторов риска развития ТР рассматривается наличие экстрапирамидных симптомов (ЭПС) на ранних стадиях лечения, большое число рецидивов, связанных с несоблюдением режима приема поддерживающей терапии и злоупотреблением психоактивными веществами (ПАВ) [18, 29].

В серии исследований были выделены нейробиологические маркеры, которые могут указывать на риск формирования терапевтической резистентности. К их числу были отнесены показатели, полученные для структур головного мозга (увеличение размеров третьего и боковых желудочков головного мозга, уменьшение толщины коры, снижение латерализации), а также биохимические (низкий уровень катехоламинов в спинномозговой жидкости) и гематологические (снижение пролиферации лимфоцитов низкое количество общих Т-лимфоцитов и Т-хелперов) [71,84]. Возможные серологические биомаркеры, ассоциированные с реакцией на лечение шизофрении, включают снижение нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) и уровней растворимого рецептора интерлейкина (IL)-2 (sIL-2R), IL-6 и антагониста рецептора IL-1 (IL-1RA) [56, 60, 61].

Существует несколько гипотез, касающихся возможных нейробиологических механизмов формирования ТР. Так, в одной из них рассматривается феномен формирования сверхчувствительности к дофамину в процессе психотропной терапии. Предполагается, что непрерывная блокада дофаминовых (D2) рецепторов сопровождается увеличением их плотности, что вызывает повышение чувствительности к дофамину и, соответственно, к усилению психотических симптомов, необходимости использования все более высоких доз препаратов, а также к появлению поздних экстрапирамидных расстройств [49, 79]. Однако рядом исследований показано, что гипердофаминергическая активность существует не во всех случаях резистентной шизофрении [24, 40]. Установлено, что другим механизмом формирования устойчивости к терапии является нарушенная регуляция ГАМК и глутамата [22]. Подтверждением данной гипотезы стало обнаруженное повышение

уровня глутамата в передней части поясной извилины у пациентов с терапевтической резистентностью по сравнению со здоровыми добровольцами и пациентами с шизофренией, ответившими на лечение [22, 63].

Наконец, согласно данным, полученным в третьей группе работ, определенную роль в формировании резистентности может оказывать серотонин [4, 78]. К настоящему времени получены предварительные данные о более низких уровнях серотониновых 2A-рецепторов и более высоких уровнях серотониновых 1A-рецепторов у пациентов с терапевтической резистентностью [74].

Кроме того, ряд современных исследователей предполагает, что высокий уровень воспаления может также играть роль в формировании устойчивости к лечению [42, 61]. В этих работах обнаружено, что специфические профили иммуновоспалительных цитокинов связаны как с чувствительной к лечению шизофренией, так и с терапевтически резистентной шизофренией [65]. Отдельными авторами предполагается, что повреждение нейронов, связанное с окислительным стрессом (ОК), также способствует развитию резистентности. Так, ОК, измеряемый с помощью перекисного окисления липидов, был повышен у пациентов с терапевтически резистентной шизофренией по сравнению с нерезистентными пациентами и здоровым контролем [58].

Вместе с тем ни одна из вышеуказанных гипотез до настоящего времени не может с большой долей вероятностью объяснить причину формирования устойчивости к терапии пациентов с шизофренией. Наиболее вероятно каждая из них вносит некоторый вклад в нейробиологию терапевтической резистентности. При этом представляется справедливым приведенное в литературе суждение, что выяснение тех или иных изменений, лежащих в основе патофизиологии, может помочь в более эффективном выборе лечения и послужить основой для разработки будущих методов лечения [5, 71].

Терапевтическая тактика при резистентной шизофрении

Лечение пациентов с терапевтически резистентной шизофренией представляет собой длительный и сложный процесс, требующий тщательного анализа и разработки особой терапевтической тактики. В клинической практике широко используется несколько стратегий ведения пациентов с ТР, включающих увеличение продолжительности приема антипсихотических препаратов, использование более высоких доз, переход на другие неклозапиновые антипсихотики, перевод на клозапин, сочетание двух и более антипсихотиков, аугментацию антидепрессантами, стабилизаторами настроения и глутаматергическими препаратами [16]. Вместе с тем по данным многочисленных исследований применение вышеуказанных стратегий, не включая перевод на клозапин, в большин-

стве случаев не приводило к значимому эффекту [16, 35, 43, 68, 82, 85].

Во многих руководствах по современной психофармакотерапии клозапин признается высокоэффективным лекарственным средством в лечении шизофрении, устойчивой к другим антипсихотическим препаратам. Считается, что терапия клозапином приводит к ослаблению продуктивной симптоматики у 30-60% пациентов, резистентных к типичным антипсихотикам [9]. Помимо способности преодоления устойчивости к терапии, было показано, что этот антипсихотик снижает риск самоубийств, который нередко возникает у пациентов с шизофренией, снижает влечение к употреблению психоактивных веществ (ПАВ) [70]. В большом числе исследований клозапин продемонстрировал преимущество в лечении резистентной к терапии шизофрении над такими антипсихотиками, как галоперидол, рисперидон, амисульприд, оланзапин и кветиапин [13, 33, 54, 55, 57, 75]. Вместе с тем в мета-анализе Samara et al., (2016), включающем сорок рандомизированных контролируемых исследований с участием 5172 пациентов, преимущество клозапина перед антипсихотиками второго поколения подтверждено не было, что, по предположению авторов, вероятно, могло быть связано с неоднородностью выборки пациентов, отсутствием стандартных критериев определения терапевтической резистентности, относительно низкой дозой принимаемого препарата [73].

С целью повышения эффективности противорезистентного лечения изучались возможности комбинированного применения нескольких антипсихотиков. Положительный эффект сочетанной терапии может быть объяснен как расширением спектра психотропной активности, так и повышением концентрации клозапина в крови. По данным критического обзора тринадцати исследований, только два из которых были рандомизированными контролируемые, с участием в совокупности 120 пациентов, страдающих терапевтической резистентной шизофренией, присоединение к клозапину антипсихотика второго поколения рисперидона привело к преодолению резистентности у 43% пациентов [51]. Однако в мета-анализе Porcelli et al., (2012) пяти рандомизированных контролируемых исследований вышеуказанные данные об эффективности комбинированной терапии клозапином и рисперидоном при терапевтической резистентности подтверждены не были [70]. Основными нежелательными реакциями, наблюдающимися на фоне приема клозапина с рисперидоном, были акатизия, седация и гиперсаливация [51].

По результатам рандомизированных контролируемых исследований с участием в общей сложности 134 пациентов, страдающих устойчивой к терапии шизофренией, на фоне сочетанной терапии клозапином и арипипразолом наблюдалось снижение аппетита, массы тела, улучшение метаболических и нейроэндокринных показателей, повышение активности, концентрации внимания,

снижение негативных и продуктивных симптомов [21, 31, 72, 89]. В целом переносимость была хорошей, однако у некоторых пациентов отмечались тошнота, рвота, усиление тревоги, акатизия [31]. Несмотря на ограниченные исследования применения комбинированной терапии клозапина с брекспипразолом, результаты оказались небезынтересными. Так, в отдельном клиническом случае сообщалось и об эффективности данной терапии (улучшение настроения, уменьшение выраженности нарушений мышления, враждебности, продуктивных и негативных симптомов, влечения к ПАВ), и об ее безопасности [67].

Данные о применении клозапина совместно с антипсихотиком третьей генерации карипразином в качестве метода противорезистентной терапии к настоящему времени пока ограничены только сериями случаев [6, 7, 8, 66]. Вместе с тем первоначально полученные результаты вселяют определенный оптимизм, поскольку на фоне сочетанного приема этих препаратов наблюдались не только редукция продуктивных симптомов и снижение влечения к ПАВ, но, что не менее важно, снижение уровня негативных расстройств, уменьшение проявлений когнитивного диссонанса и улучшение социального функционирования больных [28]. Переносимость сочетанной терапии клозапина с карипразином была хорошей, нежелательных реакций не наблюдалось [7, 8, 66].

Помимо эффективности сочетанного применения карипразина с клозапином в зарубежных источниках приводилось описание положительного опыта приема монотерапии карипразином при терапевтически резистентной шизофрении. Так, в одной из работ было сообщено о полном переводе больного шизофренией после достижения ремиссии на монотерапию карипразином, на фоне приема которого состояние оставалось стабильным [6]. В другом приведенном клиническом случае сообщалось о значимом уменьшении психопатологической симптоматики, не реагирующей на лечение различными антипсихотиками, включая клозапин, спустя две недели после перевода на монотерапию карипразином [62].

Рассматривая карипразин как перспективное средство в аспекте разработки методов противорезистентных воздействий при шизофрении целесообразно отметить некоторые фармакологические особенности этого антипсихотика. Установлено, что карипразин является частичным агонистом дофаминовых D2/D3 рецепторов с высоким сродством к D3 рецепторам [36]. Кроме того, он обладает относительно высоким сродством к 5HT_{1A} и альфа — 1В рецепторам [15, 20, 50]. Считается, что именно за счет такого фармакологического профиля карипразин оказывает эффект в лечении как продуктивных симптомов, так и когнитивных, и негативных проявлений болезни [53]. Скорее всего, именно таким характером нейрорецепторной активности объясняются приводимые ниже данные сравнительного исследования эффективности карипразина и рисперидона у больных шизофренией. Результаты терапевтических воздействий

монотерапии того и другого препарата, полученные на основе клинических показателей и дополненные оценками шкалы PANSS, показали, что терапия карипразином дала статистически значимо лучшие эффекты в виде уменьшения представленности негативных симптомов и нормализации когнитивных функций (улучшение памяти, внимания, сосредоточенности) по сравнению с терапией рисперидоном [36, 64]. Вероятно, наличие у карипразина антинегативного и прокогнитивного эффектов дает основание некоторым авторам рассматривать карипразин как один из немногих антипсихотиков, демонстрирующих повышенную эффективность в лечении негативных симптомов по сравнению с другими препаратами своего класса [12, 19].

Положительные результаты в лечении терапевтически резистентной шизофрении были получены и при монотерапии лurasидоном, который обладает сходными с клозапином фармакологическими свойствами [44,52]. Так, по данным двух рандомизированных контролируемых исследований лurasидон приводил к клинически значимым улучшениям продуктивных проявлений и когнитивных функций у пациентов с устойчивой к терапии шизофренией [48,59].

Помимо сочетанной терапии антипсихотическими препаратами изучались возможности применения аугментации антидепрессантами, нормотимическими и глутаматергическими препаратами. Результаты мета-анализа пяти рандомизированных контролируемых исследований, включающих 430 пациентов, продемонстрировали эффективность сочетанного применения клозапина с вальпроевой кислотой при продуктивных симптомах шизофрении [88]. Топирамат также использовался в качестве аугментации клозапина, но, несмотря на положительные результаты, полученные в отдельных клинических наблюдениях [88], мета-анализы рандомизированных контролируемых исследований не подтвердили полученных данных [77]. Клозапин в сочетании с ламотриджином, согласно результатам мета-анализа пяти рандомизированных контролируемых исследований с участием 161 пациента, показали снижение общих симптомов по шкале PANSS [81], однако более поздний мета-анализ тех же исследований опровергнул полученные результаты [77, 90]. Приведенные исследования, оценивающие эффективность усиления антипсихотической терапии антидепрессантами, такими как циталопрам, флуоксетин, флувоксамин и миртазапин, показали положительные результаты в виде уменьшения негативных симптомов только при применении циталопрама (n=61) [77]. Сочетанное использование клозапина с глутаматергическим препаратом мемантином по данным рандомизированного контролируемого исследования привело к статистически значимому улучшению негативных и когнитивных симптомов шизофрении по сравнению с плацебо (n=26; n=26) [83].

Кроме медикаментозной терапии исследовались альтернативные методы воздействия на тера-

певтически резистентную шизофрению. Полученные в многочисленных исследованиях результаты позволяют рассматривать электросудорожную терапию (ЭСТ), как единственный нефармакологический метод, имеющий доказательную базу [37, 69, 80, 87]. По данным авторов сочетанное применение ЭСТ и антипсихотиков вызывает более значимое уменьшение стойких продуктивных симптомов, чем монотерапия антипсихотиками. Вместе с тем эффективность электросудорожной терапии в коррекции негативных и когнитивных симптомов не подтверждена [37, 69, 80, 87]. Несмотря на отдельные нежелательные реакции, возникающие в процессе проведения ЭСТ (чаще всего ухудшение памяти), в целом, данная процедура считается хорошо переносимой и безопасной. Менее изученным методом лечения устойчивой к терапии шизофрении является транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС). Результаты оказались противоречивыми. Так, в одном мета-анализе семнадцати рандомизированных контролируемых исследований сообщалось о значимом уменьшении стойких слуховых обманов восприятия при стимуляции левой височно-теменной коры [76]. Вместе с тем результаты более позднего мета-анализа двадцати двух исследований показали, что, несмотря на отдельные положительные результаты, доказательства были ненадежными [27]. Помимо влияния на продуктивные симптомы, изучалась эффективность ТМС при негативных проявлениях шизофрении. Результаты оказались противоречивыми. Так, в одних мета-анализах был отмечен положительный эффект данного метода в коррекции негативных симптомов при стимуляции левой префронтальной коры [25, 32], при этом в мета-анализах последующих лет результаты подтверждены не были, что объяснялось неоднородностью и ненадежностью данных [27]. Еще одним альтернативным немедикаментозным методом лечения терапевтически резистентной шизофрении является глубокая стимуляция мозга (DBS). Предварительные результаты показали эффективность данного метода в коррекции продуктивных и негативных симптомов шизофрении у 4 пациентов из 7 участвующих [17]. Вместе с тем, учитывая небольшое количество имеющихся в настоящее время наблюдений, для подтверждения его эффективности требуется проведение дальнейших исследований.

В завершающем разделе обзора исследований, ориентированных на разработку методов противорезистентной терапии, особое внимание следует уделить диагностике и лечению псевдорезистентности, поскольку, как отмечено выше, эти проявления связаны не с первичной устойчивостью к терапии или с адаптацией к используемым в терапии препаратам, а с *недостаточно интенсивным или неадекватным их назначением. Низкая приверженность пациента к терапии, т.е. несоблюдение режима лечения, является одним из главных факторов формирования псевдорезистентности.* Отказ пациента от приема препаратов может возникать по ряду причин, например, в связи с

появлением нежелательных реакций или ухудшением состояния, что может быть обусловлено неправильной оценкой состояния пациента и, соответственно, неправильным назначением терапии [5,26]. Инъекционные антипсихотики длительного действия могут оказать определенную роль в сохранении приверженности к терапии. По результатам исследований у пациентов, получающих антипсихотики длительного действия, количество госпитализаций сократилось по сравнению с пациентами, получающими пероральными антипсихотики [38,86]. В отдельных исследованиях было показано, что сочетанное применение клозапина с инъекционными антипсихотиками длительного действия оказывается эффективным методом профилактики рецидива шизофрении [81].

Заключение

Приведенный в обзоре материал современных публикаций убедительно показывает, что резистентная к лечению шизофрения остается распространенной и серьезной клинической проблемой. Отмеченное многообразие форм и видов проявлений терапевтической резистентности со всей очевидностью указывает на гетерогенный характер причин, приводящих к ее развитию, причем, на разных этапах лечебных воздействий. В этой связи, несомненно, заслуживают внимания полученные авторами данные, свидетельствующие, что установленные к настоящему времени нейробиологические механизмы, формирующие резистентности, вероятно, имеют индивидуальные отличия у больных с такими проявлениями. Вместе с тем нельзя не отметить того факта, который признается исследователями, что поисковые работы, ориентированные на выделение биологических предикторов формирования резистентности к терапии, до настоящего времени не привели к формированию единой патогенетической концепции. Как уже было сказано ранее, современные данные свидетельствуют о том, что, вероятно, существует множество нейробиологических механизмов, участвующих в формировании устойчивости к терапии, однако, единого мнения относительно патогенеза ее возникновения до настоящего времени не сформировано.

В разделе обзора, касающегося исследованных противорезистентных методов, отмечено, что «золотым стандартом» лечения резистент-

ной к лечению шизофрении остается клозапин. При недостаточной эффективности клозапина в первую очередь рассматриваются варианты присоединения второго антипсихотика. Вероятно, исходя из рассмотренных в обзоре данных, антипсихотики третьего поколения (в частности, карипразин) ввиду особого фармакологического профиля могут оказаться эффективными в преодолении резистентности. Помимо сочетанной терапии антипсихотиками рассматриваются варианты присоединения препаратов из других фармакологических групп (антидепрессанты, нормотимики, глутаматергические средства), однако данных, подтверждающих их эффективность, к настоящему времени получено недостаточно. При неэффективности лекарственной терапии, согласно данным публикаций, преимущественно применяется ЭСТ, эффективность применения которой в отличие от других изучаемых методов стимуляции, подтверждена большой доказательной базой. Вместе с тем, несмотря на существующие в настоящее время разнообразные стратегии преодоления резистентности при терапии шизофрении, авторами публикаций признается, что определенное число больных остаются недостаточно чувствительными к терапии. Поэтому представляется важной разработка новых вариантов лечения терапевтически резистентной шизофрении, основанной как на традиционном клиническом анализе, так и на понимании нейробиологических механизмов формирования устойчивости к терапии с использованием нейровизуализационных, молекулярных и генетических методов, которые могут быть полезны, прежде всего, при ранней диагностике таких состояний.

Кроме того, противорезистентная терапия психических расстройств в целом не может оставаться временной, симптоматической, а должна в перспективе приобрести патогенетический характер с обязательным соблюдением условий, отвечающих биопсихосоциальному (антропоцентрическому в понимании Н.Г. Незнанова, 2020) подходу: клиническая обоснованность и дифференцированность терапии в динамическом плане, отражающем закономерности течения и прогноза; непрерывность терапевтического воздействия с преемственностью между стационарным и амбулаторным этапами; комплексность, предусматривающая сочетание медикаментозного лечения с психотерапией и социальной реадaptацией больных.

Литература / References

1. Вовин Р.Я. Клинические эффекты при психофармакологическом лечении. Фармакотерапевтическая основа реабилитации психически больных. Под ред. Р.Я. Вовина. М.: Медицина; 1989. Vovin R.Ya. Klinicheskiye efekty pri psikhofarmakologicheskom lechenii. Farmakoterapevticheskaya osnova reabilitatsii psikhicheski bol'nykh. Pod red. R.Ya. Vovina. M.: Medicine; 1989. (In Russ.).
2. Мосолов С.Н. Резистентность к психофармакотерапии и методы ее преодоления. Психиатрия и психофармакотерапия. 2002;4(4):132-136. Mosolov SN. Resistance to psychopharmacotherapy and methods for overcoming it. Psihiatriya i psikhofarmakoterapiya. 2002;4(4):132-136. (In Russ.).
3. Мосолов С.Н., Цукарзи З.З., Оленева Е.В., Алфимов П.В. Современные методы преодоления терапевтической резистентности при шизофрении. Биологические методы терапии психических расстройств. 2012;6:15-43.

- Mosolov SN, Tsukarzi ZZ, Oleneva EV, Alfimov PV. Modern methods of overcoming therapeutic resistance in schizophrenia. *Biologicheskie metody terapii psichicheskikh rassstrojstv*. 2012;6:15-43. (In Russ.).
4. Alex KD, Pehek EA. Pharmacologic mechanisms of serotonergic regulation of dopamine neurotransmission. *Pharm. Ther.* 2007;113:296-320.
<https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2007.11.3296-320>
 5. Altamura AC, Bassetti R, Cattaneo E, Vismara S. Some biological correlates of drug resistance in schizophrenia: a multidimensional approach. *World J. Biol. Psychiatry.* 2005;6:23-30.
<https://doi.org/10.1080/15622970510030027>
 6. Aubel T. Cariprazine: patients with treatment-resistant schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2021;17(23):27-32.
 7. Berardis D, Rapini G, Olivieri L, Giardini A, de Laurentis I, Serroni N. Cariprazine add-on in inadequate clozapine response. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2021;19:174-192.
 8. Bogren M, Soltesz M, Hjorth S. Remission of persistent negative symptoms and psychosocial consequences by combined clozapine and cariprazine treatment in a patient with long-standing treatment-resistant schizoaffective disorder. *Front Psychiatry.* 2022;13:88-101.
 9. Brenner HD, Dencker SI, Goldstein M. Defining treatment refractoriness in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin.* 1990;16:551-561.
 10. Carbon M, Correll CU. Clinical predictors of therapeutic response to antipsychotics in schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci.* 2014;16(4):505-524.
 11. Case M, Stauffer VL, Ascher-Svanum H, Conley R, Kapur S, Kane JM. The heterogeneity of antipsychotic response in the treatment of schizophrenia. *Psychol Med.* 2011;41:1291-1300.
 12. Ceskova E, Silhan P. Novel treatment options in depression and psychosis. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2018;14:741-747.
<https://doi.org/10.2147/NDT.S157475>
 13. Chakos M, Lieberman J, Hoffman E, Bradford D, Sheitman B. Effectiveness of second-generation antipsychotics in patients with treatment-resistant schizophrenia: a review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Psychiatry.* 2001;158(4):518-526.
 14. Chan SKW, Chan HYV, Honer WG. Predictors of treatment-resistant and clozapine-resistant schizophrenia: a 12-year follow-up study of first-episode schizophrenia-spectrum disorders. *Schizophr Bull.* 2021;47(2):485-494.
 15. Citrome L. Cariprazine in schizophrenia: clinical efficacy, tolerability, and place in therapy. *Adv Ther.* 2013;30:114-126.
 16. Correll CU, Rubio JM, Inczedy-Farkas G, et al. Efficacy of 42 pharmacologic cotreatment strategies added to antipsychotic monotherapy in schizophrenia: systematic overview and quality appraisal of the meta-analytic evidence. *JAMA Psychiatry.* 2017;74(7):675-684.
 17. Corripio I, Sarró S, McKenna PJ, Molet J, Álvarez E, Pomarol-Clotet E, Portella MJ. Clinical improvement in a treatment-resistant patient with schizophrenia treated with deep brain stimulation. *Biol Psychiatry.* 2016;4:80-107.
 18. Costas-Carrera A, Garcia-Rizo C, Bitanirwe B, et al. Obstetric complications and brain imaging in schizophrenia: a systematic review. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging.* 2020;5(12):1077-1084.
 19. De Berardis D, Orsolini L, Iasevoli F, Prinziavalli E, de Bartolomeis A, Serroni N, et al. The novel antipsychotic cariprazine (RGH-188): state-of-the-art in the treatment of psychiatric disorders. *Curr Pharm Des.* 2016;22:5144-5162.
<https://doi.org/10.2174/1381612822666160701084447>
 20. De Deurwaerdere P. Cariprazine: new dopamine biased agonist for neuropsychiatric disorders. *Drugs Today (Barc).* 2016;52:97-110.
 21. De Risio A, Pancheri A, Simonetti G, Giannarelli D, Stefanutto L, Gentile B. Add-on of aripiprazole improves outcome in clozapine-resistant schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2011;35:111-132.
 22. Demjaha A, Egerton A, Murray RM, et al. Antipsychotic treatment resistance in schizophrenia associated with elevated glutamate levels but normal dopamine function. *Biol Psychiatry.* 2014;75(5):11-13.
 23. Demjaha A, et al. Antipsychotic treatment resistance in first-episode psychosis: prevalence, subtypes and predictors. *Psychol Med.* 2017;47:1981-1989.
<https://doi.org/10.1017/S0033291717000435>
 24. Demjaha A, Murray RM, McGuire PK, et al. Dopamine synthesis capacity in patients with treatment-resistant schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2012;169(11):1203-1210.
 25. Dlačić-de Lange JJ, Knežtering R, Aleman A. Repetitive transcranial magnetic stimulation for negative symptoms of schizophrenia: review and meta-analysis. *J. Clin Psychiatry.* 2010;7:34-49.
 26. Dold M, Leucht S. Pharmacotherapy of treatment-resistant schizophrenia: a clinical perspective. *Evid. Based Ment Health.* 2014;17:33-37.
<https://doi.org/10.1136/eb-2014-101813>
 27. Dougall N, Maayan N, Soares-Weiser K, McDermott LM, McIntosh A. Transcranial magnetic stimulation (TMS) for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2015;2:24-36.
<https://doi.org/10.1002/14651858>
 28. Duque-Yemail JD, Avila JC. Switching clozapine to cariprazine in three patients with persistent symptoms of schizophrenia: a case series. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2022;18:14-25.
 29. Elkis H, Buckley PF. Treatment-resistant schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am.* 2016;39(2):239-265.

30. Farooq S, Agid O, Fousias G, Remington G. Using treatment response to subtype schizophrenia: proposal for a new paradigm in classification. *Schizophr. Bull.* 2013;39:1169–1172. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbt137>
31. Fleischhacker WW, Heikkinen ME, Olié JP, Landsberg W, Dewaele P, McQuade RD, et al. Effects of adjunctive treatment with aripiprazole on body weight and clinical efficacy in schizophrenia patients treated with clozapine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2010;13:22–37.
32. Freitas C, Fregni F, Pascual-Leone A. Meta-analysis of the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on negative and positive symptoms in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2009;10:11–24.
33. Freudenreich O, Goff DC. Antipsychotic combination therapy in schizophrenia. A review of efficacy and risks of current combinations. *Acta Psychiatr. Scand.* 2002;22:323–330.
34. Galderisi S, Rossi A, Rocca P, et al. The influence of illness-related variables, personal resources and context-related factors on real-life functioning of people with schizophrenia. *World Psychiatry* 2014;13:275–287.
35. Galling B, Roldán A, Hagi K, et al. Antipsychotic augmentation vs monotherapy in schizophrenia: systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. *World Psychiatry.* 2017;16(1):77–89.
36. Garnock-Jones KP. Cariprazine: a review in schizophrenia. *CNS Drugs.* 2017;31:513–525. <https://doi.org/10.1007/s40263-017-0442-z>
37. Goswami U, Kumar U, Singh B. Efficacy of electroconvulsive therapy in treatment resistant schizophrenia: a double-blind study. *Indian journal of psychiatry.* 2003;45:26–37.
38. Greene M, Yan T, Chang E, et al. Medication adherence and discontinuation of long-acting injectable versus oral antipsychotics in patients with schizophrenia or bipolar disorder. *J Med Econ.* 2018;21(2):127–134.
39. Hill K, Startup M. The relationship between internalized stigma, negative symptoms and social functioning in schizophrenia: the mediating role of self-efficacy. *Psychiatry Res.* 2013;206(2–3):151–157.
40. Howes OD, Kapur S. A neurobiological hypothesis for the classification of schizophrenia: type A (hyperdopaminergic) and type B (normodopaminergic). *Br J Psychiatry.* 2014;205(1):1–3.
41. Howes OD, McCutcheon R, Agid O, et al. Treatment-Resistant Schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP). Working Group Consensus Guidelines on Diagnosis and Terminology. *Am J Psychiatry.* 2017;174(3):216–229. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.16050503>
42. Howes OD, McCutcheon R. Inflammation and the neural diathesis-stress hypothesis of schizophrenia: a reconceptualization. *Transl. Psychiatry.* 2017;7:112–123. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.278>
43. Howes OD, Vergunst F, Gee S, et al. Adherence to treatment guidelines in clinical practice: study of antipsychotic treatment prior to clozapine initiation. *Br J Psychiatry.* 2012;201(6):481–485.
44. Huang M, Panos JJ, Kwon S, et al. Comparative effect of lurasidone and blonanserin on cortical glutamate, dopamine, and acetylcholine efflux: role of relative serotonin (5-HT)_{2A} and DA D₂ antagonism and 5-HT_{1A} partial agonism. *J Neurochem.* 2014;128:938–949.
45. Iasevoli F, Giordano S, Balletta R, et al. Treatment resistant schizophrenia is associated with the worst community functioning among severely-ill highly-disabling psychiatric conditions and is the most relevant predictor of poorer achievements in functional milestones. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2016;65:34–48.
46. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry.* 1988;45:789–796.
47. Kane JM, Agid O, Baldwin ML, et al. Clinical guidance on the identification and management of treatment-resistant schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2019;80(2):18–23.
48. Karpouzian-Rogers T, Stocks J, Meltzer HY, et al. The effect of high vs. low dose lurasidone on eye movement biomarkers of prefrontal abilities in treatment-resistant schizophrenia. *Schizophr Res.* 2020;215:314–321.
49. Kimura H, Kanahara N, Sasaki T, et al. Risperidone long-acting injectable in the treatment of treatment-resistant schizophrenia with dopamine supersensitivity psychosis: results of a 2-year prospective study, including an additional 1-year follow-up. *J Psychopharmacol.* 2016;30(8):795–802.
50. Kiss B, Horváth A, Némethy Z, et al. Cariprazine (RGH-188), a dopamine D₃ receptor-preferring, D₃/D₂ dopamine receptor antagonist-partial agonist antipsychotic candidate: in vitro and neurochemical profile. *J Pharmacol Exp Ther.* 2010;333:328–340.
51. Kontaxakis VP, Ferentinos PP, Havaki-Kontaxaki BJ, Paplos KG, Pappa DA, Christodoulou GN. Risperidone augmentation of clozapine. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2006;256:350–355.
52. Kusumi I, Boku S, Takahashi Y. Psychopharmacology of atypical antipsychotic drugs: from the receptor binding profile to neuroprotection and neurogenesis. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2015;69:243–258.
53. Laszlovszky I, Barabássy Á, Németh G. Cariprazine, a broad-spectrum antipsychotic for the treatment of schizophrenia: pharmacology, efficacy, and safety. *Adv Ther.* 2021;38:3652–3673. <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01797-5>
54. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Örey D, Richter F, Samara M, Barbui C, Engel RR, Geddes JR. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia:

- a multiple-treatments meta-analysis. *The Lancet*. 2013;382:951–962.
55. Lewis SW, Barnes TR, Davies L, Murray RM, Dunn G, Hayhurst KP, Markwick A, Lloyd H, Jones PB. Randomized controlled trial of effect of prescription of clozapine versus other second-generation antipsychotic drugs in resistant schizophrenia. *Schizophr*. 2006;32:715–723.
 56. Maes M, et al. Effects of atypical antipsychotics on the inflammatory response system in schizophrenic patients resistant to treatment with typical neuroleptics. *Eur. Neuropsychopharmacol*. 2000;10:119–124.
[https://doi.org/10.1016/S0924-977X\(99\)00062-0](https://doi.org/10.1016/S0924-977X(99)00062-0).
 57. McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, et al. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *Am. J. Psychiatry*. 2006;163:600–610.
 58. Medina-Hernandez V, et al. Increased lipid peroxidation and neuron specific enolase in treatment refractory schizophrenics. *J. Psychiatr. Res*. 2007;41:652–658.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2006.02.010>.
 59. Meltzer HY, Share DB, Jayathilake K, Salomon RM, Lee MA. Lurasidone Improves Psychopathology and Cognition in Treatment-Resistant Schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2020;40(3):240–249.
<https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001205>.
 60. Miller BJ, Buckley P, Seabolt W, Mellor A, Kirkpatrick B. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biol. Psychiatry*. 2011;70:663–671.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.04.013>.
 61. Mondelli V, et al. Cortisol and inflammatory biomarkers predict poor treatment response in first episode psychosis. *Schizophr. Bull*. 2015;41:1162–1170.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbv028>.
 62. Montgomery A, Rogowska M, Dratcu L. Cariprazine—an Alternative Treatment for Clozapine-resistant Schizophrenia? *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2023 Feb 28;21(1):202–206.
<https://doi.org/10.9758/cpn.2023.21.1.202>.
 63. Mouchlianitis E, et al. Treatment-resistant schizophrenia patients show elevated anterior cingulate cortex glutamate compared to treatment-responsive. *Schizophr. Bull*. 2016;42:744–752.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbv151>.
 64. Németh G, Laszlovszky I, Czobor P, Szalai E, Szatmári B, Harsányi J, et al. Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2017;389:1103–1113.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30060-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30060-0).
 65. Noto C, et al. High predictive value of immune-inflammatory biomarkers for schizophrenia diagnosis and association with treatment resistance. *World J. Biol. Psychiatry*. 2015;16:422–429.
<https://doi.org/10.1016/j.wjbc.2015.03.002>.
 66. Oloyede E, Clark I, Mace S, Whiskey E, Taylor D. Clozapine augmentation with cariprazine for negative symptoms: a case series and literature review. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2022;12:20–45.
 67. Orsolini L, Valenta ST, Bellagamba S, Salvi V, Volpe U. Clozapine-treatment-resistant schizophrenia successfully managed with brexpiprazole combination therapy: two case reports. *Eur Psychiatry*. 2022;65:355–366.
 68. Paton C, Barnes TR, Cavanagh MR, et al; POMH-UK project team. High-dose and combination antipsychotic prescribing in acute adult wards in the UK: the challenges posed by p.r.n. prescribing. *Br J Psychiatry*. 2008;192(6):435–439.
 69. Petrides G, Malur C, Braga RJ, Bailine SH, Schooler NR, Malhotra AK, Kane JM, Sanghani S, Goldberg TE, John M. Electroconvulsive therapy augmentation in clozapine-resistant schizophrenia: a prospective, randomized study. *Am. J. Psychiatry*. 2015;172: 52–58.
 70. Porcelli S, Balzarro B, Serretti A. Clozapine resistance: augmentation strategies. *European neuropsychopharmacology*. 2012;22:165–182.
 71. Potkin SG, Kane JM, Correll CU, et al. The neurobiology of treatment-resistant schizophrenia: paths to antipsychotic resistance and a roadmap for future research. *NPJ Schizophr*. 2020;6(1):17–23.
<https://doi.org/10.1038/s41537-019-0090-z>.
 72. Rocha FL, Hara C. Benefits of combining aripiprazole to clozapine: three case reports. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006;30:1167–1169.
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2006.03.024>
 73. Samara MT, Dold M, Gianatsi M, et al., 2015. Efficacy, Acceptability, and Tolerability of Antipsychotics in Treatment-Resistant Schizophrenia: A Network Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2016;73(3):199–210.
<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2955>
 74. Selvaraj S, Arnone D, Cappai A, Howes O. Alterations in the serotonin system in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of postmortem and molecular imaging studies. *Neurosci. Biobehav. Rev*. 2014;45:233–245.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.06.005>.
 75. Siskind D, McCartney L, Goldschlager R, Kisely S. Clozapine v. first-and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: systematic review and metaanalysis. *The British Journal of Psychiatry*. 2016;209:385–392.
 76. Slotema CW, Aleman A, Daskalakis ZJ, Sommer IE. Meta-analysis of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of auditory verbal hallucinations: update and effects after one month. *Schizophr*. 2012;142:40–45
 77. Sommer IE, Begemann MJ, Temmerman A, Leucht S. Pharmacological augmentation strategies for schizophrenia patients with insufficient response to clozapine: a quantitative literature review. *Schizophr*. 2012;38:1003–1011.
<https://doi.org/10.3109/15622975.2015.1062552>.

78. Stepnicki P, Kondej M, Kaczor AA. Current concepts and treatments of schizophrenia. *Molecules*. 2018;44:79-85.
79. Suzuki T, Kanahara N, Yamanaka H, et al. Dopamine supersensitivity psychosis as a pivotal factor in treatment-resistant schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2015;227(2-3):278-282.
80. Tharyan P, Adams CE. Electroconvulsive therapy for schizophrenia. *The Cochrane Library*. 2005;5:113-117.
81. Tiihonen J, Wahlbeck K, Kiviniemi V. The efficacy of lamotrigine in clozapine-resistant schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*. 2009;109:10-14.
82. Üçok A, Çikrikçili U, Karabulut S, et al. Delayed initiation of clozapine may be related to poor response in treatment-resistant schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol*. 2015;30(5):290-295.
83. Veerman SR, Schulte PF, Smith JD, et al. Methylphenidate augmentation in clozapine-refractory schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *Psychol Med*. 2016;46(9):1909-1921.
84. Vita A, Minelli A, Barlati S, et al. Treatment-resistant schizophrenia: genetic and neuroimaging correlates. *Front Pharmacol*. 2019;10:402-407.
85. Walkup JT, McAlpine DD, Olfson M, et al. Patients with schizophrenia at risk for excessive antipsychotic dosing. *J Clin Psychiatry*. 2000;61(5):344-348.
86. Yoshimatsu K, Elser A, Thomas M, et al. Recovery-oriented outcomes associated with long-acting injectable antipsychotics in an urban safety-net population. *Community Ment Health J*. 2019;7:43-55.
87. Zheng W, Cao X, Ungvari GS, Xiang Y, Guo T, Liu Z, Wang Y, Forester BP, Seiner SJ, Xiang Y. Electroconvulsive therapy added to non-clozapine antipsychotic medication for treatment resistant schizophrenia: meta-analysis of randomized controlled trials. 2016;9:303-310.
88. Zheng W, Xiang YT, Yang XH, et al. Clozapine augmentation with antiepileptic drugs for treatment-resistant schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Psychiatry*. 2017;78(5):498-505.
89. Ziegenbein M, Wittmann G, Kropp S. Aripiprazole augmentation of clozapine in treatment-resistant schizophrenia: a clinical observation. *Clin Drug Investig*. 2006; 26:117-124. <https://doi.org/10.2165/00044011-200626030-00001>
90. Zoccali R, Muscatello MR, Bruno A, Cambria R, Mico U, Spina E, Meduri M. The effect of lamotrigine augmentation of clozapine in a sample of treatment-resistant schizophrenic patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Schizophr*. 2007;93:109-116.

Сведения об авторах

Становая Виктория Владимировна — младший научный сотрудник отделения биологической терапии психически больных ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России (Санкт-Петербург, 192019, ул. Бехтерева 3). E-mail: vika06.95@mail.ru

Гусейнова Зумруд Тахсинбековна — младший научный сотрудник отделения биологической терапии психически больных ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: zumaguseinova14@mail.ru

Иванов Михаил Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения биологической терапии психически больных ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: profmikhailivanov@gmail.com

Бигдай Елена Владимировна — доктор биологических наук, профессор кафедры медицинской биологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета (Санкт-Петербург, 194100, ул. Литовская, д.2 лит). E-mail: bigday50@mail.ru

Поступила 16.10.2023
Received 16.10.2023
Принята в печать 04.12.2023
Accepted 04.12.2023
Дата публикации 20.12.2023
Date of publication 20.12.2023

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 «Геден 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/>