

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ISSN 1810-3111 (Print)

ISSN 2587-6716 (Online)

СВГН

СИБИРСКИЙ ВЕСТНИК ПСИХИАТРИИ И НАРКОЛОГИИ

SIBERIAN HERALD OF PSYCHIATRY
AND ADDICTION PSYCHIATRY

SHRAP

Биологические исследования

Клиническая психиатрия

Клиническая наркология

Судебная психиатрия

Психофармакотерапия

Лекции. Обзоры

Дискуссии

2025. № 2 (127)

СИБИРСКИЙ ВЕСТНИК ПСИХИАТРИИ И НАРКОЛОГИИ

Научно-практический журнал
Публикуется в печатном виде 4 раза в год

2025. № 2 (127)

Главный редактор: Н.А. Бохан, д.м.н., профессор, академик РАН (Томск, Россия)
Заместители главного редактора: С.А. Иванова, д.м.н., профессор (Томск, Россия)
Т.В. Казенных, д.м.н. (Томск, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

профессор М.М. Аксенов
профессор В.М. Алифирова
академик РАН Л.И. Афтанас
академик РАО Э.В. Галажинский
член-корр. РАН Н.Н. Иванец
член-корр. РАН З.И. Кекелидзе
профессор А.О. Кибитов
член-корр. РАН М.А. Кинкулькина
профессор Г.П. Костюк
профессор В.Н. Краснов
профессор И.Е. Куприянова
профессор А.И. Мандель
профессор Н.Г. Незнанов
профессор А.А. Овчинников
профессор Н.Н. Петрова
профессор Ю.П. Сиволап
профессор Е.Д. Счастливый
член-корр. РАН Д.Ф. Хритинин
член-корр. РАН Б.Д. Цыганков
академик РАН В.П. Чехонин
профессор А.Б. Шмуклер

Томск, Россия
Томск, Россия
Новосибирск, Россия
Томск, Россия
Москва, Россия
Москва, Россия
С-Петербург, Россия
Москва, Россия
Москва, Россия
Москва, Россия
Томск, Россия
Томск, Россия
Томск, Россия
С-Петербург, Россия
Новосибирск, Россия
С-Петербург, Россия
Москва, Россия
Томск, Россия
Москва, Россия
Москва, Россия
Москва, Россия
Москва, Россия
Москва, Россия

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

профессор С.А. Алтынбеков
профессор Т.П. Ветлугина
профессор С. Вилласенор Баярдо
профессор Н.В. Говорин
профессор М. Зангене
профессор М.Д. Карта
д-р мед. наук Е.Г. Корнетова
профессор Е.М. Крупицкий
профессор А. Лунен
профессор В.Д. Менделевич
профессор Н. Сарториус
д-р мед. наук А.В. Сахаров
профессор А.М. Селедцов
профессор И.Я. Стоянова
профессор М.Г. Узбеков
профессор И.Г. Ульянов
профессор Цз. Ху
профессор И.И. Шереметьева
профессор Л. Эрдэнэбаяр

Алматы, Казахстан
Томск, Россия
Гвадалахара, Мексика
Чита, Россия
Торонто, Канада
Кальяри, Италия
Томск, Россия
С-Петербург, Россия
Гронинген, Нидерланды
Женева, Швейцария
Москва, Россия
Кемерово, Россия
Томск, Россия
Москва, Россия
Владивосток, Россия
Харбин, Китай
Барнаул, Россия
Улан-Батор, Монголия

Журнал основан в 1996 г. Зарегистрирован в Государственном комитете Российской Федерации по печати. Свидетельство о регистрации № 017413 от 10 апреля 1998 г. Свидетельство о перерегистрации средства массовой информации ПИ № 77-13364 от 19 августа 2002 г. выдано Министерством РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций.

Федеральная служба по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (выписка из реестра зарегистрированных средств массовой информации по состоянию на 11.02.2022 г.):

Регистрационный номер и дата принятия решения о регистрации: серия ПИ № ФС77-82733 от 10 февраля 2022 г.

Статус средства массовой информации: Действующее.

Наименование (название) средства массовой информации: Сибирский вестник психиатрии и наркологии.

Язык(и): русский, английский.

Адрес редакции: 634014, Томская обл., г. Томск, ул. Алеутская, 4, НИИ психического здоровья.

Адрес издательства: 634050, Томская обл., г. Томск, Набережная реки Ушайки, 10, Томский НИМЦ.

Примерная тематика и (или) специализация: Образовательное СМИ. Научные статьи по психиатрии и наркологии.

Форма периодического распространения (вид – для периодического печатного издания): Периодическое печатное издание, журнал.

Территория распространения: Российская Федерация, зарубежные страны.

Учредитель (соучредители): Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (ОГРН 1027000861568).

Входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук.

Включен в базу данных «Российский индекс научного цитирования», международную базу данных Scopus.

Подписной индекс Почты России: ПК324.

Редакция журнала: Ответственный секретарь к.м.н. О.Э. Перчаткина Выпускающий редактор И.А. Зеленская
Менеджер по связям с зарубежными авторами и издательствами: С.В. Владимирова

Телефон/факс: +7(382-2)-72-44-25. Телефоны: +7 (382-2)-72-35-16, +7 (382-2)-72-43-79. E-mail: mental@tnimc.ru

Web-сайт института: <https://mental-health.ru/> Web-сайт журнала: <https://svpin.org/>

Макет издания для печати: И.А. Зеленская

Подписано в печать 23.06.2025 г. Формат 60x84^{1/8}. Печать офсетная.

Бумага мелованная. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л.; усл.-печ. л.; уч.-изд. л. Тираж 500 экз. Заказ №.

Цена свободная. Дата выхода в свет 27.06.2025

Отпечатано в типографии ООО «Интегральный переплет». 634009, Томск, ул. Водяная, 78, строение 3

Телефоны: +7 (3822) 22-33-93, +7 (913) 889-59-96, +7 (382) 264-47-49. E-mail: exlibres@list.ru

SIBERIAN HERALD OF PSYCHIATRY AND ADDICTION PSYCHIATRY

Scientific and practical journal
Published in print 4 times a year

2025. No. 2 (127)

Editor-in-Chief: N.A. Bokhan, D. Sc. (Medicine), Professor, Academician of RAS, Tomsk, Russia
Deputy Editor-in-Chief: S.A. Ivanova, D. Sc. (Medicine), Professor, Tomsk, Russia
Deputy Editor-in-Chief: T.V. Kazennykh, D. Sc. (Medicine), Tomsk, Russia

EDITORIAL BOARD

Professor M.M. Aksenov	Tomsk, Russia
Professor V.M. Alifirova	Tomsk, Russia
Academician of RAS L.I. Aftanas	Novosibirsk, Russia
Academician of RAS V.P. Chekhonin	Moscow, Russia
Academician of RAE E.V. Galazhinsky	Tomsk, Russia
Corresponding member of RAS N.N. Ivanets	Moscow, Russia
Corresponding member of RAS Z.I. Kekelidze	Moscow, Russia
Professor A.O. Kibitov	St. Petersburg, Russia
Corresponding member of RAS D.F. Khritinin	Moscow, Russia
Corresponding member of RAS M.A. Kinkul'kina	Moscow, Russia
Professor G.P. Kostyuk	Moscow, Russia
Professor V.N. Krasnov	Moscow, Russia
Professor I.E. Kupriyanova	Tomsk, Russia
Professor A.I. Mandel	Tomsk, Russia
Professor N.G. Neznanov	St. Petersburg, Russia
Professor A.A. Ovchinnikov	Novosibirsk, Russia
Professor N.N. Petrova	St. Petersburg, Russia
Professor Yu.P. Sivolap	Moscow, Russia
Professor E.D. Schastnyy	Tomsk, Russia
Professor A.B. Shmukler	Moscow, Russia
Corresponding member of RAS B.D. Tsygankov	Moscow, Russia

EDITORIAL COUNCIL

Professor S.A. Altynbekov	Almaty, Kazakhstan
Professor M.G. Carta	Cagliari, Italy
Professor L. Erdenebayar	Ulaanbaatar, Mongolia
Professor N.V. Govorin	Chita, Russia
Professor J. Hu	Harbin, China
D. Sc. (Medicine) E.G. Kornetova	Tomsk, Russia
Professor E.M. Krupitsky	St. Petersburg, Russia
Professor A. Loonen	Groningen, Netherlands
Professor V.D. Mendelevich	Kazan, Tatarstan
D. Sc. (Medicine) A.V. Sakharov	Moscow, Russia
Professor N. Sartorius	Geneva, Switzerland
Professor A.M. Seledtsov	Kemerovo, Russia
Professor I.I. Sheremetyeva	Barnaul, Russia
Professor I.Ya. Stoyanova	Tomsk, Russia
Professor I.G. Ulyanov	Vladivostok, Russia
Professor M.G. Uzbekov	Moscow, Russia
Professor T.P. Vetlugina	Tomsk, Russia
Professor S. Villaseñor-Bayardo	Guadalajara, Mexico
Professor M. Zangeneh	Toronto, Canada

The journal was established in 1996. The journal was registered in the State Committee on Press of the Russian Federation. Certificate of registration no. 017413 of April 10, 1998. Certificate of reregistration of mass medium PI no. 77-13364 of August 19, 2002 was issued by the Ministry of Press, TV and Radio Broadcasting and Mass Media of the Russian Federation.

Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media (extract from the register of registered mass media as of February 11, 2022):

Registration number and date of the decision on registration: *series PI No. FS77-82733 dated February 10, 2022.*

Media Status: *Active.*

Name (title) of the mass medium: *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry.*

Language(s): *Russian, English.*

Editorial office address: *Mental Health Research Institute, Aleutskaya Street 4, 634014, Tomsk, Russian Federation.*

Publisher's address: *Tomsk NRMC, Ushaika River Embankment 10, 634050, Tomsk, Tomsk Region, Russian Federation.*

Preliminary subject and (or) specialization: *educational mass medium. Scientific articles on psychiatry and addiction psychiatry.*

Form of periodic distribution (type - for a periodical printed edition): *Periodical printed edition, journal.*

Distribution area: *Russian Federation, foreign countries.*

Founder (co-founders): *Federal State Budgetary Scientific Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences" (OGRN 1027000861568).*

The journal is included in the List of leading scientific journals and editions issued in the Russian Federation where basic scientific results of doctoral theses should be published.

The journal is included in the database "Russian Index of Scientific Citation", the international database Scopus.

Russian Post Subscription Index: *ИИК324.*

Editorial staff: Responsible secretary Cand. Sc. (Medicine) O.E. Perchatkina Production editor I.A. Zelenskaya

Manager for relations with foreign authors and publishing houses: S.V. Vladimirova

Tel./fax: +7 (382-2)-72-44-25. Tel.: +7 (382-2)-72-35-16, +7 (382-2)-72-43-79.

E-mail: mental@tnimc.ru

Website of the Institute: <https://mental-health.ru/>

Website of the journal: <https://svpin.org/>

Layout of the publication for printing: I.A. Zelenskaya

Signed to press June 23, 2025. Format 60x84_{1/8}. Offset printing.

Coated paper. Font "Times New Roman".

Printer's sheets; conventional printer's sheets; published sheets. Circulation 500 copies. Order no .

Free-of-control price. Date of publication June 27, 2025

Printed in the printing house Integrated Casework Ltd. 634009, Tomsk. Vodyanaya Street 78, building 3

Tel.: +7 (3822) 22-33-93, +7 (913) 889-59-96, +7 (382) 264-47-49.

e-mail: exlibres@list.ru

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Узбеков М.Г., Шихов С.Н., Крюков В.В., Краснов В.Н. (Москва) Влияние антидепрессивной терапии на уровень мозгового нейротрофического фактора в сыворотке крови больных меланхолической депрессией: пилотное исследование 5

КЛИНИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ

Корнетова Е.Г., Галкин С.А., Корнетов А.Н., Иванова С.А., Бохан Н.А. (Томск) Фенотипы шизофрении ... 15

Коцюбинский А.П., Протасов А.Р., Исаенко Ю.В., Степанова А.А., Болотова Д.Е. (Санкт-Петербург) Диссоциативные симптомокомплексы при психических расстройствах 33

КЛИНИЧЕСКАЯ НАРКОЛОГИЯ

Мандель А.И., Воеводин И.В., Бедарев Р.И., Бохан Н.А. (Томск) Клинические, социальные и психологические факторы эффективности становления ремиссии при алкогольной зависимости 45

СУДЕБНАЯ ПСИХИАТРИЯ

Голенков А.В., Зотов П.Б., Уманский М.С. (Чебоксары, Тюмень) Распространенность, динамика и причины гомицидов, совершенных больными алкоголизмом (судебно-психиатрический и региональный аспекты) 53

ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЯ

Кидяева А.В., Насырова Р.Ф. (Санкт-Петербург) Гематологические коэффициенты воспаления как предикторы удлинения интервала QT при терапии клозапином 62

Караваева Т.А., Васильева А.В., Старунская Д.А., Радионов Д.С., Андрианова А.Е. (Санкт-Петербург) Оценка эффективности комбинированной терапии с использованием СИОЗС и биоакустической коррекции у пациентов с паническим и генерализованным тревожным расстройствами: фокус на соматовегетативные нарушения 70

ЛЕКЦИИ. ОБЗОРЫ

Собенников В.С., Лобков С.А. (Иркутск) Деперсонализация в клинике шизофрении (обзор литературы) 84

Куприянова И.Е., Чуйкова К.И., Петрова Е.И., Шушпанова Т.В., Даваа Д.М., Таир Гузьяль (Томск) Психические расстройства при патологии печени и желчных путей (обзор литературы) 98

Мельник А.А., Базарный В.В., Дик К.П., Сиденкова А.П. (Екатеринбург) Значение онтогенетической общности и морфофункционального сходства гиппокампа и буккального эпителия для разработки малоинвазивных методов диагностики болезни Альцгеймера (обзор литературы) 109

Михайлов В.А., Лукина Л.В., Раднаева С.М., Фадеев А.И. (Санкт-Петербург) Особенности когнитивных нарушений при болезни Паркинсона (обзор литературы) 119

ДИСКУССИИ

Чианкони П. (Рим, Италия) Экстремальное поведение: предпосылки высокого риска развития terminus синдрома (аналитический обзор литературы) 131

ЮБИЛЕЙ 143

C O N T E N T S

BIOLOGICAL RESEARCH

- Uzbekov M.G., Shikhov S.N., Kryukov V.V., Krasnov V.N.** (Moscow) The influence of antidepressant therapy on the level of brain-derived neurotrophic factor in the blood serum of patients with melancholic depression: a pilot study 5

CLINICAL PSYCHIATRY

- Kornetova E.G., Galkin S.A., Kornetov A.N., Ivanova S.A., Bokhan N.A.** (Tomsk) Phenotypes of schizophrenia ... 15
- Kotsyubinsky A.P., Protasov A.R., Isaenko Yu.V., Stepanova A.A., Bolotova D.E.** (St. Petersburg) Dissociative symptom complexes in mental disorders 33

CLINICAL ADDICTOLOGY

- Mandel A.I., Voevodin I.V., Bedarev R.I., Bokhan N.A.** (Tomsk) Clinical, social and psychological factors of the effectiveness of remission in alcohol dependence 45

FORENSIC PSYCHIATRY

- Golenkov A.V., Zotov P.B., Umansky M.S.** (Cheboksary, Tyumen) Prevalence, dynamics and causes of homicides committed by alcoholics (forensic psychiatric and regional aspects) 53

PSYCHOPHARMACOTHERAPY

- Kidyayeva A.V., Nasyrova R.F.** (St. Petersburg) Hematological inflammation coefficients as predictors of QT interval prolongation during clozapine therapy 62
- Karavaeva T.A., Vasilieva A.V., Starunskaya D.A., Radionov D.S., Andrianova A.E.** (St. Petersburg) Evaluation of the effectiveness of combination therapy using SSRIs and bioacoustic correction in patients with panic and generalized anxiety disorders: focus on somatovegetative disorder 70

LECTURES. REVIEWS

- Sobennikov V.S., Lobkov S.A.** (Irkutsk) Depersonalization in the clinical picture of schizophrenia (literature review) 84
- Kupriyanova I.E., Chuikova K.I., Petrova E.I., Shushpanova T.V., Davaa D.M., Tair Guzyal** (Tomsk) Mental disorders in the pathology of liver and biliary tract (literature review) 98
- Melnik A.A., Bazarnyi V.V., Dik K.P., Sidenkova A.P.** (Yekaterinburg) The importance of ontogenetic community and morphological-functional similarity of the hippocampus and buccal epithelium for the development of minimally invasive methods for diagnosing Alzheimer's disease (literature review) 109
- Mikhailov V.A., Lukina L.V., Radnaeva S.M., Fadeev A.I.** (St. Petersburg) Features of cognitive impairment in Parkinson's disease (review) 119

DISCUSSIONS

- Cianconi P.** (Rome, Italy) Extreme behavior: prerequisites for high risk of developing terminus syndrome (analytical literature review) 131

- JUBILEE** 143

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616.895.4:616.8-091.81:632.911.2:612.82:615.214

Для цитирования: Узбеков М.Г., Шихов С.Н., Крюков В.В., Краснов В.Н. Влияние антидепрессивной терапии на уровень мозгового нейротрофического фактора в сыворотке крови больных меланхолической депрессией: пилотное исследование. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2025. № 2 (127). С. 5-14. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-2\(127\)-5-14](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-2(127)-5-14)

Влияние антидепрессивной терапии на уровень мозгового нейротрофического фактора в сыворотке крови больных меланхолической депрессией: пилотное исследование

Узбеков М.Г., Шихов С.Н., Крюков В.В., Краснов В.Н.

Московский НИИ психиатрии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации Россия, 107258, Москва, Потешная ул., 3

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Изучение патогенетических механизмов депрессии, а также прогнозирование и реализация принципов эффективной терапии этого заболевания выдвигаются на первый план. Мозговой нейротрофический фактор (BDNF) рассматривается как один из ключевых компонентов патогенетических механизмов депрессивных расстройств. **Цель:** определение уровня BDNF в сыворотке крови больных меланхолической депрессией на фоне антидепрессивной терапии. **Материалы.** В выборку вошли пациенты с диагнозом: текущий эпизод легкой или умеренной депрессии (F32.3). Данное состояние по критериям МКБ-10 и DSM-5 квалифицировано как меланхолическая депрессия в структуре биполярного аффективного расстройства II типа. В основной группе (n=54) преобладали пациенты женского пола (63% против 37%). Медианный возраст пациентов 26 лет; IQR [22; 37]. Контрольная группа состояла из 11 здоровых добровольцев без диагноза психических расстройств, которые по полу и возрасту соответствовали пациентам основной группы. 21 пациент из 54 обследован на содержание BDNF в сыворотке крови. **Методы:** клинико-психопатологический, клинико-динамический, лабораторный, математической статистики. Клинико-психопатологическое обследование проводили дважды: при поступлении в стационар до начала лечения и на фоне антидепрессивной терапии (венлафаксин 75–150 мг/сут, ламотриджин 125–150 мг/сут) на 28–30-й дни. Выраженность депрессии и тревоги определяли с помощью клинических шкал Гамильтона. Концентрацию BDNF в сыворотке крови определяли методом ELISA с помощью набора реагентов для количественного определения (96 определений) BDNF методом иммуноферментного анализа (Human Brain derived neurotrophic factor, BDNF, ELISA Kit, Cusabio Technology LLC, USA). **Результаты.** Несмотря на выявленное улучшение клинического статуса больных, через 30 дней после начала терапии не было установлено нормализации уровня BDNF в сыворотке крови при сравнении показателей пациентов при поступлении на стационарное лечение (n=21) и после проведенного лечения (n=8): Me 15,2; IQR [8,2; 34,1] нг/мл сыворотки против Me 13,35; IQR [9,73; 43,1] нг/мл сыворотки (p>0,05), а также по сравнению с уровнем BDNF у здоровых контрольной группы: Me 19,84 IQR [13,47; 26,32]; n=11) нг/мл. Вместе с тем обнаружена статистически значимая (p<0,05) более низкая концентрация BDNF в сыворотке крови при сравнении с контрольными величинами (здоровые добровольцы; n=11): Me 19,84; IQR [13,47; 26,32] нг/мл сыворотки. **Обсуждение.** У больных меланхолической депрессией антидепрессивная терапия не оказывала влияния на содержание BDNF в сыворотке крови, так как уровни BDNF в сыворотке крови до начала терапии и после антидепрессивной терапии практически не различались между собой, однако были статистически значимо ниже относительно величин у здоровых добровольцев контрольной группы. **Заключение.** Отсутствие динамики в содержании BDNF в сыворотке крови у больных меланхолической депрессией до и после проведенной антидепрессивной терапии объясняется дисфункцией гематоэнцефалического барьера. Мы высказываем гипотезу, что в этом патологическом процессе задействованы окислительный стресс, нарушение функции транспортного белка P-glycoprotein, нарушение обмена кортизола и влияние сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) на секрецию BDNF из клеток мозга.

Ключевые слова: меланхолическая депрессия, мозговой нейротрофический фактор, иммуноферментный анализ, гематоэнцефалический барьер, P-glycoprotein, окислительный стресс, сосудистый эндотелиальный фактор роста.

ВВЕДЕНИЕ

Депрессия входит в реестр ведущих причин инвалидизации в мире и является третьей по значимости причиной глобального бремени болезней (4,3%). По прогнозам экспертов в сфере психического здоровья, к 2030 г. депрессия станет основной причиной бремени болезней во всем мире. В докладе ВОЗ (2017) она названа крупнейшей причиной глобальной инвалидизации, затрагивающей около 322 млн человек и ответственной за 7,5% лет, прожитых с инвалидностью [1, 2].

Предыдущие исследования продемонстрировали тенденцию к увеличению распространенности депрессии среди населения в целом. Так, в 2015-2019 гг. выявлен рост депрессии без соразмерного увеличения лечения, в 2020 г. депрессия в течение последних 12 месяцев была распространена у 1 из 10 американцев и у 1 из 5 подростков и молодых людей. По данным обзора публикаций до 2018 г., отмечается тенденция к повышению вероятности возникновения депрессии с течением времени, что не может быть объяснено только различиями в дизайне исследований [3, 4]. В то же время увеличение распространенности депрессии может являться отражением повышения квалификации врачей и улучшением распознавания депрессии, изменением восприятия эмоционального состояния в популяции или повышением информированности медицинских работников, диагностирующих гипотимические состояния. Однако неизвестно, в какой степени данная тенденция отражает истинные изменения заболеваемости и распространенности депрессии или, скорее, воспроизводит изменение восприятия и понимания, осведомленности и диагностики этого состояния [5].

Поэтому всестороннее исследование депрессии и её патогенетических механизмов становится одной из главных задач медицинской науки. К настоящему времени прогнозированию и формированию эффективной терапии депрессии отдается основной приоритет. Устранение имеющегося противоречия между отсутствием надежной научной систематики депрессий и возрастающими технологическими возможностями нейробиологических исследований возможно только на основе целостного клинического знания. Обоснована необходимость дальнейших исследований для понимания соответствующих путей лечения терапевтически резистентной депрессии и назначения эффективных стратегий терапии [6, 7].

Указывается, что у 60% пациентов с эндогенной депрессией терапия первого этапа оказывается неэффективной, а 15-33% не достигают полноценной ремиссии и на следующих этапах. В связи с этим аргументируется потребность в совместной международной структуре концепций и ме-

тодов для исследования резистентной депрессии, в разработке молекулярных мишеней для антидепрессантов в ЦНС и компьютерных стратегий для обнаружения новых соединений с антидепрессивной активностью [8, 9].

Клетки головного мозга, нейроны и глиальные клетки обладают способностью секретировать определенные соединения, действие которых предусматривает преодоление патологических воздействий, направленных на ЦНС. Одним из факторов, играющих важную роль в патогенетических механизмах депрессии, является мозговой нейротрофический фактор, обозначаемый в англоязычной литературе как Brain Derived Neurotrophic Factor – BDNF. Сниженные концентрации BDNF в крови и мозге могут быть связаны с хроническим воспалительным состоянием мозга у пациентов с психиатрическими и нейродегенеративными расстройствами, так как нейровоспаление влияет на несколько сигнальных путей, связанных с BDNF [10].

BDNF – это сигнальный белок, который играет важную роль в развитии нервной системы, участвует в процессах нейрогенеза, нейропротекции и гомеостатической регуляции организма. У пациентов с депрессией наблюдалось снижение уровня BDNF в сыворотке и экзосомах и повышение уровня pro-BDNF по сравнению с контрольной группой. BDNF и pro-BDNF в сыворотке и экзосомах во время лечения антидепрессантами изменяются обратно пропорционально. Не обнаружено связи уровней BDNF и pro-BDNF с клиническим улучшением и шкалами депрессии [11].

Зрелая форма BDNF представляет собой полипептид массой 13 кДа, который в эндоплазматическом ретикулуме образуется из белка предшественника pre-pro-BDNF. Pro-BDNF (~32 кДа) трансформируется в зрелый BDNF и пропептид BDNF (~17 кДа), который является N-концевым фрагментом pro-BDNF и отщепляется от сигнального пептида. Сравнение уровней сывороточного BDNF у пациентов с биполярным расстройством I типа выявило более низкие показатели, чем у здоровых лиц контроля, соответствующих по возрасту, полу и индексу массы тела ($5,7 \pm 4,2$ нг/мл против $12,2 \pm 7,5$ нг/мл, $F=46,784$). Установлены значимые положительные корреляции между баллами по шкале мании Янга и уровнями BDNF [12].

BDNF экспрессируется во всех отделах головного мозга, особенно им богаты кора головного мозга и гиппокамп, т.е. области мозга, имеющие первостепенное значение для контроля познания, настроения и эмоций. Снижение уровня BDNF пропорционально тяжести мании и депрессии, а на фоне клинического улучшения происходит его повышение. Оценка аллеля Val66Val гена BDNF и других однонуклеотидных полиморфизмов как

потенциальных факторов риска раннего начала биполярного расстройства может помочь в прогнозировании вероятности индивидуального ответа пациента на лечение [13].

Про-BDNF и зрелый BDNF обладают противоположными эффектами и играют важную роль в ряде физиологических функций. BDNF главным образом связывается с рецепторами тропомиозинкиназы B (TrkB), которые обладают антиапоптотическими свойствами и долгосрочно ингибируют депрессию. Представляют интерес исследования BDNF в областях мозга, связанных с энергетическим балансом, воздействием окружающей среды и поведения на экспрессию BDNF, а также возможность того, что BDNF может влиять на энергетический гомеостаз посредством участия в нейрогенезе и нейронной пластичности [14].

Про-BDNF в основном связывается с рецептором нейротрофина p75 (p75(NTR) и способствует апоптозу нейронов и развитию депрессии. Удаление p75(NTR) у мышей выборочно нарушало зависимость депрессии от рецептора глутамата, но не влияло на другие формы синаптической пластичности. Эти результаты показывают ведущую роль сигнализации про-BDNF-p75(NTR) в потенциальном механизме формирования депрессии и регуляции синаптической пластичности про-BDNF и зрелых BDNF [15].

Мозговой нейротрофический фактор при депрессивных расстройствах исследуется в качестве потенциального периферического маркера для дифференциальной диагностики клинических подтипов депрессии, оценки тяжести симптоматики и эффективности антидепрессивной терапии [10, 11, 16, 17, 18, 19]. Низкие уровни BDNF и клеточной адгезии ассоциированы с самооценкой ангедонии у больных алкоголизмом и коморбидным расстройством настроения, BDNF и ангедония могут отражать трансдиагностические аспекты обеих нозологий; BDNF отрицательно коррелировал с уровнями ангедонии. BDNF, возраст и пол в совокупности объясняли 21% изменчивости уровней ангедонии [16]. При приеме трициклических антидепрессантов у пациентов наблюдалось более выраженное улучшение по шкале депрессии Гамильтона, чем при СИОЗС. У гомозиготных пациентов с BDNF rs712442 реакция на терапию в последние 2 недели лечения была значительно хуже [17]. Периферические уровни BDNF (сыворотка, плазма, тромбоциты), более низкие до лечения антидепрессантами, чем после терапии, могут использоваться как потенциальные биомаркеры терапевтического ответа [18]. Представлена роль патофизиологических механизмов депрессии, опосредованных влиянием BDNF и нейтрофином NGF (фактор роста нервов) и показана связь между BDNF, NGF и депрессией [19].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение уровня BDNF в сыворотке крови больных меланхолической депрессией на фоне антидепрессивной терапии.

МАТЕРИАЛЫ

В исследовательскую выборку вошли пациенты с диагнозом: текущий эпизод легкой или умеренной депрессии (F32.3). В соответствии с критериями МКБ-10 и DSM-5 данное состояние было квалифицировано как проявление симптоматики меланхолической депрессии в клинической структуре биполярного аффективного расстройства (БАР) II типа. В основной группе исследовательской выборки (n=54) пациенты женского пола преобладали по сравнению с пациентами мужского пола (63% против 37%). Медианный возраст пациентов основной группы составлял 26 лет; IQR [22; 37]. Контрольная группа состояла из 11 здоровых добровольцев без диагноза психических расстройств, которые по полу и возрасту соответствовали пациентам основной группы. 21 пациент из 54 был обследован на содержание BDNF в сыворотке крови.

МЕТОДЫ

Клинико-психопатологический, клинико-динамический, лабораторный, математической статистики.

Клинико-психопатологическое обследование проводилось дважды: в первые дни поступления пациента в стационар до начала активного фармакологического лечения и на фоне антидепрессивной терапии (венлафаксин в дозе 75-150 мг/сут в комбинации с тимостабилизатором (ламотриджин 125-150 мг/сут) на 28-30-й дни пребывания в клинике. Выраженность депрессии и тревоги определяли с помощью клинических шкал Гамильтона для оценки депрессии (HDRS-17) [20] и тревоги (HARS) [21].

В исследование не включались пациенты с расстройствами шизофренического спектра, психотическим уровнем депрессии, очевидным риском суицидального поведения, алкогольной или наркотической зависимостью, а также с указанием на эпилепсию в анамнезе и наличием декомпенсированных соматоневрологических заболеваний. Все обследуемые дали информированное согласие на участие в исследовании.

Концентрацию BDNF в сыворотке крови определяли методом ELISA с помощью набора реагентов для количественного определения (96 определений) BDNF методом иммуноферментного анализа (Human Brain Derived Neurotrophic Factor, BDNF, ELISA Kit, Cusabio Technology LLC, USA).

Статистический анализ проводили при помощи непараметрического Т-критерия Вилкосона для оценки различий связанных выборок и U-критерия Манна-Уитни для независимых выборок. Различия рассматривались как статистически значимые при значении $p < 0,05$.

У всех пациентов основной группы выявлены специфические признаки гипотимии (снижение настроения и эмоциональной активности, грусть, подавленность, ощущение безысходности), которые были квалифицированы как меланхолический текущий эпизод легкой или умеренной депрессии (F32.3) в рамках БАП II типа [22] в сочетании с соматическими симптомами.

По клинико-психопатологическим признакам аффективное расстройство соответствовало диагностическим критериям меланхолической депрессии или депрессии с меланхолическими чертами по критериям DSM-5 (depression with melancholic features) [23]; депрессия с меланхолическими чертами считается фактором риска снижения мыслительных функций мозга. Клиническая квалификация текущей депрессии определялась наличием характерных психопатологических признаков, таких как хронобиологический сдвиг, ти-

пичное смещение ритма физиологической активности, снижение витальных потребностей и другими признаками, характеризующими депрессивное расстройство (тоска, подавленность, тревога, раздражительность, недовольство собой и неуверенность, снижение самооценки, невозможность сосредоточиться и принять самостоятельное решение, заторможенность, отсутствие жизненных перспектив).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В таблице 1 приведены средние балльные показатели по шкалам Гамильтона для оценки депрессии (HDRS-17) и тревоги (HARS) до начала и по окончании терапии. Полученные показатели соответствовали значениям умеренно выраженной депрессии и тревоги. На фоне проводимой терапии венлафоксином и ламотриджином к 30-му дню у пациентов отмечалось статистически значимое улучшение состояния.

Т а б л и ц а 1. Показатели тревоги и депрессии по шкалам Гамильтона у пациентов с легкой или умеренной депрессией до и после курса антидепрессивной терапии

HDRS-17 (до лечения) Me; IQR	HDRS-17 (после лечения) Me; IQR	Уровень значимости	HARS (до лечения) Me; IQR	HARS (после лечения) Me; IQR	Уровень значимости
20 IQR [19,5; 22]	9 IQR [7,5; 13]	p>0,001	22 IQR [16,5; 24]	11 IQR [8; 14]	p>0,001

П р и м е ч а н и е. Статистическая значимость различий: * – p<0,001 (Т-критерий Вилкосона).

При поступлении в стационар до начала лечения уровень BDNF в сыворотке крови пациентов в среднем составлял 15,2 (IQR [8,2; 34,1]; n=21) нг/мл, что было статистически значимо ниже (p<0,05) на 23,6% по сравнению с показателями в контрольной группе – Me 19,84 (IQR [13,47; 26,32]; n=11) нг/мл.

Однако, несмотря на выявленное улучшение клинического статуса больных, через 30 дней от начала терапии не было установлено нормализации уровня BDNF в сыворотке крови: Me 13,35; IQR [9,73; 43,1]; n=8) нг/мл по сравнению с уровнем BDNF у здоровых лиц контрольной группы: Me 19,84 IQR [13,47; 26,32]; n=11) нг/мл. Содержание BDNF в сыворотке после проведенного лечения практически оставалось на прежнем уровне, выявленном у пациентов с меланхолической депрессией до начала терапии: Me 13,35 (IQR [9,73; 43,1]; n=8) нг/мл против Me 15,2 (IQR [8,2; 34,1]; n=21) нг/мл.

Таким образом, проведенное исследование показало, что при меланхолической депрессии антидепрессивная терапия не оказывала влияния на содержание BDNF в сыворотке крови. Уровни BDNF в сыворотке крови как на момент начала терапии, так и после проведенного лечения практически не различались между собой, но были статистически значимо ниже по сравнению с величинами в контрольной группе.

У больных тяжелой меланхолической депрессией не выявлено существенных различий между уровнями сывороточного BDNF, фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) до начала терапии по сравнению с контрольной группой. Обнаружена отрицательная корреляция между уровнями BDNF и числом депрессивных эпизодов. Уровни VEGF снижались с увеличением тяжести депрессии. Однако авторы не провели исследования содержания BDNF в динамике антидепрессивной терапии [24].

Возникает вопрос, какие патофизиологические и нейрохимические механизмы могут быть задействованы в патологическом воздействии на метаболизм BDNF? Рассмотрим некоторые механизмы.

Сниженный уровень BDNF в сыворотке крови у больных меланхолической депрессией потенциально связан с нарушением функционирования гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и уменьшением его проницаемости для нейротропного фактора.

ГЭБ служит динамическим и избирательным интерфейсом, отделяющим ЦНС от периферии. Гомеостаз в ЦНС поддерживается за счет координации физических, метаболических и транспортных механизмов, которые тщательно контролируют транспорт питательных веществ в головной мозг и отток продуктов жизнедеятельности из мозга [25].

Транспортировка веществ через ГЭБ возможна благодаря наличию нескольких транспортеров, которые регулируют приток и отток как экзогенных, так и эндогенных соединений через этот барьер. Одним из ключевых транспортных белков, экспрессируемых на люминальной мембране эндотелиальных клеток капилляров, составляющих ГЭБ, является Р-гликопротеин (P-glycoprotein, P-gp) [26]. Этот транспортер является членом АТФ-связывающей кассеты ABC-семейства транспортеров, играющих важную роль в поддержании гомеостаза мозга и защиты мозга за счет выброса вредных веществ. Изменения функции P-gp рассматриваются в роли возможного этиологического фактора ряда неврологических и психических расстройств (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, шизофрения, депрессия), а также связаны с лекарственной резистентностью, например, при резистентной депрессии [26].

В литературе имеются данные, указывающие на повреждение ГЭБ при депрессиях [16, 26]. Этому способствуют нейровоспаление [25] и окислительный стресс [27]. Ингибирование P-gp в ГЭБ влечет за собой аккумуляцию нейротоксинов в тканях головного мозга и запускает развитие нейродегенеративных процессов. Патологический процесс приводит к дисфункции митохондрий и повреждению их мембранных структур, гиперсекреции свободных радикалов, активации свободнорадикальных реакций и окислительному стрессу [28]. Дисфункция митохондрий всегда связана со снижением интенсивности биосинтеза АТФ. Как мы указали выше, P-gp является членом семейства транспортеров, зависимых от нормального обмена АТФ. Таким образом, нарушение обмена АТФ способствует деформации функционирования транспортного белка P-gp.

Окислительный стресс, сопровождающий депрессивное состояние [27], индуцирует динамин-зависимую интернализацию P-gp, что обуславливает быстрое снижение транспортной активности P-gp. Этот ответ опосредуется киназой Abl и киназой Src, которые фосфорилируют остаток аминокислоты тирозина (Tyr14) в P-gp-связывающей молекуле caveолина-1 (Cav1), индуцируя одновременную интернализацию обеих молекул – P-gp и caveолина [29]. Возникающее снижение функции P-gp вызвано увеличением концентрации кортизола в мозге, что может приводить к когнитивным расстройствам, депрессии, метаболическому синдрому, атеросклерозу и др. Кроме того, повышенная внутримозговая концентрация кортизола при окислительном стрессе может быть спровоцирована быстрым снижением транспортной активности P-gp в отношении выделения метаболитов в кровь. В результате этого процесса происходит снижение оттока кортизола из ткани мозга в кровь [29].

Исходя из вышесказанного, мы можем предположить механизм снижения уровня BDNF в сыворотке крови при меланхолической депрессии: окислительный стресс, который сопровождает депрессию, способствует повышению мозговой концентрации кортизола [28, 29, 30, 31]. Ранее нами было показано, что под влиянием высоких концентраций кортизола нарушаются пути биосинтеза серотонина и норадреналина и возникает их дефицит; тесная моноамино-гормональная связь подтверждает вовлеченность этих гормонов в интегральные патогенетические механизмы депрессии [30]. По данным зарубежных авторов [29], повышенный уровень кортизола индуцирует снижение транспортной функции молекулы P-gp, связанной с регуляцией функции оттока веществ из мозга; на этом основании сделан вывод, что нарушение функции P-gp сопровождается снижением выброса BDNF из ткани мозга в кровь, что способствует уменьшению его концентрации в сыворотке крови.

По нашему мнению, важную роль в нарушении функционирования ГЭБ и в связанном с этим снижении уровня BDNF в крови играют процессы, приводящие к нарушению структурно-функционального состояния – конформации белков мембранных компонентов этого барьера. Так, ранее нами было установлено, что при меланхолической депрессии нарушается конформационное состояние основного белка крови – альбумина [32]. Также было показано, что нарушение конформации альбумина при первом эпизоде шизофрении сопровождается статистически значимым снижением антиоксидантных свойств этого белка [33]. Экстраполируя эти данные на белки организма в целом, следует признать нарушение конформации белковых компонентов ГЭБ при меланхолической депрессии.

По нашему мнению, существует ещё один из возможных механизмов снижения уровня BDNF в крови у больных меланхолической депрессией. Влияние BDNF на высвобождение VEGF и роль VEGF в нейротрофическом воздействии BDNF были определены на материале изучения первичных корковых нейронов крысы. Так, было установлено, что для секреции BDNF из мест синтеза и хранения необходимо стимулирующее воздействие сосудистого эндотелиального фактора роста [34].

Фактор роста эндотелия сосудов – гепарин-связывающий гомодимерный гликопротеин с молекулярным весом 45 кДа, принадлежащий к семейству вазоактивных факторов роста. VEGF впервые был охарактеризован как фактор, обеспечивающий проницаемость сосудов, а также как мощный стимулятор пролиферации эндотелиальных клеток и образования кровеносных сосудов.

VEGF экспрессируется в ЦНС и является молекулярным регулятором ангиогенеза и нейрогенеза. Нарушенный нейрогенез гиппокампа может быть фактором развития депрессии. Обсуждается участие сигнализации VEGF, обладающего сильным нейрогенным эффектом, в этиологии и лечении депрессии [35]. Показано, что VEGF необходим для нейротрофического действия BDNF [34].

Более того, VEGF приписывают важную роль в патофизиологических механизмах депрессий. Уровни нейротрофических факторов (GDNF, VEGF) и их экспрессия мРНК, по-видимому, по-разному изменяются у пациентов с депрессией по сравнению со здоровыми, что указывает на их важную роль в патофизиологии депрессии и антидепрессивном действии терапевтических вмешательств [36]. Нарушение функционирования VEGF при депрессиях может сказываться на его стимулирующем действии на высвобождение BDNF из клеток мозга и, как следствие, уменьшение его высвобождения из тканей мозга в кровь.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нарушение этих сложных, взаимосвязанных процессов приводит к дисфункции гематоэнцефалического барьера, что влечет за собой снижение секреции мозгового нейротрофического фактора, уменьшение его трансфузии через ГЭБ и, как следствие, снижение уровня BDNF в сыворотке крови.

Одним из недостатков работы является сравнительно малая выборка пациентов с меланхолической депрессией. Исследования в этом направлении планируется продолжить.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена в ФГБУ МНИИ психиатрии – филиале «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России в рамках научной темы госзадания «Разработка клинических инструментов и алгоритмов для поддержки принятия решений при диагностике, терапии и реабилитации пациентов с непсихотическими депрессивными расстройствами» (регистрационный № 124020800064-9).

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Представленные в статье материалы соответствуют нормам современных этических стандартов, разработанных в соответствии с Хельсинской декларацией ВМА о медицинских исследованиях с участием людей. Исследование одобрено этическим комитетом Московского НИИ психиатрии (протоколы № 16 от 13.03.2017 г. и № 41/2 от 24.04.2023 г.). Все вошедшие в выборку пациенты и здоровые добровольцы дали информированное согласие на участие в исследовании.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. World Health Assembly. Global burden of mental disorders and the need for a comprehensive, coordinated response from health and social sectors at the country level, report by the secretariat. World Health Organization. Switzerland, Geneva, 2012. <https://iris.who.int/handle/10665/78898>.
2. Institute of Health Metrics and Evaluation. Global Health Data Exchange (GHDx) [Electronic resource]. 2015. URL: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results>. 2015.
3. Goodwin RD, Dierker LC, Wu M, Galea S, Hoven CW, Weinberger AH. Trends in U.S. Depression prevalence from 2015 to 2020: The widening treatment gap. *Am J Prev Med.* 2022 Nov;63(5):726-733. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2022.05.014>. Epub 2022 Sep 19. PMID: 36272761; PMCID: PMC9483000.
4. Moreno-Agostino D, Wu YT, Daskalopoulou C, Hasan MT, Huisman M, Prina M. Global trends in the prevalence and incidence of depression: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2021 Feb 15;281:235-243. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.12.035>. Epub 2020 Dec 9. PMID: 33338841.
5. Herrman H, Kieling C, McGorry P, Horton R, Sargent J, Patel V. Reducing the global burden of depression: a Lancet-World Psychiatric Association Commission. *Lancet.* 2019 Jun 15;393(10189):e42-e43. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32408-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32408-5). Epub 2018 Oct 25. PMID: 30482607.
6. Краснов В.Н. Проблемы современной диагностики депрессий. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2012. Т. 112, № 11-2. С. 3-10. Krasnov VN. Problems of current diagnosis of depression. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. Special issues. 2012;112 (11-2):3-10 (in Russian).
7. Voineskos D, Daskalakis ZJ, Blumberger DM. Management of treatment-resistant depression: Challenges and strategies. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2020 Jan 21;16:221-234. <https://doi.org/10.2147/NDT.S198774>. PMID: 32021216; PMCID: PMC6982454.
8. Berlin MT, Turecki G. What is the meaning of treatment resistant/refractory major depression (TRD)? A systematic review of current randomized trials. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2007 Nov;17(11):696-707. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2007.03.009>. Epub 2007 May 23. PMID: 17521891.
9. Jarończyk M, Walory J. Novel molecular targets of antidepressants. *Molecules.* 2022 Jan 14;27(2):533. <https://doi.org/10.3390/molecules27020533>. PMID: 35056845; PMCID: PMC8778443.
10. Lima Giacobbo B, Doorduyn J, Klein HC, Dierckx RAJO, Bromberg E, de Vries EFJ. Brain-derived neurotrophic factor in brain disorders: Focus on neuroinflammation. *Mol Neurobiol.* 2019 May;56(5):3295-3312. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1283-6>. Epub 2018 Aug 17. PMID: 30117106; PMCID: PMC6476855.

11. Gelle T, Samey RA, Plansont B, Bessette B, Jauberteau-Marchan MO, Lalloué F, Girard M. BDNF and pro-BDNF in serum and exosomes in major depression: Evolution after antidepressant treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021 Jul 13;109:110229. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110229>. Epub 2020 Dec 31. PMID: 33358963.
12. Chiou YJ, Huang TL. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and bipolar disorder. *Psychiatry Res*. 2019 Apr;274:395-399. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.02.051>. Epub 2019 Feb 20. PMID: 30852433.
13. Post RM. Role of BDNF in bipolar and unipolar disorder: clinical and theoretical implications. *J Psychiatr Res*. 2007 Dec;41(12):979-90. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2006.09.009>. Epub 2007 Jan 18. PMID: 17239400.
14. Noble EE, Billington CJ, Kotz CM, Wang C. The lighter side of BDNF. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2011 May;300(5):R1053-69. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00776.2010>. Epub 2011 Feb 23. PMID: 21346243; PMCID: PMC3293512.
15. Woo NH, Teng HK, Siao CJ, Chiaruttini C, Pang PT, Milner TA, Hempstead BL, Lu B. Activation of p75NTR by proBDNF facilitates hippocampal long-term depression. *Nat Neurosci*. 2005 Aug;8(8):1069-77. <https://doi.org/10.1038/nn1510>. Epub 2005 Jul 17. PMID: 16025106.
16. Levchuk LA, Meeder EMG, Roschina OV, Loonen AJM, Boiko AS, Michalitskaya EV, Epimakhova EV, Losenkov IS, Simutkin GG, Bokhan NA, Schellekens AFA, Ivanova SA. Exploring brain derived neurotrophic factor and cell adhesion molecules as biomarkers for the transdiagnostic symptom anhedonia in alcohol use disorder and comorbid depression. *Front Psychiatry*. 2020 Apr 20;11:296. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00296>. PMID: 32372985; PMCID: PMC7184244.
17. Ochi T, Vyalova NM, Losenkov IS, Levchuk LA, Osmanova DZ, Mikhaititskaya EV, Loonen AJM, Bosker FJ, Simutkin GG, Bokhan NA, Wilffert B, Ivanova SA. Investigating the potential role of BDNF and PRL genotypes on antidepressant response in depression patients: A prospective inception cohort study in treatment-free patients. *J Affect Disord*. 2019 Dec 1;259:432-439. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.08.058>. Epub 2019 Aug 21. PMID: 31611000.
18. Nikolac Perkovic M, Gredicak M, Sagud M, Nedic Erjavec G, Uzun S, Pivac N. The association of brain-derived neurotrophic factor with the diagnosis and treatment response in depression. *Expert Rev Mol Diagn*. 2023 Apr;23(4):283-296. <https://doi.org/10.1080/14737159.2023.2200937>. Epub 2023 Apr 14. PMID: 37038358.
19. Mondal AC, Fatima M. Direct and indirect evidences of BDNF and NGF as key modulators in depression: role of antidepressants treatment. *Int J Neurosci*. 2019 Mar; 129(3):283-296. <https://doi.org/10.1080/00207454.2018.1527328>. Epub 2018 Nov 27. PMID: 30235967.
20. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23(1):56-62. <https://doi.org/10.1136/jnnp.23.1.56>. PMID: 14399272; PMCID: PMC495331.
21. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol*. 1959;32(1):50-5. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8341.1959.tb00467.x>. PMID: 13638508.
22. International statistical classification of diseases and related health problems. 10th revision. Fifth edition. Geneva, Switzerland, 2016. 3 v.
23. Criteria for Melancholic Features Specifiers. In: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth ed. Section II Diagnostic Criteria and Codes. American Psychiatric Association, Washington, USA, 2013.
24. Kotan Z, Sarandöl E, Kirhan E, Ozkaya G, Kırılı S. Serum brain-derived neurotrophic factor, vascular endothelial growth factor and leptin levels in patients with a diagnosis of severe major depressive disorder with melancholic features. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2012 Apr;2(2):65-74. <https://doi.org/10.1177/2045125312436572>. PMID: 23983958; PMCID: PMC3736932.
25. Morris G, Fernandes BS, Puri BK, Walker AJ, Carvalho AF, Berk M. Leaky brain in neurological and psychiatric disorders: Drivers and consequences. *Aust N Z J Psychiatry*. 2018 Oct;52(10):924-948. <https://doi.org/10.1177/0004867418796955>. PMID: 30231628.
26. Mossel P, Arif WM, De Souza GS, Varela LG, van der Weijden CWJ, Boersma HH, Willemsen ATM, Boellaard R, Elsinga PH, Borra RJH, Dierckx RAJO, Lammertsma AA, Bartels AL, Luurtsema G. Quantification of P-glycoprotein function at the human blood-brain barrier using [18F]MC225 and PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023 Nov;50(13):3917-3927. <https://doi.org/10.1007/s00259-023-06363-5>. PMID: 37552369; PMCID: PMC10611838.
27. Узбеков М.Г. Окислительный стресс и депрессия: вопросы патогенеза. Социальная и клиническая психиатрия. 2022. Т. 32, № 3. С. 73-82. Uzbekov MG. Oxidative stress: the problems of the pathogenesis. *Social and Clinical Psychiatry*. 2022;32(3):73-82 (in Russian).
28. Uzbekov MG. Monoamine oxidase as a potential biomarker of the efficacy of treatment of mental disorders. *Biochemistry (Mosc)*. 2021 Jun;86(6):773-783. <https://doi.org/10.1134/S0006297921060146>. PMID: 34225599.
29. Hoshi Y, Uchida Y, Tachikawa M, Ohtsuki S, Couraud PO, Suzuki T, Terasaki T. Oxidative stress-induced activation of Abl and Src kinases rapidly induces P-glycoprotein internalization via phosphorylation of caveolin-1 on tyrosine-14, decreasing cortisol efflux at the blood-brain barrier. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2020 Feb;40(2):420-436. <https://doi.org/10.1177/0271678X18822801>. PMID: 30621530; PMCID: PMC7370610.

30. Узбеков М.Г., Максимова Н.М. Моноаминогормональные связи в патогенезе тревожной депрессии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2015. Т. 115, № 1-2. С. 52-55. Uzbekov MG, Maximova NM. Monoamine-hormonal interactions in the pathogenesis of anxious depression. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. Special issues. 2015;115(1 Pt 2):52-55. <https://doi.org/10.17116/jnevro20151151252-55>. PMID: 25909807 (in Russian).
31. Горобец Л.Н., Буланов В.С., Литвинов А.В. Динамика уровней кортизола и дегидроэпиандростерона-сульфата у больных расстройствами аффективного спектра в процессе терапии венлафаксином. Современные достижения психонейроэндокринологии: от теории к практике / под ред. Л.Н. Горобец, И.В. Доровских. 2-е изд. Подольск, 2022. С. 226-234. Gorobets LN, Bulanov VS, Litvinov AV. Dynamics of the levels of cortisol and dehydroepiandrosterone-sulfate in patients with affective disorders in dynamics of venlafaxine therapy. Modern achievements in psychoneuroendocrinology: from theory to practice / Gorobets LN, Dorovskikh IV. (eds.). 2-nd ed. Podolsk, 2022:226-234 (in Russian).
32. Uzbekov MG, Smolina NV, Syrejshchikova TI, Brilliantova VV, Dobretsov GE, Shikhov SN. Investigation of serum albumin conformational changes in melancholic depression under pharmacotherapy using subnanosecond fluorescent spectroscopy. *Neurochem J.* 2022;16:480-484. <https://doi.org/10.1134/S1819712422040213>.
33. Brilliantova VV, Smolina NV, Syrejshchikova TI, Uzbekov MG, Dobretsov GE. The state of albumin thiol groups in patients with the first episode of schizophrenia. *Neurochem J.* 2018;12:107-110. <https://doi.org/10.1134/S1819712418010038>.
34. Deyama S, Bang E, Kato T, Li XY, Duman RS. Neurotrophic and antidepressant actions of brain-derived neurotrophic factor require vascular endothelial growth factor. *Biol Psychiatry.* 2019 Jul 15;86(2):143-152. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.12.014>. Epub 2018 Dec 27. PMID: 30712809; PMCID: PMC6597338.
35. Fournier NM, Duman RS. Role of vascular endothelial growth factor in adult hippocampal neurogenesis: implications for the pathophysiology and treatment of depression. *Behav Brain Res.* 2012 Feb 14;227(2):440-9. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.04.022>. Epub 2011 Apr 22. PMID: 21536078; PMCID: PMC3176958.
36. Sharma AN, da Costa e Silva BF, Soares JC, Carvalho AF, Quevedo J. Role of trophic factors GDNF, IGF-1 and VEGF in major depressive disorder: A comprehensive review of human studies. *J Affect Disord.* 2016 Jun;197:9-20. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.02.067>. Epub 2016 Mar 2. PMID: 26956384; PMCID: PMC4837031.

Поступила в редакцию 24.01.2025
Утверждена к печати 19.05.2025

Узбеков Марат Галиевич, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отделения расстройств аффективного спектра Московского НИИ психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России. SPIN-код РИНЦ 4527-6800. Author ID Scopus 7003902460. ResearcherID A-9555-2013. ORCID iD 0000-0003-3401-3339.

Шихов Сергей Николаевич, к.б.н., старший научный сотрудник отделения расстройств аффективного спектра Московского НИИ психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России. Author ID Scopus 482117. ORCID iD 0000-0003-1246-2029. shelst@mail.ru

Крюков Вадим Викторович, к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения расстройств аффективного спектра Московского НИИ психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России. SPIN-код РИНЦ 8688-4159. Author ID Scopus 641973. ResearcherID HMP-7285-2023. ORCID iD 0000-0002-9099-0989. vkrjukov@yandex.ru

Краснов Валерий Николаевич, д.м.н., профессор, руководитель отдела аффективной патологии Московского НИИ психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России. SPIN-код РИНЦ 9644-6970. Author ID Scopus 73503. valery-krasnov@mail.ru

✉ Узбеков Марат Галиевич, uzbekovmg@gmail.com

UDC 616.895.4:616.8-091.81:632.911.2:612.82:615.214

For citation: Uzbekov M.G., Shikhov S.N., Kryukov V.V., Krasnov V.N. The influence of antidepressant therapy on the level of brain-derived neurotrophic factor in the blood serum of patients with melancholic depression: a pilot study. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2025; 2 (127): 5-14. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-2\(127\)-5-14](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-2(127)-5-14)

The influence of antidepressant therapy on the level of brain-derived neurotrophic factor in the blood serum of patients with melancholic depression: a pilot study

Uzbekov M.G., Shikhov S.N., Kryukov V.V., Krasnov V.N.

*Moscow Research Institute of Psychiatry – Branch of FSBI “V.P. Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology” of the Ministry of Health of the Russian Federation
Potesnaya Street 3, 107258, Moscow, Russian Federation*

ABSTRACT

Background. The study of pathogenetic mechanisms of depression, as well as the prediction and implementation of principles of effective therapy for this disease are of primary importance. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is considered to be one of the key components of pathogenetic mechanisms of depressive disorders. **Objective:** to determine the BDNF level in the blood serum of patients with melancholic depression under antidepressant therapy. **Materials.** The sample included patients diagnosed with the current episode of mild or moderate depression (F31.3). According to ICD-10 and DSM-5 criteria, this condition is classified as melancholic depression in the structure of bipolar II disorder. The main group (n=54) was predominated by female patients (63% vs 37%). The mean age of patients was 26 years; IQR [22; 37]. The control group consisted of 11 healthy volunteers without a diagnosis of mental disorder, who matched the patients in the main group by gender and age. 21 patients of 54 were examined for BDNF concentration in the blood serum. **Methods:** clinical-psychopathological, clinical-dynamic, laboratory, mathematical statistics. Clinical-psychopathological examination was performed twice: at baseline and during antidepressant therapy (venlafaxine 75-150 mg/day, lamotrigine 125-150 mg/day) by days 28-30. The severity of depression and anxiety was determined using the Hamilton clinical scales. The concentration of BDNF in the serum was determined by ELISA using a reagent kit for quantitative determination (96 determinations) of BDNF by enzyme immunoassay (human brain-derived neurotrophic factor, BDNF, ELISA Kit, Cusabio Technology LLC, US). **Results.** Despite the revealed improvement in the clinical status of the patients, the normalization of the BDNF level in the blood serum was not established 30 days after the start of therapy when comparing the patients' parameters at baseline (n=21) and after the treatment (n=8): Me 15.2; IQR [8.2; 34.1] ng/ml serum vs Me 13.35; IQR [9.73; 43.1] ng/ml of serum ($p > 0.05$), as well as compared with the BDNF level in healthy controls: Me 19.84 (IQR [13.47; 26.32]; n=11) ng/ml. At the same time, a statistically significant ($p < 0.05$) lower concentration of BDNF in the blood serum was found when compared with the control indices (healthy volunteers; n=11): Me 19.84; IQR [13.47; 26.32] ng/ml of serum. **Discussion.** In patients with melancholic depression, antidepressant therapy had no effect on the BDNF concentration in the blood serum, since the BDNF levels in the blood serum at baseline and after antidepressant therapy were approximately the same, but were statistically significantly lower relative to the indices in healthy volunteers of the control group. **Conclusion.** The lack of dynamics in the BDNF concentration in the blood serum of patients with melancholic depression at baseline and after antidepressant therapy is explained by dysfunction of the blood-brain barrier. We hypothesize that oxidative stress, dysfunction of the transport protein P-glycoprotein, impaired cortisol metabolism and effect of vascular endothelial growth factor (VEGF) on the secretion of BDNF from brain cells are involved in this pathological process.

Keywords: melancholic depression, brain-derived neurotrophic factor, enzyme immunoassay, blood-brain barrier, P-glycoprotein, oxidative stress, vascular endothelial growth factor.

Received January 24, 2025

Accepted May 19, 2025

Uzbekov Marat G., D. Sc. (Medicine), Professor, chief researcher, Department of Affective Spectrum Disorders, Moscow Research Institute of Psychiatry – Branch of FSBI “V.P. Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. SPIN-code RSCI 4527-6800. Author ID Scopus 7003902460. ResearcherID A-9555-2013. ORCID iD 0000-0003-3401-3339.

Shikhov Sergey N., Cand. Sc. (Biology), senior research fellow, Department of Affective Spectrum Disorders, Moscow Research Institute of Psychiatry – Branch of FSBI “V.P. Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. Author ID Scopus 482117. ORCID iD 0000-0003-1246-2029. shelst@mail.ru

Kryukov Vadim V., Cand. Sc. (Medicine), senior researcher, Department of Affective Spectrum Disorders, Moscow Research Institute of Psychiatry – Branch of FSBI “V.P. Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. SPIN-code RSCI 8688-4159. Author ID Scopus 641973. ResearcherID HMP-7285-2023. ORCID iD 0000-0002-9099-0989. vkrjukov@yandex.ru

Krasnov Valery N., D. Sc. (Medicine), Professor, Head of the Department of Affective Pathology, Moscow Research Institute of Psychiatry – Branch of FSBI “V.P. Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. SPIN-code RSCI 9644-6970. Author ID Scopus 73503. valery-krasnov@mail.ru

✉ Uzbekov Marat G., uzbekovmg@gmail.com

КЛИНИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ

УДК 616.895.8:575.21:616-056.3:577.171.55:616.89-008.46:612.821.8:616.8-009.1

Для цитирования: Корнетова Е.Г., Галкин С.А., Корнетов А.Н., Иванова С.А., Бохан Н.А. Фенотипы шизофрении. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2025. № 2 (127). С. 15-32. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-2\(127\)-15-32](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-2(127)-15-32)

Фенотипы шизофрении

**Корнетова Е.Г.¹, Галкин С.А.¹, Корнетов А.Н.¹,
Иванова С.А.¹, Бохан Н.А.^{1,2}**

¹ НИИ психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук
Россия, 634014, Томск, ул. Алеутская, 4

² ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
Россия, 634050, Томск, Московский тракт, 2

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Фенотипическая информация в медицине в целом и в психиатрии в частности имеет гетерогенный характер, а сами фенотипы бывают как клиническими, так и неклиническими, поэтому включение фенотипирования в диагностические алгоритмы позволяет получать более целостные данные о пациенте и протекании у него патологического процесса. **Цель:** систематизировать методологии оценки фенотипов шизофрении. **Материалы:** данные собственных многолетних исследований стратификации фенотипов шизофрении с помощью антропометрических, нейрокогнитивных, инструментальных, лабораторных и клинических обследований. **Методы:** клинико-психопатологический, клинико-динамический, клинико-катамнестический, психометрический, антропометрический, антропоморфоскопический, нейровизуализационный, нейрофизиологический, лабораторный. **Обсуждение.** В клиническом контексте фенотип в первую очередь относится к нормальным морфологическим, физиологическим или поведенческим характеристикам пациента, а также к отклонениям от этих характеристик, возникающим в ходе заболевания. Таким образом, в медицине изучение фенотипа включает в себя полное и детальное понимание спектра фенотипических отклонений, связанных с каждой нозологической единицей. Обладая этими знаниями, врачи могут решить, связан ли какой-либо признак или симптом, наблюдающийся у пациента, с каким-либо основным заболеванием или является изолированным признаком, что может помочь в назначении правильного (адекватного) лечения. Фенотип шизофрении традиционно определяется хроническим течением психоза и функциональным ухудшением. Однако граница фенотипа, вероятно, будет более обширной, чем граница, определяемая хроническим присутствием психотической симптоматики. Слабо выраженные клинические признаки и симптомы, когнитивные нарушения, а также нейрофизиологические дисфункции, такие как нарушение сенсорной чувствительности и плавности движения глаз, – всё это определяет аспекты фенотипа шизофрении. **Заключение.** Диагностические и концептуальные подходы важны не только при лечении больных шизофренией, но и при разработке исследований, направленных на выявление факторов риска и этиологических механизмов, а также при попытках решения таких сложных вопросов, как коморбидность и связи между заболеваниями со сходными клиническими проявлениями. Алгоритмы фенотипирования позволяют решить данную проблему.

Ключевые слова: шизофрения, фенотип, морфофенотип, конституция, метаболические нарушения, нейрокогнитивный дефицит, электроэнцефалография, сенсорные нарушения, двигательные нарушения.

ВВЕДЕНИЕ

Фенотипическая информация в медицине в целом и в психиатрии в частности имеет гетерогенный характер, а сами фенотипы бывают как клиническими, так и неклиническими, поэтому включение фенотипирования в диагностические алгоритмы позволяет получать более целостные данные о пациенте и протекании у него патологического процесса.

Первоначально термин «фенотип» (от греч. φαίνω [фэно] – сиять, показывать, проявляться и τύπος [тыпос] – отметка, тип) использовался в основном в генетических исследованиях и применялся по отношению к видимым макроскопическим признакам, таким как размер, форма, цвет, скорость роста и т.д. [1]. В биологии наиболее широко принятое определение фенотипа – «наблюдаемые черты организма» [2].

Тем не менее способ определения фенотипа не накладывает никаких ограничений на его использование, поскольку фенотипы (признаки) можно измерить на каждом уровне биологической организации – молекулярном, клеточном или целого организма. Понятие фенотипа также может быть расширено путем учета величин, которые выводятся из математических функций. Самый простой и прямой подход к характеристике фенотипа индивидуума – это использование отдельных значений, например, веса, роста, концентрации гормонов, биопотенциалов головного мозга и т.д., измеренных в определенное время, определенном возрасте и определенной среде. Однако большинство признаков организма изменяются сложным образом с течением времени, и дискретных измерений далеко недостаточно для охвата фенотипических признаков, которые бы имели значение с клинической точки зрения.

Как правило, на высоких уровнях организации фенотипы трудно определить и количественно оценить. Например, признаки, относящиеся к поведению человека и психическим расстройствам, представляют собой определенные проблемы, которые не решаются путем обращения только к «эндофенотипам» (внутренним фенотипам) или маркерам. Таким образом, нет предела численности измеримых или вычисляемых фенотипов на всех уровнях биологической организации и во всем диапазоне пространственных и временных масштабов.

В клиническом контексте фенотип в первую очередь относится к нормальным морфологическим, физиологическим или поведенческим характеристикам пациента, а также к отклонениям от этих характеристик, возникающим в ходе заболевания [3]. Таким образом, в медицине изучение фенотипа включает в себя всестороннее и детальное понимание спектра фенотипических отклонений, связанных с каждой нозологической единицей. Обладая приобретенными обновленными знаниями, врачи смогут решить, связан ли какой-либо признак или симптом, наблюдающийся у пациента, с каким-либо основным заболеванием или является изолированным признаком, что может помочь в назначении правильного (адекватного) лечения.

Некоторые психические расстройства возникают вследствие сложного сочетания генетических вариаций, часть которых может проявляться впервые у конкретного больного и быть уникальной [4]. При этом также высока роль факторов внешней среды. Еще в начале XX века зародилась теория о взаимодействии генов со средой в патогенезе психических расстройств, которая легла в основу полигенной теории развития шизофрении [5].

Шизофрения, по мнению многих исследователей, представляет собой сложный комплекс различных нарушений [6, 7], что может затруднять поиск потенциальных генетических факторов. Фенотип шизофрении традиционно определяется хроническим течением психоза и функциональным ухудшением. Однако граница фенотипа, вероятно, будет более обширной, чем граница, определяемая хроническим присутствием психотической симптоматики [8]. Это подчеркивается находками тонких шизофреноподобных нарушений у лиц без шизофрении и ближайших родственников больных шизофренией. Слабые клинические признаки и симптомы, когнитивные нарушения, особенно внимания и памяти, а также нейрофизиологические дисфункции, такие как нарушение сенсорной чувствительности и плавности движения глаз, – всё это определяет аспекты фенотипа шизофрении. Некоторые из предложенных фенотипических проявлений шизофрении встречаются также и при биполярном расстройстве, что может говорить об общем континууме, объединяющем эти расстройства [9].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Систематизировать методологии оценки фенотипов шизофрении.

МАТЕРИАЛЫ

В настоящей работе представлены и обобщены данные собственных многолетних исследований стратификации фенотипов шизофрении с помощью антропометрических, нейрокогнитивных, инструментальных, лабораторных и клинических обследований.

МЕТОДЫ

Клинико-психопатологический, клинико-динамический, клинико-катамнестический, психометрический, антропометрический, антропоморфоскопический, нейровизуализационный, нейрофизиологический, лабораторный.

ОБСУЖДЕНИЕ

Морфофенотип конституции пациентов с шизофренией

На протяжении более чем 100 лет сохраняется устойчивый интерес к исследованию взаимосвязей между соматическими параметрами и психологическими характеристиками личности. Эти исследования, изначально начавшиеся в рамках медицины, впоследствии нашли свое место в классической антропологии. На сегодняшний день разработана достаточно обширная теоретическая база, посвященная проблеме психосоматических связей [10].

Морфофенотип (конституционально-морфологический тип, соматический тип, соматотип, тип телосложения) является структурным, наиболее генетически детерминированным выражением конституции, образует её облигатный признак, основу.

Если первый фенотипический уровень выражения конституции представлен хромосомами, то высший уровень фенотипической организации человека выражается его типом телосложения. Он является внешней, наиболее доступной исследованию и измерению, относительно устойчивой в онтогенезе и наследственно обусловленной подсистемой общей конституции и в целом отражает основные особенности динамики онтогенеза, метаболизма, общей реактивности организма и биопсихотипологии личности (темпераментные, энергодинамические, реактивные, витальные свойства). Из этого положения следует, что определение морфофенотипа – это основа для последующего анализа, поскольку он является обнаруженной на определенном отрезке онтогенеза застывшей формой определенной функции [11].

Многие исследователи поддерживают позицию о том, что конституция может предрасполагать к определённым заболеваниям. Так, например, в зарубежных руководствах по психиатрии по-прежнему периодически приводится точка зрения Э. Кречмера, согласно которой шизофрения имеет тенденцию проявляться у людей с астеническим типом телосложения [12]. Если эту позицию довести до логического завершения, то в соответствии с представлениями о полигенном наследовании шизофрении с определенного

порогового значения ряд шизоидных личностей заболевают шизофренией, а циклоидных – маниакально-депрессивным заболеванием. Таким образом, только шизоид с астеническим типом телосложения может заболеть шизофренией, а циклоид с пикническим – циклофренией.

Актуальность данной проблемы была настолько высока, что научная группа экспертов Всемирной организации здравоохранения рекомендовала провести клинко-антропометрические исследования шизофрении в различных странах, чтобы более точно определить связь между шизофренией и астеническим типом телосложения. Приведем часть собственных данных, которые положили начало пересмотру некоторых основополагающих традиционных представлений о конституции человека и его болезнях.

Объективно клинко-антропометрически были обследованы 840 больных шизофренией и 482 здоровых лица контрольной группы по методике В.В. Бунака в модификации В.П. Чтецова для взрослых выборок [13]. В результате полученных данных [11] оказалось, что частота встречаемости основных типов телосложения: астенического, мезостенического, гиперстенического (ранее – пикнического) – в контрольной группе здоровых лиц и группе больных шизофренией статистически значимо не различается ($p > 0,05$) (табл. 1).

Т а б л и ц а 1. Частота встречаемости основных типов телосложения среди больных шизофренией и здоровых лиц

Тип телосложения	Здоровые лица		Пациенты с шизофренией	
	абс.	%	абс.	%
Гиперстенический	156	32,3	226	26,9
Мезостенический	189	39,3	401	47,7
Астенический	137	28,4	213	25,4
Всего	482	100	840	100

Полученные данные позволяют пересмотреть широко распространенный, как мы уже указывали, традиционный взгляд на связь шизофрении с астеническим телосложением. Шизофренией может заболеть человек как астенического (лептосомного), так и гиперстенического (пикнического) типа телосложения с равной вероятностью. Таким образом, ранее выдвинутая гипотеза о том, что астенический тип может быть частью генного комплекса, способствующего развитию шизофрении, должна быть отклонена. Это касается также утверждений последователей Э. Кречмера о склонности шизофрении к астенической конституции.

Наряду с этим при анализе типов течения шизофрении, которые отражают конституциональную реактивность, были получены данные относительно их выраженных различий [14]. Так, например, было изучено, каким образом в зависимости от типов телосложения распределяются

относительно благоприятные (эпизодическое ремитирующее с фактически полными ремиссиями, эпизодическое со стабильным дефектом без нарастания негативной симптоматики) и неблагоприятные (непрерывное, эпизодическое с прогрессирующим развитием негативной симптоматики) типы течения. Обнаружено, что непрерывное течение с нарастанием негативной симптоматики с высокой вероятностью наблюдается при астеническом соматотипе, а приступообразное течение без выраженной негативной симптоматики преобладает при гиперстеническом типе телосложения. И тот, и другой варианты течения равновероятно встречались у больных с мезостеническим соматотипом. Прогрессирующие непрерывно, протекающие неблагоприятно типы течения, а также приступообразные, протекающие относительно благоприятно, были количественно сбалансированы полярными конституционально-морфологическими типами (КМТ).

То есть определенному числу благоприятно протекающей шизофрении на гиперстеническом полюсе соответствовало примерно такое же число неблагоприятно протекающей шизофрении при астеническом типе телосложения.

При сравнительном исследовании [15] 620 больных шизофренией с преобладанием в клинической картине негативного симптомокомплекса не менее 1 года (n=330) и позитивных нарушений (n=290) было установлено, что у пациентов с преобладанием негативных нарушений отмечена

статистически значимо ($p < 0,001$) большая частота встречаемости астенического и мезостенического конституционально-морфологического типов по сравнению с больными с ведущей позитивной симптоматикой и здоровыми лицами по астеническому телосложению (n=320) (табл. 2). Гиперстенический соматотип статистически значимо чаще ($p < 0,001$) встречался у пациентов с позитивной симптоматикой и здоровых лиц контрольной группы по сравнению с пациентами с преобладанием негативных нарушений.

Т а б л и ц а 2. Конституционально-морфологические типы больных шизофренией с преобладанием позитивной и негативной симптоматикой

Конституционально-морфологический тип	Здоровые лица		Пациенты с преобладанием позитивной симптоматики		Пациенты с преобладанием негативной симптоматики	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Гиперстенический	103*	32,2	267*	92,1	16	4,8
Мезостенический	131	40,9	20	6,9	119*	36,1
Астенический	86*	26,9	3	1	195*	59,1
Всего	320	100	290	100	330	100

П р и м е ч а н и е. Статистическая значимость различий: * – $p < 0,001$.

Сопоставление соматической половой дифференциации показало, что среди больных шизофренией с преобладанием негативных нарушений статистически значимо ($p < 0,01$) чаще встречались гинекоморфы по сравнению со здоровыми лицами (табл. 3). В противоположность этому андроморфов оказалось статистически значимо больше ($p < 0,01$) среди здоровых лиц. При сравнении соматической половой дифференциации больных шизофренией с преобладанием негативных и позитивных нарушений в клинической картине также

обнаружены статистически значимые различия ($p < 0,01$) в частоте встречаемости гинекоморфии в пользу больных с негативной симптоматикой, тогда как мезоморфия ($p < 0,01$) и андроморфия ($p < 0,05$) статистически значимо чаще выявлены у пациентов с ведущей позитивной симптоматикой. Данный факт говорит в пользу того, что андроморфия и мезоморфия являются протективными факторами относительно развития негативной симптоматики в клинике шизофрении, а гинекоморфия – патопластическим.

Т а б л и ц а 3. Соматическая половая дифференциация больных шизофренией с преобладанием позитивной и негативной симптоматикой

Соматическая половая дифференциация	Здоровые лица		Пациенты с преобладанием позитивной симптоматики		Пациенты с преобладанием негативной симптоматики	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Гинекоморфная	101	31,6	78	26,9	139*	42,1
Мезоморфная	111	34,7	139*	47,9	128	38,8
Андроморфная	108*	33,7	73*	25,2	63	19,1
Всего	320	100	290	100	330	100

П р и м е ч а н и е. Статистическая значимость различий: * – $p < 0,05$.

Таким образом, в качестве критериев прогноза развития негативных нарушений в клинической картине шизофрении выступают соматоморфологические характеристики больных – астенический КМТ и гинекоморфная соматическая половая дифференциация.

В ряду показателей адаптационных возможностей больных шизофренией одно из важных мест занимает способность к регуляции и управлению своим эмоциональным состоянием и контролю поведению. Это, с одной стороны, снижает

интенсивность поведенческих расстройств, с другой стороны – препятствует развитию аутоагрессивных тенденций. Частота возникновения суицидальных мыслей и риск попыток суицида могут быть обусловлены чувством безысходности, возникшим в качестве реакции на длительность, интенсивность и стойкость побочных эффектов антипсихотической терапии [16, 17]. В связи с этим нами было проведено исследование распространенности парасуицидов среди пациентов с шизофренией [18].

Анализ суицидального поведения в анамнезе продемонстрировал, что среди пациентов с астеническим КМТ было статистически значимо наибольшим число лиц, совершавших в прошлом попытки суицида, по сравнению с мезостеническим ($p < 0,001$) и гиперстеническим ($p = 0,0087$) КМТ. При оценке эффективности терапии по CGI было выявлено, что среди пациентов с астеническим соматотипом у наименьшего числа обследованных статистически значимо ($p < 0,05$) чаще отмечается существенное улучшение и у наибольшего – незначительное улучшение состояния. Таким образом, астенический КМТ фактически выступал фактором неблагоприятной клинической динамики шизофрении и ассоциировался с суицидальными действиями.

Согласно данным МРТ-исследования установлена связь между гиперстеническим КМТ и расширением субарахноидальных пространств больших полушарий головного мозга, между гинекоморфией и расширением субарахноидальных пространств мозжечка, а также между наличием кист в головном мозге у больных шизофренией и преобладанием негативного симптомокомплекса [19].

Проведено исследование, направленное на сопоставление факторов конституции в формировании метаболического синдрома (МС) [20]. Полученные результаты позволили сделать вывод, что конституционально-морфологическая основа формирования МС у больных шизофренией и у психически здоровых лиц является одинаковой. Это имеет принципиальное значение, поскольку подтверждает общую патофизиологию МС [21] у разных групп пациентов и роль костной компоненты конституции как стабильного во времени структурного маркера в механизмах развития МС. Таким образом, общее телосложение влияет на риск МС больше, чем антипсихотические препараты.

В исследовании 242 больных шизофренией [22] с применением шкалы краткой оценки когнитивных нарушений (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia – BACS) [23] в процессе терапии в адаптированной русскоязычной версии [24, 25] было установлено, что в зависимости от типа соматической половой дифференциации показатели когнитивного профиля статистически значимо различались по данным психодиагностического тестирования (Заучивание списка слов, Последовательность чисел, Речевая беглость, Шифровка, Башня Лондона).

Апостериорное сравнение показало более выраженное нарушение когнитивного функционирования по использованным тестам в группе больных с гинекоморфной соматической половой дифференциацией относительно мезоморфной. Тогда как в зависимости от КМТ пациенты с шизофренией не различались ни по одному из тестов BACS.

Для определения влияния антропометрических характеристик на когнитивный профиль по BACS у больных шизофренией выполнен регрессионный анализ, где в качестве независимых переменных использовались тип соматической половой дифференциации и КМТ. Полученная модель оказалась статистически значимой ($F(2,17) = 3,237$, $p = 0,041$). Выявленное значение R^2 (0,136) указывает на то, что оба рассматриваемых фактора в совокупности объясняют примерно 13,6% вариабельности нейрокогнитивного дефицита у больных шизофренией.

Таким образом, смещение соматической половой дифференциации к гинекоморфии ассоциировано с более выраженным снижением интеллектуально-мнестических функций больных шизофренией. Данное положение подтверждается данными, полученными Н.А. Корнетовым [26], при сравнительном обследовании трех популяций пациентов в СССР – в Крыму, Сибири и на Дальнем Востоке, о неблагоприятной роли гинекоморфии в течении шизофрении и формировании (в терминологии того времени), в частности псевдоолигофренического дефекта.

В целом проведенные исследования морфотипических особенностей больных шизофренией позволяют сделать вывод о том, что астенический тип телосложения и гинекоморфия являются факторами неблагоприятной динамики заболевания. Однако нельзя сказать, что сами по себе данные факторы каким-либо образом повышают риск развития шизофрении, поскольку с равной долей вероятности встречаются у пациентов.

Метаболическая компонента фенотипа шизофрении

В основе патогенеза шизофрении лежат многочисленные факторы и механизмы, например, митохондриальная дисфункция, нейровоспаление, повреждение ДНК, окислительный стресс, апоптоз и т.д. [27, 28, 29]. Эти аномалии метаболических путей у пациентов с шизофренией вполне могут быть отражены в их метаболических профилях [29].

Как известно, аминокислоты и ацилкарнитины играют важную роль в качестве субстратов и промежуточных продуктов в большинстве метаболических путей [30]. Первое упоминание об изменении аминокислотного профиля при шизофрении относится к 1980 г., когда J. Kim et al. [31] показали снижение концентрации глутамата в спинномозговой жидкости пациентов. После этого большинство исследований было сосредоточено на глутамате и гамма-аминомасляной кислоте (ГАМК), однако другие метаболиты также интенсивно изучались [32, 33]. Недавно ацилкарнитины стали рассматривать как маркеры нарушения окисления жирных кислот и аминокислот [34]. Однако по-прежнему мало что известно об изменениях в уровнях ацилкарнитина при шизофрении.

В нашем исследовании [35] мы впервые определили уровень аминокислот и ацилкарнитина у больных шизофренией в российской популяции с использованием метаболомных методов. Показано, что у больных шизофренией наблюдалось статистически значимое ($p < 0,05$) снижение концентрации аминокислот, таких как валин, аспаргат, цитруллин, глицин, аргинин и орнитин, и длинноцепочечных ацилкарнитинов C14, C14OH, C16OH, C16:1, C16:1OH, C18, C18OH, C18:1, C18:1OH, C18:2OH и короткоцепочечного C5:1, а также повышение концентрации C4DC по сравнению со здоровыми лицами контрольной группы.

Известно, что метаболизм аргинина изменяется при шизофрении, что особенно заметно по сниженной экспрессии генов, участвующих в регуляции метаболизма L-орнитина и полиаминов, сниженной активности аргиназы плазмы и положительной корреляции между сывороточными уровнями L-орнитина и продолжительностью заболевания [36]. Аспаргат является компонентом малатного челнока, который участвует в производстве энергии. Обнаруженные в нашем исследовании сниженные сывороточные уровни аспартата могут означать дефицит нейрональной активности и митохондриальной функции при шизофрении. Глицин действует как коагонист вместе с глутаматом или аспаргатом в стимуляции глутаматергических рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA) [37]. Низкие уровни этих аминокислот могут указывать на гипофункцию нейротрансмиссии, опосредованной рецептором NMDA, у пациентов, что представляет собой ключевой патогенный механизм шизофрении. Сниженный уровень длинноцепочечных ацилкарнитинов при шизофрении, полученный в нашем исследовании, может быть вызван снижением экспрессии или активности различных транспортеров в плазматической мембране, что требует дальнейшего изучения. Снижение уровней длинноцепочечных ацилкарнитинов после 7 месяцев лечения антипсихотическими препаратами было показано в исследовании K. Kriisa et al. [38]. Однако у пациентов с первым эпизодом психоза, не принимавших антипсихотические препараты, наблюдалось значительное повышение уровней длинноцепочечных ацилкарнитинов по сравнению со здоровыми лицами. Кроме того, значительно более низкие уровни нескольких средне- и длинноцепочечных ацилкарнитинов были ранее выявлены у пациентов с сахарным диабетом (типы 1 и 2) и МС, в связи с чем было предложено использовать ацилкарнитины в качестве маркеров МС [34]. Более того, ранее было установлено, что происходит повышенный катаболизм аминокислот с разветвленной цепью, который коррелирует с резистентностью к инсулину и короткоцепочечными ацилкарнитинами [39].

Известно, что у больных шизофренией повышен риск сахарного диабета, МС и других метаболических нарушений. В этом случае шизофрения сама по себе может быть фактором риска развития МС, так же как и прием антипсихотических препаратов, особенно второго поколения [40]. Тем не менее, по данным литературы, помимо пациентов с шизофренией высокий риск метаболических нарушений и МС отмечается и у пациентов с аффективными расстройствами, поскольку некоторые компоненты МС обратно коррелируют с уровнем серотонина [41]. Это позволяет предположить, что МС является общим сопутствующим (коморбидным) нарушением среди данной когорты больных. Однако сравнительных исследований этих двух групп больных в рамках одной работы нам обнаружить не удалось. В связи с этим мы впервые провели сравнительный анализ распространенности и степени выраженности метаболических нарушений между пациентами с шизофренией и аффективными расстройствами [42]. Согласно полученным результатам, распространенность МС оказалась статистически значимо ($p = 0,024$) выше у больных шизофренией, чем у пациентов с аффективными расстройствами (42,4% против 25,3%). Детальный анализ отдельных метаболических компонентов также показал у пациентов с шизофренией статистически значимую более высокую частоту встречаемости абдоминального ожирения ($p = 0,006$), гипертриглицеридемии ($p = 0,017$) и снижение ЛПВП ($p = 0,022$). Индекс массы тела, обхват талии и суммарная жировая складка также были статистически значимо выше у больных шизофренией ($p < 0,05$). Статистическая значимость различий данных показателей сохранялась и при сравнении отдельных подгрупп больных с МС ($p < 0,05$). При сопоставлении показателей глюкозы и липидного спектра в сыворотке крови у больных шизофренией обнаружены статистически значимо более высокие концентрации глюкозы ($p = 0,019$), триглицеридов ($p = 0,001$) и ЛПОНП ($p < 0,001$). По всей видимости, обнаруженные различия могут быть связаны с присутствием у пациентов с шизофренией уникальных (специфичных) факторов, способствующих развитию МС.

В настоящее время внимание многих исследователей всё больше сосредоточено на влиянии МС и его компонентов на высшие (когнитивные) функции [43, 44, 45, 46, 47, 48], хотя опубликованные данные весьма противоречивы. Обнаружено, что наличие МС однозначно сопровождается ухудшением когнитивных функций [43]. Однако исследование C.L. Lui et al. [45] ставит под сомнение данный вывод, поскольку авторы показали, что пациенты позднего возраста с МС значительно лучше справлялись с когнитивными задачами, чем здоровые лица без МС того же возраста.

Во многих работах уже изучалось влияние отдельных компонентов МС на когнитивные функции у больных шизофренией, но их результаты также были неоднозначны [46, 47, 48]. В связи с этим нами были изучены связи между отдельными компонентами МС и когнитивными нарушениями у больных шизофренией с использованием ВАСС [49]. По данным многомерного регрессионного анализа, наличие гипергликемии статистически значимо предсказывало худшие показатели вербальной памяти ($p=0,019$) и устойчивости внимания ($p=0,043$), тогда как абдоминальное ожирение предсказывало худшие показатели исполнительных функций ($p=0,026$) у пациентов с шизофренией. Другие аспекты МС (дислипидемия и артериальная гипертензия) не были значимыми предикторами ни для одного из отдельных когнитивных доменов. Таким образом, лишь некоторые компоненты МС, а именно гипергликемия и абдоминальное ожирение, связаны с когнитивными нарушениями у больных шизофренией. Предположительно, лечение гипергликемии, соблюдение низкокалорийной диеты и физических нагрузок с целью консервативной терапии абдоминального ожирения может способствовать улучшению когнитивных функций у больных шизофренией.

Вопрос о состоянии церебральной гемодинамики у больных шизофренией неоднократно поднимался в течение всей истории её изучения и до сих пор актуален [50, 51]. В этих работах у пациентов с шизофренией показано нарушение кровотока и реактивности сосудов головного мозга, а также снижение кровотока головного мозга в виде анемии, стойкое повышение венозного давления, сопутствующее застойным явлениям в венозном русле, в том числе в венах головного мозга. Несмотря на наличие работ, демонстрирующих значительные изменения мозговой гемодинамики у больных шизофренией, ранее не проводилось исследований, направленных на изучение церебральных гемодинамических параметров в зависимости от наличия/отсутствия МС у больных шизофренией. Соответственно мы предположили, что наличие МС у больных шизофренией может способствовать более выраженным нарушениям мозгового кровотока. Так, в одном из наших исследований проанализированы показатели мозгового кровотока в каротидном и вертебробазиллярном бассейнах методом реоэнцефалографии (РЭГ) у больных шизофренией по сравнению со здоровыми лицами контрольной группы, а также в зависимости от наличия/отсутствия МС [52]. В целом у пациентов с шизофренией, согласно показателям РЭГ, отмечались недостаточность кровенаполнения в каротидном бассейне, снижение эластичности стенки магистральных артерий, гипотонус артерий мелкого калибра и артериол, гипертонус ар-

терий среднего калибра в каротидном и вертебробазиллярном бассейнах. Эти изменения свидетельствуют о цереброваскулярном заболевании у пациентов с шизофренией. Наличие у них МС способствует более выраженному снижению кровенаполнения и эластичности стенки магистральных артерий в каротидном бассейне, на который приходится основная часть (75-85%) кровоснабжения головного мозга. В сочетании с церебральными гемодинамическими нарушениями наличие МС у больных шизофренией может ускорять патологические процессы в головном мозге, приводя к ухудшению клинической картины и повышению риска неблагоприятного исхода.

Когнитивный фенотип шизофрении

В современной терминологии психическая деградация при раннем слабоумии рассматривается как когнитивный дефицит при шизофрении, в основе которого лежат нарушения памяти и внимания, что подтверждается данными экспериментальных исследований и метаанализов [53, 54]. Вместе с тем когнитивный дефицит не является специфическим клиническим проявлением шизофрении и встречается в том числе в соматической медицине. Тем не менее в настоящее время всё чаще ставится вопрос о включении когнитивного дефицита в отдельный домен для диагностики шизофрении наряду с общепринятыми позитивным и негативным. Когнитивный дефицит при шизофрении рассматривается как одно из ключевых нарушений, которое в значительной степени ухудшает возможности социального функционирования и реабилитационный потенциал пациентов [54]. Когнитивные нарушения встречаются у 75-84% больных шизофренией и появляются уже на ранних стадиях заболевания [53, 54]. Наиболее выраженными и частыми признают нарушения вербальной и пространственной памяти, слухового и зрительного гнозиса, недостаток устойчивости и избирательности внимания, сниженный контроль мыслительной деятельности, её организации.

В одном из ранних исследований [55] на основании кластеризации когнитивных нарушений пациенты с шизофренией были разделены на три группы в зависимости от варианта когнитивных нарушений. В первую группу вошли лица, у которых преимущественно регистрировались выраженные нарушения лексической системы, вербальной ассоциативной продуктивности, внимания, рабочей памяти и исполнительской функции при относительно меньшем нарушении показателей зрительной, вербальной памяти и ориентации и (или) координации. Это может свидетельствовать о синдроме нарушения срединных неспецифических структур головного мозга – центральных симптомах, сочетанным с синдромом «гипофронтальности».

Вторую группу составили пациенты, у которых по сравнению с первым вариантом когнитивных нарушений отмечалось более выраженное ухудшение внимания, зрительной памяти, исполнительской функции, ориентации и (или) координации. С меньшей частотой, чем в первой группе, но также находясь в рамках выраженной степени нарушений, выявлялся дефицит вербальной ассоциативной продуктивности и лексической системы на фоне умеренной степени расстройства рабочей памяти. Анализ структуры когнитивных нарушений в этой группе больных позволяет предположить сочетанное поражение фронтальных отделов (феномен «гипофронтальности») и нарушение деятельности теменно-височно-затылочных областей головного мозга.

В третью группу были включены пациенты с когнитивными нарушениями в виде выраженного рассогласования лексической системы на фоне меньшего нарушения внимания, рабочей, зрительной и вербальной памяти, вербальной ассоциативной продуктивности, исполнительских функций и почти сохранных ориентации и (или) координации. Такая структура когнитивных нарушений может быть обусловлена вовлечением заднего отдела верхней височной извилины.

Сопоставление выявленного «когнитивного профиля» с показателями PANSS обнаружило статистически значимое ($p < 0,05$) преобладание выраженности симптоматики по всем её шкалам при нарушениях внимания, зрительной памяти, исполнительской функции и ориентации и (или) координации по сравнению с остальными проявлениями когнитивного дефицита. Таким образом, наличие указанных признаков когнитивного снижения ассоциировано с тяжестью шизофренического процесса в целом.

В исследовании [56] с применением BACS было выделено три кластера нейрокогнитивных нарушений, зарегистрированных по всем субшкалам, которые статистически значимо ($p < 0,001$) различались между собой в зависимости от клинической выраженности: кластер 1 – с легким когнитивным дефицитом, кластер 2 – с умеренно выраженным когнитивным дефицитом, кластер 3 – с выраженным когнитивным дефицитом.

Оценка влияния актуального психического состояния по субшкале позитивных симптомов PANSS показала, что пациенты с легким нейрокогнитивным дефицитом имели статистически значимо ($p = 0,011$) меньший средний суммарный балл позитивных симптомов по сравнению с пациентами с выраженным нейрокогнитивным дефицитом. Длительность принимаемой базисной психофармакотерапии имела статистически значимые различия между 1-м и 3-м кластерами ($p = 0,01$), а также между 2-м и 3-м кластерами ($p = 0,014$), что сви-

детельствует о более выраженном нейрокогнитивном дефиците у пациентов, длительно получающих антипсихотическую терапию, особенно в случае приема атипичных антипсихотиков второго поколения.

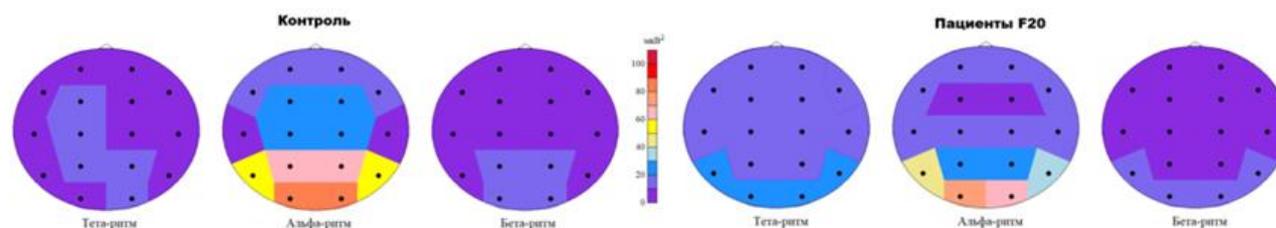
С помощью факторного анализа определены факторные нагрузки показателей PANSS в 3- и 5-факторной диспозициональной модели и BACS, выделено по 2 фактора, связанных с когнитивными нарушениями: негативный и депрессивный, параноидный и дезорганизованный соответственно. Полученные данные свидетельствуют о группировке когнитивных нарушений в отдельный симптомокомплекс, который в PANSS не поддаётся всесторонней оценке, что приводит к искажению диагностических данных в виде игнорирования когнитивных нарушений.

В другом исследовании [57] была проанализирована связь между суицидальным поведением и показателями когнитивного функционирования больных шизофренией. Моторные функции, по нашим данным, имели обратную корреляционную взаимосвязь с суицидальными попытками у больных шизофренией ($\beta = -1,657$; $p = 0,016$), это может быть связано с тем, что определение уровня развития психомоторной координации (Двигательный тест с фишками) по BACS оценивает реципрокную координацию движений, которая, в свою очередь, отражает сохранность структур мозолистого тела. Ранее было обнаружено, что наиболее значимым фактором, определяющим умеренный и тяжелый уровень безнадёжности, являлся показатель Двигательного теста с фишками. В исследовании удалось установить прямую зависимость уровня безнадёжности от таких доменов когнитивных функций, как внимание, скорость обработки информации и моторные функции [58].

Таким образом, нейрокогнитивный дефицит образует синдромальные перекрытия с позитивными и негативными синдромами шизофрении, а также ассоциирован с суицидальной активностью и тяжестью шизофрении в целом.

Нейрофизиологический фенотип шизофрении

Как известно, у многих пациентов с психическими расстройствами наблюдаются различные изменения на ЭЭГ [59, 60]. Примерно у 20-60% пациентов с шизофренией выявляются стойкие нарушения биоэлектрической активности мозга, свидетельствующие об изменениях психики [60]. У относительно высокого процента больных шизофренией обнаруживаются изменения на ЭЭГ, проявляющиеся в виде общего замедления функциональной активности мозга (рис. 1), генерализованной медленноволновой активности (дельта- и тета-волны), асимметрии, наличия острых волн и комплексов спайк-волна (пароксизмальные паттерны) [59, 60].



Р и с у н о к 1. Топографические карты биоэлектрической активности мозга в группе контроля и у пациентов с шизофренией

Тем не менее некоторые авторы предполагают, что большинство изменений на ЭЭГ у лиц с психическими расстройствами можно объяснить приемом психотропных препаратов [61], что ставит вопрос о диагностической применимости ЭЭГ в психиатрии. Однако ЭЭГ может помочь в определении того, принимают ли пациенты с психическими расстройствами, назначенные им препараты, или вызывают ли различные дозы лекарственных средств побочные эффекты со стороны центральной нервной системы.

Прием антипсихотиков различного спектра действия так или иначе сопровождается изменениями на ЭЭГ. В основном в литературе сообщается об общем замедлении фоновой активности, увеличении пароксизмальной тета- и/или дельта-активности и развитии эпилептиформных разрядов [59, 60, 61]. Несмотря на появление различных новых препаратов из группы антипсихотиков за последние 30 лет, всего несколько исследований были посвящены изменениям на ЭЭГ, вызванным приемом атипичных антипсихотиков у больных шизофренией [62, 63].

В связи с этим нами осуществлен комплексный анализ записей ЭЭГ больных шизофренией, получавших атипичные антипсихотики в режиме монотерапии [64]. Для описания и интерпретации полученных записей использовалась классификация ЭЭГ по J. Micochlaud-Franchi et al. [65], разработанная для оценки воздействия психотропных препаратов. Согласно полученным данным, изменения (модификации) на ЭЭГ (класс >1A) наблюдались у 61,7% пациентов, включенных в данное исследование. Наиболее частые изменения на ЭЭГ зарегистрированы у пациентов, принимавших клозапин, по сравнению с другими атипичными антипсихотиками. Выявленные изменения в большей степени относились к замедлению частотных характеристик, зафиксированных на ЭЭГ. В группе пациентов, принимавших оланзапин, наиболее часто обнаруживались эпилептиформные паттерны по сравнению с пациентами, принимавшими другие антипсихотики, хотя оланзапин вызывал и замедление ЭЭГ. Также нами обнаружен прямой дозозависимый эффект атипичных антипсихотиков в отношении замедления ЭЭГ.

В другом исследовании проведен сравнительный анализ ЭЭГ у больных шизофренией в зависимости от наличия/отсутствия тардивной дискинезии, как одного из побочных эффектов антипсихотической терапии [66]. Обследована группа больных шизофренией, из которых у 28% была выявлена тардивная дискинезия с использованием шкалы патологических непреднамеренных движений (AIMS). Анализ ЭЭГ показал, что в 68% случаев у больных шизофренией с тардивной дискинезией обнаруживаются аномальные паттерны на ЭЭГ в виде диффузного замедления (тета-волны) – 44% и появления эпилептиформных разрядов или острых волн во время проведения функциональных проб – 24%. В группе больных шизофренией без тардивной дискинезии аномальные паттерны на ЭЭГ наблюдались статистически значимо ($p=0,014$) реже – 53,8% и 7,7% соответственно. Таким образом, наличие тардивной дискинезии у больных шизофренией сопровождается повышением частоты встречаемости аномальных паттернов на ЭЭГ.

Также нами выявлены значимые связи между данными количественной ЭЭГ и основными показателями морфофенотипа конституции у больных шизофренией [67, 68]. В частности обнаружены обратные корреляционные взаимосвязи между спектральной мощностью альфа-ритма в лобно-височных отделах мозга и индексом Tanner, а также между спектральной мощностью тета-ритма в лобных отведениях и индексом Rees-Eysenk. Установленные закономерности свидетельствуют, что морфофенотипический сдвиг в сторону гиперстении и смещение соматической половой дифференциации к гинекоморфии ассоциированы с усилением процессов синхронизации (гиперсинхронизации) биоэлектрической активности мозга преимущественно во фронтальных и височных отделах, что трактуется в клинической электроэнцефалографии как нарушение корково-подкорковых взаимоотношений [69].

При сравнении топографических карт ЭЭГ между кластерами нейрокогнитивного дефицита больных шизофренией по BACS [70] нами были продемонстрированы различия только по медленным волнам (показателям спектральной мощности тета-ритма).

Подгруппа больных шизофренией, образовавших кластер 3 (с выраженным нейрокognитивным дефицитом) отличалась наибольшими показателями «медленных» ритмов (тета-ритма), в то время как у пациентов, вошедших в кластер 1 (с легким нейрокognитивным дефицитом), спектральная мощность тета-ритма оказалась наименьшей. Также обнаружены статистически значимые отрицательные корреляции между спектральной мощностью тета-ритма ЭЭГ в покое и показателями когнитивных функций, таких как вербальная память, рабочая память, моторные функции и скорость обработки информации по BACS.

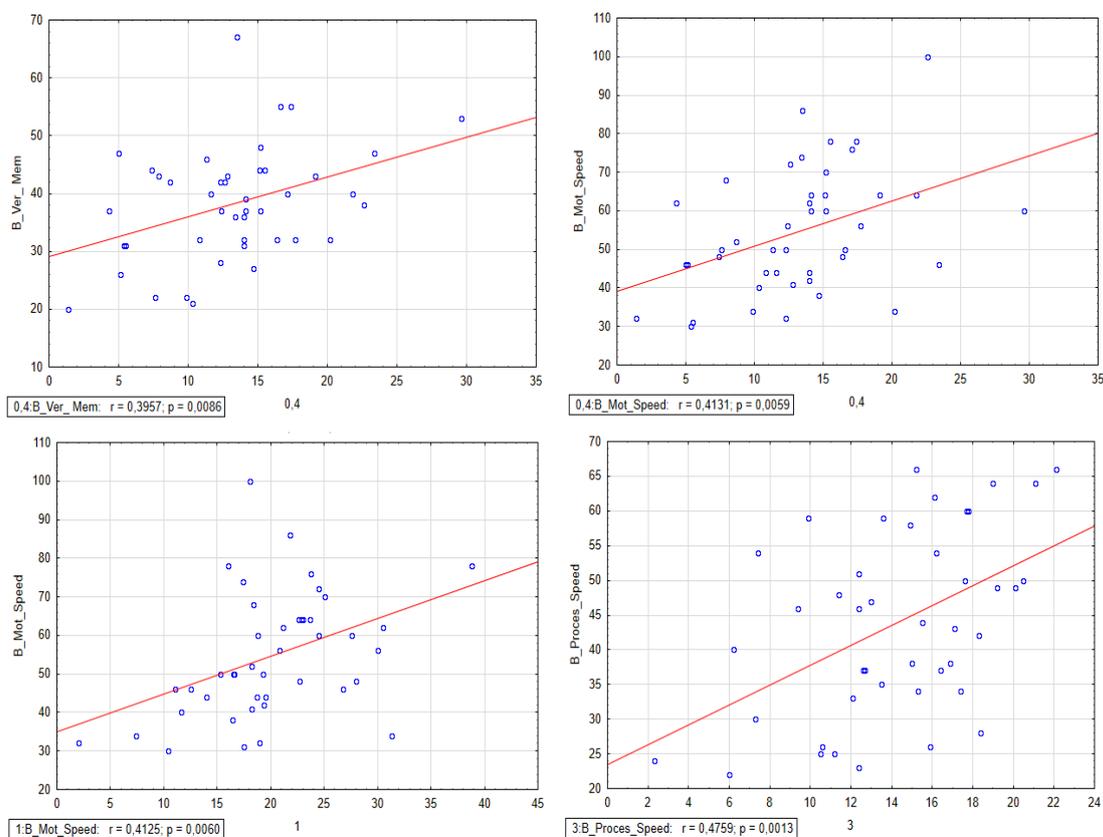
Таким образом, анализ на основе нейрофизиологических показателей позволяет сделать вывод о существенном изменении функционирования головного мозга у больных шизофренией в виде общего замедления биоэлектрической активности и появления пароксизмальных паттернов на ЭЭГ, имеющих взаимосвязи с двигательными нарушениями, морфофенотипом конституции, тяжестью нейрокognитивного дефицита и приемом антипсихотических препаратов.

Сенсорно-когнитивный фенотип шизофрении

Шизофрения характеризуется многообразной палитрой психопатологических симптомов. Ещё в 1893 г. Е. Краерелин отмечал, что обработка зри-

тельной информации при раннем слабоумии значительно ухудшается. По этой причине сенсорный дефицит часто даже предлагался к рассмотрению в качестве основной причины развития шизофрении. Дефицит зрительной системы у больных шизофренией был выявлен во многих исследованиях ранее, включая повышение порогов обнаружения зрительных стимулов, снижение нейрофизиологического ответа на изолированные стимулы и нарушения обработки движений [71, 72, 73].

Зрительная система разделена на два основных пути: *магноцеллюлярный* путь, отвечающий за восприятие низкоконтрастных стимулов с низкой пространственной частотой, и *парвоцеллюлярный* путь, обеспечивающий анализ мелких деталей и информации с более высокой пространственной частотой. Магноцеллюлярные нейроны в основном проецируются в дорсальные структуры зрительного потока (система «где»), например, такие как средневисочная область, которая обрабатывает информацию о движении и местоположении. Парвоцеллюлярные нейроны проецируются преимущественно в вентральные структуры зрительного потока (система «что»), которые предоставляют информацию о форме и структуре объектов.



Р и с у н о к 2. Корреляционные связи между величиной контрастной чувствительности и показателями когнитивных тестов по BACS у пациентов с шизофренией

Наиболее эффективным и надежным способом дифференцирования магноцеллюлярной и парвоцеллюлярной зрительных систем в психофизиологических экспериментах является измерение контрастной чувствительности [73]. Ранее в работах И.И. Шошиной и др. [73, 74, 75] было показано, что пациенты с шизофренией демонстрировали статистически значимое ($p < 0,01$) снижение контрастной чувствительности по сравнению с группой здорового контроля.

Предполагается, что нарушения зрительного восприятия на ранних уровнях фильтрации информации связаны с высокоуровневыми когнитивными дисфункциями [75, 76]. Пилотный анализ данных представил среднюю силу корреляционных связей между величиной контрастной чувствительности и показателями когнитивных тестов по ВАСС у пациентов с шизофренией: объем кратковременной памяти прямо пропорционален величине контрастной чувствительности в диапазоне низких (0,4 цикл/град) пространственных частот, моторные функции связаны с величиной контрастной чувствительности в диапазоне низких (0,4 цикл/град) и средних (1 цикл/град) пространственных частот, вербальная беглость показала корреляцию с величиной контрастной чувствительности в диапазоне средних (3 цикл/град) пространственных частот (рис. 2).

Таким образом, исследование природы нарушений сенсорно-когнитивной сферы при шизофрении становится всё более актуальным среди ученых самых разных областей наук. Причем если большинство ранее опубликованных работ было направлено на изучение когнитивных нарушений, то в настоящее время отмечается всплеск интереса к исследованию характера и природы сенсорных дисфункций при шизофрении. Этот интерес определяется пониманием связи между когнитивными и сенсорными нарушениями, а также тем, что клинические обследования должны включать в себя тесты, направленные на оценку сенсорных нарушений. Кроме того, более концептуальное представление о характере сенсорных дефицитов может обеспечить понимание механизмов патологии шизофрении, которые до сих пор не до конца определены.

Двигательный фенотип шизофрении

Исследование генетических маркеров tardive dyskinesia, проведенное нами, установило сходство её патогенетических механизмов с механизмами развития самой шизофрении [77]. Это подтверждает правомочность выделения D. Hirjak et al. [78, 79] промежуточного двигательного фенотипа шизофрении на основе идентификации дисфункций в двигательной системе, возникающей еще в детском или подростковом возрасте как значимого фактора риска развития шизофрении.

Имеющиеся к текущему моменту данные четко отражают необходимость исследований двигательной сферы в популяциях без манифестных психотических симптомов, а также в самом начале манифестации. В настоящее время в этом отношении актуальными являются строго методологически обоснованные и тщательно контролируемые мультимодальные исследования для подтверждения значимости и установления нейронных основ двигательного домена и его клинических последствий при расстройствах шизофренического спектра. Поэтому в последние десятилетия интерес к исследованиям в данном направлении также стал нарастать, что подчеркивает клиническую значимость двигательных нарушений при шизофреническом процессе [80, 81].

Одной из главных компонент двигательного фенотипа является невербальное поведение. Первое исследование невербального поведения этологическим методом пациентов с шизофренией, включавшее 200 человек, было основано на фиксации паттернов поведения на протяжении беседы врача с пациентом, длившейся от 20 до 60 минут. Проводилась фиксация проксемики, в том числе индивидуального расстояния, ориентации тела при контакте, позы, агрессивных паттернов, отношения к территории контакта, мимики, включая фиксацию взгляда, груминг, особенности жестов и походки. Также проводилась типологизация стереотипий. Важным результатом явилось то, что ряд из особенностей невербального поведения удалось наблюдать также у родственников больных шизофренией [82]. У самих пациентов обнаружено преобладание гипомимии, мимики удивления, страха, депрессии, отвращения, непонимания, отсутствие взгляда в лицо, полухоботковые и хоботковые элементы мимики, горизонтальные и вертикальные складки на лбу, снижение подвижности мимики, диссоциация мимических выражений между верхней и нижней, правой и левой частями лица [83]. Также отмечены особенности мимических проявлений при различных подтипах шизофрении и при разных типах течения [84]. По мнению О.А. Гильбурда [85], семиотический репертуар шизофрении имеет два взаимно транслируемых и комплементарных «языка»: психопатологии и невербального поведения пациентов, которые являются средствами общения с социальным окружением.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ещё в середине XX века Н.С. Rümke [86] описал понятие «чувство шизофрении» (Praesox-Gefuhl), возникающее у опытного психиатра при общении с больным посредством изучения его внутреннего мира, хотя зачастую появляющееся ещё до начала беседы. Это чувство объективизируется традиционной диагностикой, а также до-

полняется внешней информацией о пациенте и клинической картине шизофрении, представляющей собой комплекс фенотипических признаков. Согласно представленным исследованиям, шизофрения характеризуется широким их спектром и имеет сложную мультимодальную этиологию, в основе которой лежат генетические, антропометрические, биологические, нейрофизиологические и двигательные факторы. Специфичность фенотипов, в частности, подтверждается данными о мутации *de novo*, представляющей собой впервые возникшее изменение генетической последовательности (последовательности нуклеотидов в ДНК), приводящей к нарушению развития мозга. При шизофрении повышена частота таких мутаций [87]. Диагностические и концептуальные подходы важны не только при лечении больных шизофренией, но и при разработке исследований, направленных на выявление факторов риска и этиологических механизмов, а также при попытках решения таких сложных вопросов, как коморбидность и связи между заболеваниями со сходными клиническими проявлениями. Алгоритмы фенотипирования позволяют решить данную проблему.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнялась в рамках Госзадания № 075-00490-25-00 «Персонализированная диагностика и терапия больных полиморбидными расстройствами шизофренического и аффективного спектра», регистрационный номер 123041900006-4.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Выполненное исследование носит обзорный характер и не требует одобрения локальным этическим комитетом.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- de Vienne D. What is a phenotype? History and new developments of the concept. *Genetica*. 2022 Aug;150(3-4):153-158. <https://doi.org/10.1007/s10709-021-00134-6>. PMID: 34739647.
- Mahner M, Kary M. What exactly are genomes, genotypes and phenotypes? And what about phenomes? *J Theor Biol*. 1997 May;186(1):55-63. <https://doi.org/10.1006/jtbi.1996.0335>. PMID: 9176637.
- Robinson PN. Deep phenotyping for precision medicine. *Hum. Mutat*. 2012 May;33(5):777-80. <https://doi.org/10.1002/humu.22080>. PMID: 22504886.
- Xu B, Roos JL, Levy S, van Rensburg EJ, Gogos JA, Karayiorgou M. Strong association of *de novo* copy number mutations with sporadic schizophrenia. *Nat Genet*. 2008 Jul;40(7):880-5. <https://doi.org/10.1038/ng.162>. PMID: 18511947.
- Gottesman II, Shields J. A polygenic theory of schizophrenia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1967 Jul;58(1):199-205. <https://doi.org/10.1073/pnas.58.1.199>. PMID: 5231600; PMCID: PMC335617.
- Oskolkova SN. Schizophrenia: a narrative review of etiological and diagnostic issues. *Consortium Psychiatricum* 2022 Sep;3(3):19-34. <https://doi.org/10.17816/CP132>. PMID: 39044913; PMCID: PMC11262116.
- Шмуклер А. Б. Шизофрения. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 176 с. Shmukler AB. Schizophrenia. Moscow: GEOTAR-Media, 2021:176 (in Russian).
- Thaker GK. Defining the schizophrenia phenotype. *Curr Psychiatry Rep*. 2000 Oct;2(5):398-403. <https://doi.org/10.1007/s11920-000-0022-6>. PMID: 11122987.
- Renard SB, Huntjens RJ, Lysaker PH, Moskowitz A, Aleman A, Pijnenborg GH. Unique and overlapping symptoms in schizophrenia spectrum and dissociative disorders in relation to models of psychopathology: A systematic review. *Schizophr Bull*. 2017 Jan;43(1):108-121. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw063>. PMID: 27209638; PMCID: PMC5216848.
- Griffies WS. Impaired Mind-Body Connections in Psychosomatic Patients: A Contemporary Neuropsychodynamic Model. *Psychodyn Psychiatry*. 2019 Fall; 47(3):317-342. <https://doi.org/10.1521/pdps.2019.47.3.317>. PMID: 31448984.
- Корнетов Н.А. Концепция клинической антропологии в медицине. Бюллетень сибирской медицины. 2008. Т. 7, № 1. С. 7-31. Kornetov NA. The concept of clinical anthropology in medicine. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2008;7(1):7-31. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2008-1-7-31> (in Russian).
- Ikeda M, Tanaka S, Saito T, Ozaki N, Kamatani Y, Iwata N. Re-evaluating classical body type theories: genetic correlation between psychiatric disorders and body mass index. *Psychol Med*. 2018 Jul;48(10):1745-1748. <https://doi.org/10.1017/S0033291718000685>. PMID: 29651975; PMCID: PMC6088781.
- Чтецов В.П., Негашева М.А., Лапшина Н.Е. Изучение состава тела у взрослого населения: методические аспекты. Вестник Московского университета. Серия 23: Антропология. 2012. № 2. С. 43-52. Chtetsov VP, Negasheva MA, Lapshina NE. Study of body composition in the adult population: methodological aspects. *Bulletin of Moscow University. Series 23: Anthropology*. 2012;2:43-52 (in Russian).
- Корнетов Н.А. Взаимоотношение основных форм течения шизофрении с морфофенотипом конституции больных (по данным клинко-антропометрического исследования). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1991. Т. 91, № 7. С. 104-108. Kornetov NA. Relationship between the main forms of schizophrenia with the morphophenotype of patients (according to the data of a clinical and anthropometric study). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 1991;91(7):104-108 (in Russian).
- Корнетова Е.Г. Шизофрения с преобладанием негативных нарушений: клинко-конституциональные закономерности, адаптация, терапия: дис. ... д.м.н. Томск, 2016. 447 с. Kornetova EG. Schizophrenia with a predominance of negative disorders: clinical and constitutional patterns, adaptation, therapy: dissertation D. Sc. (Medicine). Tomsk, 2016:447 (in Russian).

16. Sher L, Kahn RS. Suicide in Schizophrenia: An Educational Overview. *Medicina (Kaunas)*. 2019 Jul 10; 55(7):361. <https://doi.org/10.3390/medicina55070361>.
17. Grigoriou M, Upthegrove R. Blunted affect and suicide in schizophrenia: A systematic review. *Psychiatry Res*. 2020 Nov;293:113355. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113355>. PMID: 31295938; PMCID: PMC6681260.
18. Микилев Ф.Ф., Корнетова Е.Г., Лобачева О.А., Корнетов А.Н., Семке А.В. Психометрическая оценка симптомов и клиническая динамика шизофрении в зависимости от конституционально-морфологического типа больных. *Бюллетень сибирской медицины*. 2016. Т. 15, № 2. С. 58-64. Mikilev FF, Kometova EG, Lobacheva OA, Kometov AN, Semke AV. Psychometric assessment of symptoms and clinical dynamics of schizophrenia depending on the constitutional-morphological type of patients. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2016;15(2):58-64. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2016-2-58-64> (in Russian).
19. Корнетова Е.Г., Коваль С.Д., Корнетов А.Н., Паршукова Д.А., Иванова С.А., Семке А.В., Гусакова С.В., Бохан Н.А. Мозговая патология при шизофрении: связь с клиническими и конституциональными факторами. *Якутский медицинский журнал*. 2019. № 1. С. 17-21. Kometova EG, Koval SD, Kometov AN, Parshukova DA, Ivanova SA, Semke AV, Gusakova SV, Bokhan NA. Brain pathology in schizophrenia: relationship with clinical and constitutional factors. *Yakut Medical Journal*. 2019;1:17-21 (in Russian).
20. Корнетова Е.Г., Гончарова А.А., Меднова И.А., Корнетов А.Н., Саприна Т.В., Перчаткина О.Э., Семке А.В. Конституционально-морфологические основы метаболического синдрома у пациентов с шизофренией и лиц без психических расстройств. *Бюллетень сибирской медицины*. 2023. Т. 22, № 1. С. 57-64. Kometova EG, Goncharova AA, Mednova IA, Kometov AN, Saprina TV, Perchatkina OE, Semke AV. Constitutional and morphological bases of metabolic syndrome in patients with schizophrenia and individuals without mental disorders. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2023;22(1):57-64. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-1-57-64> (in Russian).
21. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech*. 2009 May-Jun;2(5-6):231-237. <https://doi.org/10.1242/dmm.001180>. PMID: 19407331; PMCID: PMC2675814.
22. Корнетова Е.Г., Галкин С.А., Корнетов А.Н., Петкун Д.А., Казенных Т.В., Бохан Н.А. Влияние конституционально-морфологических особенностей больных шизофренией на степень выраженности нейрокогнитивного дефицита. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2024. Т. 34, № 1. С. 26-34. Kometova EG, Galkin SA, Kometov AN, Petkun DA, Kazenykh TV, Bokhan NA. The influence of constitutional and morphological features of patients with schizophrenia on the severity of neurocognitive deficit. *Social and Clinical Psychiatry*. 2024;34(1):26-34. <https://doi.org/10.34757/0869-4893.2024.34.1.003> (in Russian).
23. Keefe RS, Harvey PD, Goldberg TE, Gold JM, Walker TM, Kennel C, Hawkins K. Norms and standardization of the Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS). *Schizophr Res*. 2008 Jul;102(1-3):108-15. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.03.024>. Epub 2008 May 20. PMID: 18495435.
24. Саркисян Г.Р., Гурович И.Я., Киф Р.С. Нормативные данные для российской популяции и стандартизация шкалы «Краткая оценка когнитивных функций у пациентов с шизофренией» (BACS). *Социальная и клиническая психиатрия*. 2010. Т. 20, № 3. С. 13-19. Sarkisyan GR, Gurovich IYa, Kif RS. Normative data for the Russian population and standardization of the scale "Brief Assessment of Cognitive Functions in patients with schizophrenia" (BACS). *Social and Clinical Psychiatry*. 2010;20(3):13-19 (in Russian).
25. Корнетов А.Н., Языков К.Г., Корнетова Е.Г., Федоренко О.Ю., Гончарова А.А., Семке А.В., Иванова С.А., Шмуклер А.Б., Бохан Н.А. Нормативная оценка когнитивных функций по шкале «Краткая оценка когнитивных функций у пациентов с шизофренией» (BACS) в томской популяции: конституциональные факторы вариативности. *Сибирский психологический журнал*. 2021. № 82. С. 137-152. Kometov AN, Yazykov KG, Kometova EG, Fedorenko OYu, Goncharova AA, Semke AV, Ivanova SA, Shmukler AB, Bokhan NA. Normative assessment of cognitive functions using the Brief Assessment of Cognitive Functions in Patients with Schizophrenia (BACS) scale in the Tomsk population: constitutional factors of variability. *Siberian Psychological Journal*. 2021;82:137-152. <https://doi.org/10.17223/17267080/82/8> (in Russian).
26. Корнетов Н.А. Соматическая половая дифференциация больных шизофренией по некоторым антропометрическим показателям. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1989. Т. 89, № 5. С. 97-102. Kometov NA. Somatic sexual differentiation of patients with schizophrenia according to some anthropometric indicators. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 1989;89(5):97-102 (in Russian).
27. Sertan Copoglu U, Virit O, Hanifi Kokacya M, Orkmez M, Bulbul F, Binnur Erbagci A, Semiz M, Alpak G, Unal A, Ari M, Savas HA. Increased oxidative stress and oxidative DNA damage in non-remission schizophrenia patients. *Psychiatry Res*. 2015 Sep 30;229(1-2):200-5. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.07.036>. Epub 2015 Jul 15. PMID: 26213375.
28. Joshi YB, Praticò D. Lipid peroxidation in psychiatric illness: overview of clinical evidence. *Oxid Med Cell Longev*. 2014 Apr;2014:828702. <https://doi.org/10.1155/2014/828702>. PMID: 24868318; PMCID: PMC4020299.
29. Ivanova SA, Smimova LP, Shchigoreva YG, Boiko AS, Semke AV, Uzbekov MG, Bokhan NA. Glucose-6-phosphate dehydrogenase and catalase activities in erythrocytes of schizophrenic patients under pharmacotherapy with traditional antipsychotics. *Neurochem J*. 2014;8:66-70. <https://doi.org/10.1134/S1819712414010061>.
30. Hisamatsu T, Okamoto S, Hashimoto M, Muramatsu T, Andou A, Uo M, Kitazume MT, Matsuoka K, Yajima T, Inoue N, Kanai T, Ogata H, Iwao Y, Yamakado M, Sakai R, Ono N, Ando T, Suzuki M, Hibi T. Novel, objective, multivariate biomarkers composed of plasma amino acid profiles for the diagnosis and assessment of inflammatory bowel disease. *PLoS One*. 2012 Jan;7(1):e31131. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0031131>. PMID: 22303484; PMCID: PMC3269436.

31. Kim JS, Kornhuber HH, Schmid-Burgk W, Holzmüller B. Low cerebrospinal fluid glutamate in schizophrenic patients and a new hypothesis on schizophrenia. *Neurosci Lett.* 1980 Dec;20(3):379-382. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(80\)90178-0](https://doi.org/10.1016/0304-3940(80)90178-0). PMID: 6108541.
32. Li C, Wang A, Wang C, Ramamurthy J, Zhang E, Guadagno E, Trakadis Y. Metabolomics in patients with psychosis: A systematic review. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2018 Sep;177(6):580-588. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32662>. PMID: 30076730.
33. Cao B, Wang D, Pan Z, Brietzke E, McIntyre RS, Musial N, Mansur RB, Subramanieapillai M, Zeng J, Huang N, Wang J. Characterizing acyl-carnitine biosignatures for schizophrenia: a longitudinal pre- and post-treatment study. *Transl Psychiatry.* 2019 Jan;9(1):19. <https://doi.org/10.1038/s41398-018-0353-x>. PMID: 30655505; PMCID: PMC6336814.
34. Giesbertz P, Ecker J, Haag A, Spanier B, Daniel H. An LC-MS/MS method to quantify acylcarnitine species including isomeric and odd-numbered forms in plasma and tissues. *J Lipid Res.* 2015 Oct;56(10):2029-2039. <https://doi.org/10.1194/jlr.D061721>. PMID: 26239049; PMCID: PMC4583086.
35. Mednova IA, Chernonosov AA, Kasakin MF, Kornetova EG, Semke AV, Bokhan NA, Koval VV, Ivanova SA. Amino acid and acylcarnitine levels in chronic patients with schizophrenia: A preliminary study. *Metabolites.* 2021 Jan 5;11(1):34. <https://doi.org/10.3390/metabo11010034>.
36. Liu P, Jing Y, Collie ND, Dean B, Bilkey DK, Zhang H. Altered brain arginine metabolism in schizophrenia. *Transl Psychiatry.* 2016 Aug;6(8):e871. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.144>. PMID: 27529679; PMCID: PMC5022089.
37. Xuan J, Pan G, Qiu Y, Yang L, Su M, Liu Y, Chen J, Feng G, Fang Y, Jia W, Xing Q, He L. Metabolomic profiling to identify potential serum biomarkers for schizophrenia and risperidone action. *J Proteome Res.* 2011 Dec 2;10(12):5433-5443. <https://doi.org/10.1021/pr2006796>. PMID: 22007635.
38. Kriisa K, Leppik L, Balõšev R, Ottas A, Soomets U, Koido K, Volke V, Innos J, Haring L, Vasar E, Zilmer M. Profiling of acylcarnitines in first episode psychosis before and after antipsychotic treatment. *J Proteome Res.* 2017 Oct 6;16(10):3558-3566. <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.7b00279>. PMID: 28786289.
39. Newgard CB, An J, Bain JR, Muehlbauer MJ, Stevens RD, Lien LF, Haqq AM, Shah SH, Arlotto M, Slentz CA, Rochon J, Gallup D, Ilkayeva O, Wenner BR, Yancy WS Jr, Eisensohn H, Musante G, Surwit RS, Millington DS, Butler MD, Svetkey LP. A branched-chain amino acid-related metabolic signature that differentiates obese and lean humans and contributes to insulin resistance. *Cell Metab.* 2009 Apr;9(4):311-326. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2009.02.002>. PMID: 19356713; PMCID: PMC3640280.
40. Kornetova EG, Kornetov AN, Mednova IA, Dubrovskaya VV, Boiko AS, Bokhan NA, Loonen AJM, Ivanova SA. Changes in body fat and related biochemical parameters associated with atypical antipsychotic drug treatment in schizophrenia patients with or without metabolic syndrome. *Front Psychiatry.* 2019 Nov 1;10:803. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00803>. PMID: 31736812; PMCID: PMC6838009.
41. Moreira FP, Jansen K, Cardoso TA, Mondin TC, Magalhães PVDS, Kapczinski F, Souza LDM, da Silva RA, Oses JP, Wiener CD. Metabolic syndrome in subjects with bipolar disorder and major depressive disorder in a current depressive episode: Population-based study: Metabolic syndrome in current depressive episode. *J Psychiatr Res.* 2017 Sep;92:119-123. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.03.025>. PMID: 28433948.
42. Корнетова Е.Г., Галкин С.А., Корнетов А.Н., Счастный Е.Д., Петкун Д.А., Меднова И.А., Бохан Н.А. Сравнительное исследование метаболических нарушений у стационарных пациентов с шизофренией и аффективными расстройствами. *Социальная и клиническая психиатрия.* 2024. Т. 34, № 2. С. 5-12. Kornetova EG, Galkin SA, Kornetov AN, Schastnyy ED, Petkun DA, Mednova IA, Bokhan NA. Comparative study of metabolic disorders in inpatients with schizophrenia and affective disorders. *Social and Clinical Psychiatry.* 2024;34(2):5-12 (in Russian).
43. Yaffe K, Weston AL, Blackwell T, Krueger KA. The metabolic syndrome and development of cognitive impairment among older women. *Arch Neurol.* 2009 Mar; 66(3):324-328. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2008.566>. PMID: 19273750; PMCID: PMC2685462.
44. Зуева И.Б., Кривonosов Д.С., Буч А.В., Ким Ю.В. Возможности терапии когнитивных нарушений у пациентов с метаболическим синдромом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2018. Т. 118, № 5. С. 18-22. Zueva IB, Krivonosov DS, Buch AV, Kim YuV. Cognitive impairment in patients with metabolic syndrome. The current treatment possibilities. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2018;118(5):18-22. <https://doi.org/10.17116/jnevro20181185118> (in Russian).
45. Liu CL, Lin MH, Peng LN, Chen LK, Su CT, Liu LK, Chen LY. Late-life metabolic syndrome prevents cognitive decline among older men aged 75 years and over: one-year prospective cohort study. *J Nutr Health Aging.* 2013;17(6):523-526. <https://doi.org/10.1007/s12603-013-0010-2>. PMID: 23732548.
46. Takayanagi Y, Cascella NG, Sawa A, Eaton WW. Diabetes is associated with lower global cognitive function in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2012 Dec;142(1-3):183-187. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.08.034>. PMID: 23031192; PMCID: PMC4004180.
47. Lindenmayer JP, Khan A, Kaushik S, Thanju A, Praveen R, Hoffman L, Cherath L, Valdez G, Wance D. Relationship between metabolic syndrome and cognition in patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2012 Dec;142(1-3):171-176. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.09.019>. PMID: 23106932.
48. Friedman JI, Wallenstein S, Moshier E, Parrella M, White L, Bowler S, Gottlieb S, Harvey PD, McGinn TG, Flanagan L, Davis KL. The effects of hypertension and body mass index on cognition in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2010 Oct;167(10):1232-1239. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.09091328>. PMID: 20634363.

49. Корнетова Е.Г., Галкин С.А., Меднова И.А., Тигунцев В.В., Бойко А.С., Корнетов А.Н., Иванова С.А., Бохан Н.А. Связи между компонентами метаболического синдрома и когнитивными нарушениями у больных шизофренией. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2024. Т. 124, № 3. С. 82-87. Kometova EG, Galkin SA, Mednova IA, Tiguntsev VV, Boiko AS, Kometov AN, Ivanova SA, Bokhan NA. Associations between components of metabolic syndrome and cognitive impairment in patients with schizophrenia. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2024;124(3):82-87. <https://doi.org/10.17116/jnevro202412403182> (in Russian).
50. Березовская М.А., Козлов В.В. Допплерографическая оценка церебрального кровотока у больных параноидной шизофренией. Сибирское медицинское обозрение. 2011. № 5. С. 20-23. Berezovskaya MA, Kozlov VV. Dopplerographic assessment of cerebral blood flow in patients with paranoid schizophrenia. Siberian Medical Review. 2011;5:20-23 (in Russian).
51. Egger ST, Bobes J, Rauen K, Seifritz E, Vetter S, Schuepbach D. Psychopathological symptom load and distinguishable cerebral blood flow velocity patterns in patients with schizophrenia and healthy controls: A functional transcranial doppler study. Front Psychiatry. 2021 Jun 25;12:679021. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.679021>. PMID: 34248715; PMCID: PMC8267584.
52. Галкин С.А., Корнетова Е.Г., Ошкина Т.А., Меднова И.А., Бохан Н.А. Церебральные гемодинамические нарушения у больных шизофренией с метаболическим синдромом. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2024; Т. 124, № 4. С. 80-85. Galkin SA, Kometova EG, Oshkina TA, Mednova IA, Bokhan NA. Cerebral hemodynamic disorders in patients with schizophrenia with concomitant metabolic syndrome. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2024;124(4):80-85. <https://doi.org/10.17116/jnevro202412404180> (in Russian).
53. Martínez AL, Brea J, Rico S, de Los Frailes MT, Loza MI. Cognitive Deficit in Schizophrenia: From Etiology to Novel Treatments. Int J Mol Sci. 2021 Sep 14;22(18):9905. <https://doi.org/10.3390/ijms22189905>.
54. McCutcheon RA, Keefe RSE, McGuire PK. Cognitive impairment in schizophrenia: aetiology, pathophysiology, and treatment. Mol Psychiatry. 2023 May;28(5):1902-1918. <https://doi.org/10.1038/s41380-023-01949-9>.
55. Корнетов А.Н., Корнетова Е.Г., Голенкова А.В., Козлова С.М., Аржанник М.Б., Самойленко Ж.А., Бойко А.С., Семке А.В. Нейрокогнитивный дефицит в клиническом полиморфизме шизофрении: типология, выраженность и синдромальные перекрытия. Бюллетень сибирской медицины. 2019. Т. 18, № 2. С. 107-118. Kometov AN, Kometova EG, Golenkova AV, Kozlova SM, Arzhanik MB, Samoylenko ZA, Boiko AS, Semke AV. Neurocognitive deficit in clinical polymorphism of schizophrenia: typology, severity and syndromic overlaps. Bulletin of Siberian Medicine. 2019;18(2):107-118. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-2-107-118> (in Russian).
56. Корнетова Е.Г., Гончарова А.А., Дмитриева Е.Г., Аржанник А.А., Корнетов А.Н., Семке А.В. Влияние клинических и терапевтических показателей на выраженность нейрокогнитивного дефицита у пациентов с шизофренией. Бюллетень сибирской медицины. 2020. Т. 19, № 3. С. 36-43. Kometova EG, Goncharova AA, Dmitrieva EG, Arzhanik AA, Kometov AN, Semke AV. The influence of clinical and therapeutic parameters on the severity of neurocognitive deficit in patients with schizophrenia. Bulletin of Siberian Medicine. 2020;19(3):36-43. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-3-36-43> (in Russian).
57. Корнетова Е.Г., Галкин С.А., Корнетов А.Н., Меднова И.А., Козлова С.М., Бохан Н.А. Перекрёстное психометрическое исследование пациентов с параноидной шизофренией с наличием или отсутствием суицидальных попыток в анамнезе. Суицидология. 2024. Т. 15, № 1. С. 170-182. Kometova EG, Galkin SA, Kometov AN, Mednova IA, Kozlova SM, Bokhan NA. Cross-sectional psychometric study of patients with paranoid schizophrenia with or without a history of suicide attempts. Suicidology. 2024;15(1):170-182. [https://doi.org/10.32878/suiciderus.24-15-01\(54\)-170-182](https://doi.org/10.32878/suiciderus.24-15-01(54)-170-182) (in Russian).
58. Корнетова Е.Г., Герасимова В.И., Корнетов А.Н., Языков К.Г., Гончарова А.А., Меднова И.А., Семке А.В., Иванова С.А., Бохан Н.А. Влияние когнитивных функций на уровень суицидального риска у больных шизофренией. Суицидология. 2020. Т. 11, № 4. С. 13-25. Kometova EG, Gerasimova VI, Kometov AN, Yazykov KG, Goncharova AA, Mednova IA, Semke AV, Ivanova SA, Bokhan NA. The influence of cognitive functions on the level of suicide risk in patients with schizophrenia. Suicidology. 2020;11(4):13-25. [https://doi.org/10.32878/suiciderus.20-11-04\(41\)-13-25](https://doi.org/10.32878/suiciderus.20-11-04(41)-13-25) (in Russian).
59. Gordillo D, da Cruz JR, Chkonja E, Lin WH, Favrod O, Brand A, Figueiredo P, Roinishvili M, Herzog MH. The EEG multiverse of schizophrenia. Cereb Cortex. 2023 Mar 21;33(7):3816-3826. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhac309>. PMID: 36030389; PMCID: PMC10068296.
60. Teixeira FL, Costa MRE, Abreu JP, Cabral M, Soares SP, Teixeira JP. A narrative review of speech and eeg features for schizophrenia detection: Progress and challenges. Bioengineering (Basel). 2023 Apr 20;10(4):493. <https://doi.org/10.3390/bioengineering10040493>. PMID: 37106680; PMCID: PMC10135748.
61. O'Sullivan SS, Mullins GM, Cassidy EM, McNamara B. The role of the standard EEG in clinical psychiatry. Hum Psychopharmacol. 2006 Jun;21(4):265-71. <https://doi.org/10.1002/hup.767>. PMID: 16783810.
62. Dias Alves M, Micoulaud-Franchi JA, Simon N, Vion-Dury J. Electroencephalogram modifications associated with atypical strict antipsychotic monotherapies. J Clin Psychopharmacol. 2018 Dec;38(6):555-562. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000953>. PMID: 30247179.
63. Wichniak A, Szafranski T, Wierzbicka A, Waliniowska E, Jernajczyk W. Electroencephalogram slowing, sleepiness and treatment response in patients with schizophrenia during olanzapine treatment. J Psychopharmacol. 2006 Jan;20(1):80-5. <https://doi.org/10.1177/0269881105056657>. PMID: 16204327.
64. Галкин С.А., Корнетова Е.Г., Иванова С.А. Сравнительный анализ электроэнцефалограммы у больных

- пизофренией, получающих различные атипичные антипсихотики. Бюллетень сибирской медицины. 2024. Т. 23, № 1. С. 15-22. Galkin SA, Kornetova EG, Ivanova SA. Comparative analysis of the electroencephalogram in patients with schizophrenia receiving various atypical antipsychotics. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2024;23(1):15-22. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-1-15-22> (in Russian).
65. Micoulaud-Franchi JA, Balzani C, Faugere M. Neurophysiologie clinique en psychiatrie: 1 – Techniques, vocabulaires et indications de l'électroencéphalographie conventionnelle. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*. 2013;171:334-341. <https://doi.org/10.1016/j.amp.2013.04.005>.
 66. Галкин С.А., Корнетова Е.Г., Бохан Н.А. Электроэнцефалографическое обследование больных шизофренией с тардивной дискинезией. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2023. Т. 33, № 3. С. 31-35. Galkin SA, Kornetova EG, Bokhan NA. Electroencephalographic examination of patients with schizophrenia with tardive dyskinesia. *Social and Clinical Psychiatry*. 2023;33(3):31-35 (in Russian).
 67. Галкин С.А., Корнетова Е.Г., Ошкина Т.А., Корнетов А.Н., Лебедева В.Ф., Бохан Н.А. Связь функционального состояния головного мозга с клиническими и конституциональными факторами при шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024. Т. 124, № 2. С. 123-128. Galkin SA, Kornetova EG, Oshkina TA, Kornetov AN, Lebedeva VF, Bokhan NA. The relationship between the functional state of the brain and clinical and constitutional factors in schizophrenia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(2):123-128. <https://doi.org/10.17116/jnevro2024124021123> (in Russian).
 68. Galkin SA, Kornetova EG, Oshkina TA, Kornetov AN, Lebedeva VF, Bokhan NA. The relationship between the functional state of the brain and clinical and constitutional factors in schizophrenia. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2024;54:650-654. <https://doi.org/10.1007/s11055-024-01644-4>.
 69. Зенков Л.Р. Клиническая электроэнцефалография (с элементами эпилептологии): руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2011. 355 с. Zenkov L.R. *Clinical electroencephalography (with elements of epileptology): handbook for doctors*. Moscow: MEDpress-inform, 2011:355 (in Russian).
 70. Галкин С.А., Корнетова Е.Г., Тигунцев В.В., Корнетов А.Н., Иванова С.А., Бохан Н.А. Спектральные параметры ЭЭГ у больных параноидной шизофренией с разной степенью выраженности нейрокognитивного дефицита. *Российский психиатрический журнал*. 2023. № 4. С. 31-38. Galkin SA, Kornetova EG, Tiguntsev VV, Kornetov AN, Ivanova SA, Bokhan NA. Spectral parameters of EEG in patients with paranoid schizophrenia with varying degrees of neurocognitive deficit. *Russian Journal of Psychiatry*. 2023;4:31-38. <https://doi.org/10.34757/1560-957X.2023.27.4.003> (in Russian).
 71. Butler PD, Silverstein SM, Dakin SC. Visual perception and its impairment in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2008 Jul 1;64(1):40-7. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.03.023> PMID: 18549875; PMID: PMC2435292.
 72. O'Donnell BF, Swearer JM, Smith LT, Nestor PG, Shenton ME, McCarley RW. Selective deficits in visual perception and recognition in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1996 May;153(5):687-92. <https://doi.org/10.1176/ajp.153.5.687> PMID: 8615416.
 73. Шошина И.И., Шелепин Ю.Е., Конкина С.А., Пронин С.В., Бендера А.П. Исследование парвоцеллюлярных и магноцеллюлярных зрительных каналов в норме и при психопатологии. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2012. Т. 98, № 5. С. 657-664. Shoshina II, Shelepin YuE, Konkina SA, Pronin SV, Bendera AP. Study of parvocellular and magnocellular visual canals in health and psychopathology. *Sechenov Russian Physiological Journal*. 2012;98(5):657-664 (in Russian).
 74. Шошина И.И., Шелепин Ю.Е., Вершинина Е.А., Новикова К.О. Функциональные особенности магноцеллюлярной и парвоцеллюлярной систем при шизофрении. *Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Психология*. 2014. Т. 7, № 4. С. 77-88. Shoshina II, Shelepin YuE, Ver-shinina EA, Novikova KO. Functional features of the magnocellular and parvocellular systems in schizophrenia. *Bulletin of the South Ural State University. Series: Psychology*. 2014;7(4):77-88 (in Russian).
 75. Шошина И.И., Тумова М.А., Вакнин Е.Е., Иванов М.В. Сенсорно-когнитивные нарушения при шизофрении, резистентной к терапии. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2021. Т. 31, № 2. С. 13-17. Shoshina II, Tumova MA, Vaknin EE, Ivanov MV. Sensory-cognitive impairments in therapy-resistant schizophrenia. *Social and Clinical Psychiatry*. 2021;31(2):13-17 (in Russian).
 76. Трегубенко И.А., Исаева Е.Р., Мухитова Ю.В., Шошина И.И. Психофизиологический подход к диагностике когнитивных процессов при шизофрении. *Вестник психотерапии*. 2021. № 77. С. 84-98. Tregubenko IA, Isaeva ER, Mukhitova YuV, Shoshina II. Psychophysiological approach to the diagnosis of cognitive processes in schizophrenia. *Bulletin of Psychotherapy*. 2021;77:84-98 (in Russian).
 77. Levchenko A, Kanapin A, Samsonova A, Fedorenko OYu, Kornetova EG, Nurgaliev T, Mazo GE, Semke AV, Kibitov AO, Bokhan NA, Gainetdinov RR, Ivanova SA. A genome-wide association study identifies a gene network associated with paranoid schizophrenia and antipsychotics-induced tardive dyskinesia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021 Mar 8;105:110134. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110134>. Epub 2020 Oct 13. PMID: 33065217.
 78. Hirjak D, Meyer-Lindenberg A, Kubera KM, Thomann PA, Wolf RC. Motor dysfunction as research domain in the period preceding manifest schizophrenia: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018 Apr;87:87-105. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.01.011>. Epub 2018 Feb 20. PMID: 29410313.
 79. Hirjak D, Kubera KM, Thomann PA, Wolf RC. Motor dysfunction as an intermediate phenotype across schizophrenia and other psychotic disorders: Progress and perspectives. *Schizophr Res*. 2018 Oct;200:26-34. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.10.007>. PMID: 29074330.

80. Walther S, van Harten PN, Waddington JL, Cuesta MJ, Peralta V, Dupin L, Foucher JR, Sambataro F, Morrens M, Kubera KM, Pieters LE, Stegmayer K, Strik W, Wolf RC, Hirjak D. Movement disorder and sensorimotor abnormalities in schizophrenia and other psychoses - European consensus on assessment and perspectives. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2020 Sep;38:25-39. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2020.07.003>. PMID: 32713718.
81. Pieters LE, Deenik J, Tenback DE, van Oort J, van Harten PN. Exploring the relationship between movement disorders and physical activity in patients with schizophrenia: An actigraphy study. *Schizophr Bull.* 2021 Jul 8;47(4):906-914. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbab028>. PMID: 33764476; PMCID: PMC8266591.
82. Самохвалов В.П. Клинико-этологический метод в психиатрии. *Российский психиатрический журнал.* 2006. № 3. С. 28-38. Samokhvalov VP. Clinical and ethological method in psychiatry. *Russian Journal of Psychiatry.* 2006;3:28-38 (in Russian).
83. Таннус А. Особенности диагностики шизофрении с учетом типологии мимики: автореф. дис. ... к.м.н. М., 1986. 24 с. Tannus A. Features of diagnostics of schizophrenia taking into account the typology of facial expressions: dissertation abstract Cand. Sc. (Medicine). Moscow, 1986:24 (in Russian).
84. Коробов А.А. Клинико-этологический метод диагностики психических заболеваний: автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1991. 23 с. Korobov AA. Clinical and ethological method of diagnostics of mental illnesses: dissertation abstract Cand. Sc. (Medicine). Moscow, 1991:23 (in Russian).
85. Гильбурд О.А. Шизофрения: семиотика, герменевтика, социобиология, антропология. Москва: Видар, 2007:359. Gilburd OA. Schizophrenia: semiotics, hermeneutics, sociobiology, anthropology. Moscow: Vidar, 2007:359 (in Russian).
86. Rümke HC. Das Kernsyndrom der Schizophrenie und das "Praecox-Gefühl". *Zentralblatt Gesamte Neurologie und Psychiatrie.* 1941;102:168-169 (in Russian).
87. Van Den Bossche MJ, Johnstone M, Strazisar M, Pickard BS, Goossens D, Lenaerts AS, De Zutter S, Nordin A, Norrback KF, Mendlewicz J, Souery D, De Rijk P, Sabbe BG, Adolfsson R, Blackwood D, Del-Favero J. Rare copy number variants in neuropsychiatric disorders: Specific phenotype or not? *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2012 Oct;159B(7):812-22. doi: 10.1002/ajmg.b.32088. PMID: 22911887.

Поступила в редакцию 22.02.2025
Утверждена к печати 19.05.2025

Корнетова Елена Георгиевна, д.м.н., руководитель отделения эндогенных расстройств НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. Author ID РИНЦ 551536. Author ID Scopus 35285972300. Researcher ID R-6811-2016. ORCID iD 0000-0001-7078-323X.

Галкин Станислав Алексеевич, к.м.н., старший научный сотрудник отделения аддиктивных состояний НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. Author ID РИНЦ 1024759. Author ID Scopus 57211892228. Researcher ID ААТ-6324-2021. ORCID iD 0000-0001-5254-5537. s01091994@yandex.ru

Корнетов Александр Николаевич, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения аффективных состояний НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. Author ID РИНЦ 551548. Author ID Scopus 57199053802. Researcher ID J-9919-2015. ORCID iD 0000-0002-2342-7504. alkornetov@gmail.com

Иванова Светлана Александровна, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. Author ID РИНЦ 133158. Author ID Scopus 36113599800. Researcher ID С-5333-2012. ivanovaniipz@gmail.com

Бохан Николай Александрович, академик РАН, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий отделением аддиктивных состояний, директор НИИ психического здоровья Томского НИМЦ, заведующий кафедрой психиатрии, наркологии и психотерапии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. ResearcherID P-1720-2014. Author ID Scopus 6506895310. ORCID iD 0000-0002-1052-855X. Author ID РИНЦ 152392. SPIN-код РИНЦ 2419-1263. bna909@gmail.com

✉ Корнетова Елена Георгиевна, ekornetova@outlook.com

UDC 616.895.8:575.21:616-056.3:577.171.55:616.89-008.46:612.821.8:616.8-009.1

For citation: Kornetova E.G., Galkin S.A., Kornetov A.N., Ivanova S.A., Bokhan N.A. Phenotypes of schizophrenia. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry.* 2025; 2 (127): 15-32. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-2\(127\)-15-32](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-2(127)-15-32)

Phenotypes of schizophrenia

**Kornetova E.G.¹, Galkin S.A.¹, Kornetov A.N.¹,
Ivanova S.A.¹, Bokhan N.A.^{1,2}**

¹ *Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences
Aleutskaya Street 4, 634014, Tomsk, Russian Federation*

² *Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Siberian State Medical University"
of the Ministry of Health of the Russian Federation
Moskovsky Trakt 2, 634050, Tomsk, Russian Federation*

ABSTRACT

Background. Phenotypic information in medicine in general and in psychiatry in particular is heterogeneous, and the phenotypes themselves can be both clinical and non-clinical, so the inclusion of phenotyping in diagnostic algorithms allows us to obtain more complete data on the patient and the course of the pathological process. **Objective:** to systematize the methodologies for assessing schizophrenia phenotypes. **Materials.** Data from our own long-term studies of schizophrenia phenotypes stratification using anthropometric, neurocognitive, instrumental, laboratory and clinical examinations. **Methods:** clinical-psychopathological, clinical-dynamic, clinical-catamnestic, psychometric, anthropometric, anthropomorphoscopic, neuroimaging, neurophysiological, laboratory. **Discussion.** In a clinical context, a phenotype primarily refers to the normal morphological, physiological or behavioral characteristics of a patient, as well as to deviations from these characteristics that occur during the course of the disease. Thus, in medicine, the study of the phenotype includes a complete and detailed understanding of the spectrum of phenotypic deviations associated with each nosological entity. With this knowledge, physicians can decide whether a sign or symptom observed in a patient is associated with an underlying disease or is an isolated sign, which can help in administering the correct (appropriate) treatment. The schizophrenia phenotype is traditionally determined by the chronic course of psychosis and functional impairment. However, the boundary of the phenotype is likely to be more extensive than the boundary determined by the chronic presence of psychotic symptoms. Mild clinical signs and symptoms, cognitive impairment, and neurophysiological dysfunctions such as impaired sensory sensitivity and smooth eye movement all determine aspects of the schizophrenia phenotype. **Conclusion.** Diagnostic and conceptual approaches are important not only in the treatment of patients with schizophrenia, but also in the development of studies aimed at identifying risk factors and etiological mechanisms, and also in attempts to solve complex problems such as comorbidity and links between diseases with similar clinical manifestations. Phenotyping algorithms allow us to solve these problems.

Keywords: schizophrenia, phenotype, morphophenotype, constitution, metabolic disorders, neurocognitive deficit, electroencephalography, sensory impairment, motor impairment.

Received February 22, 2025

Accepted May 19, 2025

Kornetova Elena G., D. Sc. (Medicine), Head of the Department of Endogenous Disorders, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. Tomsk, Russian Federation. Author ID RSCI 551536. Author ID Scopus 35285972300. ResearcherID R-6811-2016. ORCID iD 0000-0001-7078-323X.

Galkin Stanislav A., Cand. Sc. (Medicine), researcher of the Addictive States Department, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. Tomsk, Russian Federation. Author ID RSCI 1024759. Author ID Scopus 57211892228. Researcher ID AAT-6324-2021. ORCID iD 0000-0001-5254-5537. s01091994@yandex.ru

Kornetov Alexander N., D. Sc. (Medicine), researcher of the Affective States Department, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. Tomsk, Russian Federation. Author ID RSCI 551548. Author ID Scopus 57199053802. Researcher ID J-9919-2015. ORCID iD 0000-0002-2342-7504. alkornetov@gmail.com

Ivanova Svetlana A., D. Sc. (Medicine), Professor, Deputy Director for Research, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. Tomsk, Russian Federation. Author ID RSCI 133158. Author ID Scopus 36113599800. Researcher ID C-5333-2012. ivanovaniipz@gmail.com

Bokhan Nikolay A., Academician of RAS, D. Sc. (Medicine), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of Addictive States Department, director of the Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Head of the Department of Psychiatry, Addictology and Psychotherapy, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation. ResearcherID P-1720-2014. Author ID Scopus 6506895310. ORCID iD 0000-0002-1052-855X. Author ID RSCI 152392. SPIN-code RSCI 2419-1263. bna909@gmail.com

✉ Kornetova Elena G., ekornetova@outlook.com

УДК 616.89-008.1:616.89-008.487:616-089.17-048.44

Для цитирования: Коцюбинский А.П., Протасов А.Р., Исаенко Ю.В., Степанова А.А., Болотова Д.Е. Диссоциативные симптомокомплексы при психических расстройствах. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2025. № 2 (127). С. 33-44. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-2\(127\)-33-44](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-2(127)-33-44)

Диссоциативные симптомокомплексы при психических расстройствах

**Коцюбинский А.П.¹, Протасов А.Р.¹, Исаенко Ю.В.¹,
Степанова А.А.¹, Болотова Д.Е.²**

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации Россия, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8

РЕЗЮМЕ

Выделяемые в МКБ-11 личностные дименсии фактически представляют собой непсихотический уровень тех дименсий, которые обозначаются как психотические в случае развития тяжелых, хронических психических и поведенческих расстройств со стойкими и более тяжелыми симптомами. Это понимание открывает перспективу говорить о расширенном представлении каждой дименсии как о феномене, характеризующимся континуумом выраженности от непсихотического до психотического уровня. Предлагается включить в перечень дименсий её диссоциативный тип. Руководствуясь принципом пятиуровневой представленности всех дименсий в диапазоне от 0 до 4, нами предлагается глоссарий, содержащий конкретные принципы ранжирования диссоциативной дименсии. Такой диагностический подход позволит более точно дифференцировать психические состояния пациентов по степени глубины выраженности заболевания и целостному представлению его клинической картины.

Ключевые слова: диссоциация, диссоциативные расстройства, дименсии, дименсиональный подход, категориальный подход.

ВВЕДЕНИЕ

«Нозологический диктат», который, отражая категориальный диагностический подход, существовал в психиатрии в течение более 100 лет, но, так и не завершившись сколько-нибудь убедительным доказательством правомочности нозологической трактовки выделенных «эндогенных» заболеваний и их принципиальной независимости от «экзогенных» факторов, разочаровал многих приверженцев использования в психиатрии категориального диагностического подхода. В немалой степени это связано с тем, что широкая вариативность симптомов в пределах одного диагностического класса и низкая устойчивость диагноза в течение длительного времени у одного пациента не позволяют создать однородные группы для научного изучения биологических аспектов развития психических расстройств. Как итог – низкая репликация (повторение) результатов биологических исследований в области категориального изучения психических заболеваний. В литературе обоснована перспективность изучения генетических вариантов, ассоциированных с частными фенотипическими проявлениями (психопатологическими симптома-

ми, синдромами, типами течения), так как разнообразие клинической картины эндогенных психозов, вероятно, отражает сложную этиологию и избытие патогенетических механизмов этих расстройств. Тем не менее нозологически центрированное изучение отдельных генов-кандидатов не даёт значительных результатов в этом направлении [1, 2]. Не удивительно, что после глубокого и всестороннего изучения этой проблемы китайские исследователи пришли к выводу, что выявление отдельных генов-кандидатов в психиатрии не всегда приносит ожидаемые результаты [3], в то же время как и в целом изучение генетики отдельных категориальных психических расстройств является малоперспективным. Подчеркивается, что лишь результаты полногеномного исследования ассоциаций (GWAS) спектрально различающихся синдромологических феноменов, а если точнее, то фактически дименсий, позволяют говорить о роли биологии нейронов, доминировании системных эффектов по сравнению с локальными и о значении развития нервной системы в критические периоды формирования биологической составляющей психического расстройства [4].

В результате внимание психиатров всё чаще привлечено к давней концепции единого психоза. Согласно этому воззрению, разные психические заболевания не являются, строго говоря, самостоятельными, а представляют собой частные проявления и разновидности единообразных адаптационно-компенсаторных механизмов, образующих различные клинические конфигурации, обусловленные привходящими обстоятельствами в отношении этиологии. Такое представление мотивирует необходимость рассматривать психические расстройства с точки зрения не только традиционно категориальных, отвечающих нозологическому подходу, но и с позиции размерных характеристик. Как считают M.L. Esterberg, M.T. Compton [5], размерный диагностический подход отражает истинный континуум психозов в популяции; устраняет потерю информации, возникающую при категориальном подходе, так как учитывает больший объем клинических данных, необходимой для вынесения соответствующих рекомендаций по лечению [6]; исключает высокую степень критериев диагностического совпадения, которая существует в настоящее время и используется при диагностике категориальных расстройств. Это позволяет повысить прогностическую способность клинических симптомов, ответа на лечение и исхода имеющегося расстройства [5].

Размерный подход, в основе которого лежит представление о размерности как об отдельном (независимом) признаке целостного объекта, в некоторой степени подводит к возможности количественного определения тяжести симптома или степени нарушения конкретной психологической функции. Это обусловлено тем, что основное значение слова «размерность» сводится к перспективе рангового выражения какого-либо конкретного признака целостного объекта [7], определяемого величиной, полученной в процессе измерения этого признака. В классификациях МКБ-11 и DSM-5 в качестве общих составляющих выделяются следующие психотические размерности: позитивная (бредовая и галлюциаторная), депрессивная, маниакальная, негативная, когнитивная, психомоторно-кататоническая, которые ранжируются согласно 5-балльной шкале [8] в следующем порядке: 0 (нет симптомов), 1 (сомнительная выраженность), 2 (незначительная выраженность), 3 (средняя выраженность), 4 (значительная выраженность), а для когнитивной размерности как 0 (нет), 1 (сомнительное), 2 (легкое), 3 (среднее), 4 (тяжелое). Помимо психотических, также выделяются личностные размерности (негативная аффективность, диссоциальность, отгороженность, дезингибирующие и ананкастные признаки), ранжируемые в интервале от 0 (отсутствие данной размерности) до 4 (тяжелой или значительной выра-

женности, приводящей к частым и длительным декомпенсациям) [9]. Интегральное рассмотрение ранжирования размерностей – в диапазоне их проявлений от невротического до психотического уровня выраженности позволяет определить конкретный доминирующий размерный вектор развития спектра психических расстройств.

ЦЕЛЬ

Обсуждение возможности выделения диссоциативных процессов в отдельную размерность и представление глоссария, согласно которому, основываясь на 5-уровневой оценке представленности размерностей от 0 до 4 (от отсутствия признака до тяжелой степени, соответствующей психотическому уровню), диссоциативные проявления могут быть представлены в диапазоне от отсутствия проявлений (0), сомнительной выраженности – непсихотический уровень нарушения диссоциаций (1), незначительной выраженности – амплифицированный уровень нарушения диссоциаций (2), средней выраженности – субпсихотический уровень нарушения диссоциаций (3), значительной выраженности проявлений, соответствующих психотическому уровню нарушения диссоциаций (4).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для реализации поставленной цели в первую очередь хотелось бы обратить внимание на такой психический процесс, как диссоциация, которая не рассматривается в уже выделенных психотических размерностях и упоминается лишь в личностных размерностях, но на практике в ряде случаев достигает психотических проявлений при развитии психических расстройств. Так как диссоциативные патогенные процессы, вызванные детскими травматическими привязанностями, либо способствуют возникновению психических (например, диссоциативных) расстройств, либо могут по-разному проявляться в других диагностических категориях, усложняя клиническую картину и ухудшая прогноз, предлагается определение психопатологических исходов и выделяется так называемая травматически-диссоциативная размерность (traumatic-dissociative dimension, TDD), часто встречающаяся при расстройствах личности, посттравматическом расстройстве и во множестве других нозологий [10], что отягощает течение заболевания и усложняет лечение таких больных, а поэтому требует отдельного рассмотрения.

Основываясь на многолетнем клинико-динамическом и нейрофизиологическом исследовании истерических состояний (неврозы, психопатии и реактивные психозы), В.Я. Семке установил их нозологическое единство, представленное в рамках «истерической болезни» [11]. Обоснованием послужила общность этиологических, патогенетических и предрасполагающих факторов, которые в стрессовой ситуации, спровоцированной

нарушением интерперсональных отношений, реализуются в форме конверсионно-диссоциативных нарушений и приводят к возникновению разного уровня истерической патологии – невротического, психопатического, психотического. Наряду с общеспецифическими формами реагирования характерны проявления глубинных (подсознательных) психологических механизмов: для невротического регистра – бегство в болезнь, для психопатического – жажда внимания и имитации шаблонов окружающей среды, для психотического – возникновение диссоциации сознания («уход из действительности») [12, 13, 14, 15].

Согласно МКБ-11, диссоциация описывается как «непроизвольное нарушение или разрыв в нормальной интеграции одного или нескольких из следующих элементов: личности, ощущений, восприятий, аффектов, мыслей, воспоминаний, контроля над телесными движениями или поведением» [16]. Психическая травма и диссоциация – это два тесно связанных понятия в психопатологии [17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25]. Клинические и эмпирические данные приводят к выводу, что диссоциативные патогенетические процессы травмы «привязанности», которые совершаются родителями или другими опекунами, порождают диссоциативные симптомы, доминирующие в клинических картинах ПТСР, пограничного и диссоциативного личностных расстройств, в то же время они могут проявляться в различной степени выраженности практически во всех диагностических категориях DSM-IV как комплексная оценка тяжелого состояния пациента [26].

В настоящее время концепция диссоциации по-прежнему широко обсуждается и является актуальной теоретической и практической проблемой, но всё ещё не предоставляя четкого общепринятого определения [27]. Среди прочего одна из причин расплывчатости и отсутствия ясности заключается в различном использовании этого термина. Следует отметить существование двух гипотез, имеющих разные определения, механизмы и последствия лечения диссоциативного процесса: «отстраненность» (compartment) и «разделение» (detachment) [28].

Отстранённость, или изолирующая диссоциация (изолирующий компартмент), является дефицитом способности контролировать психические процессы, формируется у личностей истероидного круга [29] и характеризуется нарушением способности контролировать те психические процессы, которые в норме доступны контролю со стороны сознания [30]. Изолирующий компартмент не сопровождается полной сепарацией (отчуждением) стресс-провоцированных событий и заключается в сохранении способности тестировать реальность [31, 32].

Разделение (отделение), или сепарирующая диссоциация (detachment), характеризуется полным отчуждением осознания себя в качестве объекта восприятия [32, 33, 34], т.е. аномалией префлексивного самосознания [35, 36]. В этом случае имеет место частичная или полная элиминация из сферы внутренней реальности не только когнитивных, но и эмоциональных составляющих внешнего стрессорного воздействия [34], когда резко снижается критическая оценка создавшейся ситуации, «способность тестирования реальности» (dysfunctional reality testing abilities) [37]. При этом проявления диссоциации (отчуждение тех или иных психических функций) оказываются более стойкими и более протяженными во времени, чем при изолированной диссоциации, сопровождаясь отчуждением (полным или частичным) травматического события и его серьезных психологических последствий.

Наиболее часто в этом случае в группе диссоциативных расстройств в качестве объектов психопатологического анализа выступают явления ауто-, алло- и соматопсихической деперсонализации, а также психической анестезии (anaesthesia psychica dolorosa), когда целостное восприятие себя замещаются ощущением несвязности, отстраненности, чуждости, разобщенности [38] вплоть до полного отчуждения [32, 33, 34], или конверсионно-диссоциативные расстройства в виде искажения кодирования, преобразования информации о произошедшем событии [39, 40, 41]. Вместе с тем известно, что стресс-обусловленная диссоциация и связанные с ней конверсионно-диссоциативные расстройства в случае прекращения такого стимула, как травма или эмоциональное потрясение, как правило, достигают быстрой редукции проявлений скованности, потерянности. Однако в некоторых случаях развитие психических расстройств обусловлено тем, что диссоциативные проявления сохраняются достаточно продолжительное время, амплификационно усложняясь и приобретая дезадаптивный характер [42]. В результате некоторые из пациентов, первоначально пребывая в состоянии сильного стресса, в дальнейшем демонстрируют большинство из шизофренических симптомов первого уровня по Шнейдеру [43], а в случае наблюдаемых у них таких диссоциативных переключений, как лабильность настроения, – шизоаффективное или биполярное расстройство на психотическом уровне.

Это обстоятельство делает возможным рассмотрение диссоциации как отдельного-dimensionalного признака, требующего ранжирования в соответствии со степенью выраженности. Непсихотический уровень в таком случае будет представлен деперсонализацией и личностной диссоциацией.

Феномены деперсонализации широко распространены среди лиц без явных психических расстройств при отсутствии гендерной предпочтительности. Верификация распространенности и клинической структуры деперсонализационных симптомов у лиц молодого возраста показала, что деперсонализационные симптомы в то или иное время выявлялись у 94% обследованных студентов, причем чаще возникали у лиц с расстройством личности, невротическими и связанными со стрессом расстройствами [44]. В структуре тревожных расстройств диссоциативные симптомы в виде элементов вытеснения, включая частичную амнезию и конверсионные феномены, встречались у пациентов с паническим расстройством (27%), агорафобией (16%), генерализованным тревожным расстройством (6%); при ПР и агорафобии приступообразный страх и тревога сопряжены с острыми диссоциативными состояниями в результате транзиторного сужения сознания по механизму самогипнозизации [45]. Деперсонализация является своеобразным защитным процессом сознания для нейтрализации тяжелых переживаний и неприятных эмоций; защитно-адаптационная функция заключается в искажении, отрицании, трансформации, фальсификации восприятия угрожающей реальности, защите идентичности посредством отчуждения, отстранения от собственной личности [46]. Синдром деперсонализации, равным образом как и другие психопатологические синдромы, не обладает строгой нозологической специфичностью и встречается при широком круге расстройств; деперсонализация отчуждения и расщепления наблюдается как при тяжелых психотических расстройствах, так и у практически здоровых лиц при воздействии экстремальных факторов [47].

Деперсонализационный синдром обычно развивается на фоне пограничного или шизоидного расстройства личности. Преморбидные характеристики таких пациентов отличаются двойственностью натуры (диссоциированностью, интерпретируемой в психоаналитической литературе как проявление множественной личности) и полярностью дименсиональной личностной структуры, что обуславливает существование личности как бы в двух измерениях: во внутренней (аутизм с ощущением отстраненности от внешнего мира) и внешней реальности (конвенциональные установки личности, направленные на следование социальным нормам) [49]. Целесообразно отметить, что наличие двойственности натуры рассматривается в ряде исследований в качестве одной из наиболее важных характеристик шизоидного расстройства личности. По выражению Е. Kretschmer (1930), у шизоидов «различают внешнюю сторону и глубину»; согласно П.Б. Ганнушкину (1933), «в психике шизоидов словно две плоскости».

По материалам обследования группы больных с депрессивными эпизодами легкой степени в рамках рекуррентного депрессивного расстройства и биполярного депрессивного расстройства нарушение самосознания было представлено деперсонализацией измененности, которая по мере утяжеления приобретала черты, присущие деперсонализации утраты, присущей для более тяжелых фаз РДР и БАР, а также для периодов обострения дистимии. Обнаружена прямо пропорциональная связь выраженности деперсонализационных расстройств при депрессивных состояниях со степенью снижения настроения и обратно пропорциональная – со степенью идеаторного торможения. [49].

Не обладая строгой нозологической специфичностью, деперсонализационные нарушения встречаются при широком круге расстройств. Наличие этих симптомов свидетельствует о существовании у индивидуума психического дистресса [44]. Наиболее распространенные систематики деперсонализационных расстройств основаны на топографическом и феноменологическом принципах. Идея ранжировать нарушения самосознания только на основании феноменологического принципа вступает в противоречие с клинической реальностью. При оценке тяжести деперсонализационных расстройств следует учитывать совокупность клинических признаков: спонтанное или спровоцированное появление, устойчивость или лабильность нарушений, наличие или отсутствие ассоциированной психопатологической симптоматики [47].

В рамках клинико-патогенетического подхода в качестве самостоятельного феномена принято выделять невротическую деперсонализацию [50], сочетающуюся, как правило, с депрессивными, тревожно-фобическими, вегетативными нарушениями. Критическое отношение к состоянию при этом сохранено. Проявления носят преходящий и обратимый характер. Эгодистонический характер невротической деперсонализации позволяет некоторым авторам сближать её с обсессивно-компульсивным расстройством, отмечая наиболее частое возникновение подобной симптоматики в рамках этой нозологии [51, 52].

В отличие от невротической, сверхценная деперсонализация феноменологически определяется явлениями утраты и является крайним вариантом деперсонализации измененности и отчуждения. В соответствии с принципом топографической систематики деперсонализации было выдвинуто предположение о трехкомпонентной модели «психического содержания личности», в которой находят отражение психические процессы, телесность, окружающий мир [53], и выделены три разновидности деперсонализации: аутопсихическая, соматопсихическая и аллопсихическая.

Личностная диссоциация

Дезинтеграция психических функций на непсихотическом уровне выраженности варьируется в диапазоне от легких проявлений, которые могут быть уже на уровне константных проявлений психического диатеза, касаясь недостаточности взаимодействия между разными психическими функциями и «расщепления» различных сфер психики [54], до более выраженных проявлений в виде полифрагментированной множественной личности. Последняя представляет собой диссоциацию личностной идентичности, связанную с тем, что при длительном существовании неразрешимых проблем и межличностных сложностей конверсионные расстройства, определяемые внутриличностными адаптационно-компенсаторными механизмами, могут протекать длительно, приобретая черты диссоциативности, и оцениваемые в этом случае как личностное развитие [55] с произвольным нарушением или сбоем целостного функционирования одной или более из следующих сфер: личностная идентичность, ощущения, восприятие, эмоции, мышление, память, контроль над движениями тела или поведением. Такое состояние подразделяют на целостную диссоциацию личностной идентичности (код по МКБ-11 6B64) и частичное диссоциативное расстройство личностной идентичности, кодируемое по МКБ-11 как 6B65.

В рамках непсихотического уровня выраженности можно рассматривать также сверхценные или нозогенные диссоциативные реакции, представляющие собой кататимно-заряженный реактивно-шизоидный комплекс [8] расстройств, характеризующийся сочетанием аутистического отчуждения с утратой чувства реальности [19].

Аmplифицированный непсихотический уровень выраженности нарушения диссоциаций, к которому в первую очередь можно отнести непсихотические проявления аутохтонных психических расстройств шизофренического спектра.

В отличие от непсихотических конверсионно-диссоциативных расстройств, амплифицированные конверсионно-диссоциативные явления характеризуются отсутствием психогенеза, оторванностью от внешних обстоятельств, а также некоторыми особенностями клинической картины и динамики состояния, что делает правомочным предположение об иных, чем при невротических состояниях, патогенетических механизмах этих расстройств и их близости к расстройствам шизофренического спектра [56]. В этом случае отмечается: 1) наличие сложных связей истерических расстройств с фобиями, навязчивыми влечениями, яркими овладевающими кататимно окрашенными представлениями (о «необыкновенной любви», идеальных взаимоотношениях с объектом экстаических привязанностей), вспышками генерализованной тревоги

и сенестоипохондрическими симптомокомплексами; 2) инертность истерических невротоподобных проявлений – длящиеся месяцами контрактуры, гиперкинезы, стойкая афония, дисфагия, писчий спазм и др.; 3) обильное и рано начавшееся в структуре заболевания патологическое фантазирование с отстраненным содержанием, напоминающим сновидения или грезы и носящее грубый, вычурный и даже нелепый характер, с чувством охваченности, яркой визуализацией сценподобных причудливых представлений пациента в глазах окружающих; при этом собственные фантазии принимаются за истинную действительность, что приводит к серии неудач и разочарований.

Это же относится к частоте встречаемости и качественному отличию деперсонализационных феноменов. Пациенты с непсихотическими расстройствами шизофренического спектра демонстрируют большую степень выраженности деперсонализации, чем пациенты с невротическими расстройствами [58]. У пациентов с заболеваниями шизофренического спектра преобладала аутопсихическая деперсонализация (71,88%), в изолированном виде (46,9%), реже были представлены соматопсихическая и аллопсихическая деперсонализации. При этом деперсонализация не всегда была созвучна с симптомами основного заболевания, часто она существовала автономно [57] и обнаруживалась на доманифестном этапе психического расстройства, сохраняясь в структуре психоза [58], принимая гротескные, утрированные формы [59, 60, 61].

В противоположность непсихотическим деперсонализационно-дереализационным расстройствам амплифицированный деперсонализационно-дереализационный синдром преимущественно касается аутопсихической деперсонализации (в той её части, которая имеет отношение к идеаторной форме самосознания).

Отчуждение восприятия целостности, единства своего Я проявляется в следующем: чувстве утраты представлений о единстве и границах Я, расщепленности в окружающем, потере индивидуальной специфичности, изменении восприятия активности в виде ощущения раздвоения: больные отмечают, что в них как бы параллельно существуют две личности, два ряда душевных процессов развиваются одновременно. При максимальном развитии состояния у больных возникает чувство, что они исчезают, превращаются в «ничто», «пустоту», «вакуум», «точку». Искажение чувства целостности и имеющаяся в силу этого разрозненность восприятия может имитировать диссоциативное сужение или выпадение полей зрения без истинного их нарушения (жалобы на неспособность видеть предметы целиком, вследствие чего приходится переводить взор с одной части предмета на другую, чтобы осмотреть его во всей полноте) [38].

Отчуждение дифференцированности эмоций характеризуется появлением мучительного чувства утраты эмоций (обида, сострадания, привязанности или радости), потерей эмоционального резонанса – больные субъективно переживают полное бесчувствие к близким людям, утрату способности ощущать удовольствие и неудовольствие, радость, любовь, ненависть или грусть, образно называют себя «живыми трупами». Сюда же следует отнести и некоторые жалобы на «утрату» или «прерывистость» чувства времени (больной видит движение часовых стрелок, но время для него как будто застыло на месте), с переживанием неподвижности, отсутствием перемен. Время может казаться лишенным сколько-нибудь субъективно значимого эмоционального наполнения, «пустым». В то же время в этом случае, несмотря на предъявляемые жалобы об отсутствии эмоций, реальная сохранность подтверждается поведением пациентов [38].

Отчуждение идеаторных форм самосознания проявляется в том, что пациенты воспринимают себя полностью лишенными собственного мировоззрения, взглядов, суждений, превращенными в безликих личностей. Свое поведение они считают «неестественным», «наигранным», что делает их «чужими среди людей», затрудняет общение с окружающими, отчуждает от других. При развитой картине нарушения аутопсихики объективно возникает расстройство способности к социальным коммуникациям. При соматопсихической деперсонализации отмечается переживание утраты витальных чувств (чувство насыщения, голода, как будто бы высохло тело, кончилась жизнь). При аллопсихической деперсонализации в некоторых случаях возможно возникновение деперсонализационного ощущения присутствия постороннего или «олицетворенная осознанность», при которой больной чувствует то же самое, что и при чьем-то реальном взгляде на себя, прекрасно зная при этом, что за его спиной никого нет.

Субпсихотический уровень выраженности нарушения диссоциаций. При дальнейшей генерализации диссоциативных расстройств на первый план выступают явления психической анестезии. Чувство бесчувствия проявляется потерей эмоционального резонанса, явления аутопсихической деперсонализации при этом могут достигать степени полного отчуждения, потери своего Я. Такого рода переживания наблюдались у 3 пациентов с шизофренией (9,3% от общей выборки) [57]. В ряде случаев диссоциативные субпсихотические нарушения выступают в форме изменения сознания активности Я – все поступки воспринимаются как нечто механическое, бессмысленное, чуждое. Чувство утраты связи с окружающими усиливается до ощущения полного непонимания поведения людей, взаимоотношений между ними.

Другая форма диссоциативных субпсихотических нарушений – изменение сознания идентичности Я и возникновение в этом случае противопоставления сознания Я внешнему миру. Больной перестает ощущать себя как личность, испытывает мучительную зависимость от окружающих – у него нет ничего своего, его мысли и поступки механически перенимаются у других людей, он лишь разыгрывает роли, переходит в совершенно чуждые для себя образы. В этом случае отмечается выраженность суицидальных тенденций с попытками их реализации. При субпсихотических диссоциативных нарушениях, в отличие от психотической деперсонализации, отсутствует ощущение сделанности собственных мыслей, поступков и движений.

Психотический уровень выраженности нарушения диссоциаций – бредовая деперсонализация. Изучение психопатологической структуры бредовой деперсонализации позволило выделить в её составе перцептивный, идеаторный (когнитивный), аффективный и поведенческий компоненты, с их помощью возможно проанализировать структуру синдрома. На разных этапах динамики бредовой деперсонализации соотношение этих компонентов было разным. Причем в данном исследовании [62] систематизация бредовой деперсонализации проводилась с опорой на работы К. Науг (1939), с разделением её на ауто-, сомато- и аллопсихический варианты, каждый из которых имеет свое содержание бредовых переживаний. Аутопсихическая бредовая деперсонализация (92,6%) проявлялась синдромом двойников (отрицательных, или синдромом Капра; положительных, или синдромом Фреголи, а также собственных двойников), бредом одержимости. Соматопсихическая бредовая деперсонализация (41,2%) представлена бредом физического перевоплощения и нигилистическим ипохондрическим бредом (бред Котара). Аллопсихическая бредовая деперсонализация (27,9%) характеризуется бредовым переживанием измененности, нереальности или отсутствия окружающего мира. Больные убеждены, что вокруг них «разыгрывается театр» (бред инсценировки), что попали в параллельный мир («бред параллельных миров»), что окружающий мир вообще не существует (нигилистический мегаломанический бред, «бред гибели мира»). Тотальная бредовая деперсонализация (7,0%) проявлялась бредом тотального перевоплощения и нигилистическим мегаломаническим бредом [62]. При изучении бредовой деперсонализации с точки зрения феноменологических особенностей следует выделить феномен расщепления, представленный бредом одержимости, двойников, параллельных миров. Он заключался в чувственном переживании и убежденности больного в расщеплении своего психического Я

или окружающего мира, разделении психического и физического Я. На этом основании можно выделить параноидную и онейроидную деперсонализацию, возникающую при исчезновении переживаний собственного Я [62].

Как известно, симптомы психических расстройств сложно поддаются измерению. Психические расстройства, так же как и образующие их симптомы, подлежат лишь ранжированию [7]. Ранговая оценка некоторых признаков симптомов (с точки зрения интенсивности выраженности, тяжести и длительности) представляется маловероятной для количественного сравнения различных психических симптомов между собой (рассматриваемых как разные объекты измерения).

Сказанное определяет ограниченность использования шкалы диссоциации (Dissociative Experience Scale, DES) [63, 64] для широкого диапазона диссоциативных расстройств. Шкала состоит из 28 вопросов, испытуемого просят ответить, как часто в повседневной жизни он переживает то или иное диссоциативное состояние. Ответы даются с использованием 11-балльной визуальной аналоговой шкалы (0-100%). Выделяют три уровня диссоциации: *1-й уровень* – «отщепление» намечено слабо, степень осознания переживаний недостаточно четко соотносится с другими психологическими контекстами и объективными ситуациями; *2-й уровень* – на передний план выступает качество осознания, нормальное их противопоставление объективной действительности нарушается, границы между Я и окружающим миром смещаются; *3-й уровень* характеризуется глубокой степенью изменения осознания, при котором наступает «отщепление» в его развитом виде, в форме полной диссоциации между актуальным содержанием переживаний и мозговой деятельностью. При этом шкала не предназначалась в качестве диагностического инструмента, поэтому высокие оценки не должны быть истолкованы как признак диагноза диссоциативных расстройств. Дименсиональный подход в некоторой степени подводит к возможности количественно определить тяжесть симптома или степень нарушения конкретной психологической функции. В связи с этим растет понимание того, что психопатологию можно (и необходимо) оценивать по степени её тяжести [65], включая подпороговую симптоматику, которая позволит определять нарушения уже на начальных этапах. Однако недостатком такого подхода является его повышенная сложность и, следовательно, меньшая клиническая полезность по сравнению с категориальной классификацией [65], что в определенной степени можно преодолеть выделением не только новых дименсиональных характеристик, но и с помощью «понятного» клиницисту ранжирования дименсиональных признаков.

Таким образом, дименсиональный подход полезен для отражения истинного континуума психозов, позволяет устранить потерю информации, возникающую в процессе категоризации данных, а также исключает высокую степень совпадения между категориально определенными в настоящее время расстройствами (порождая искусственную проблему коморбидности), что повышает прогностическую способность клинических симптомов в определении дальнейшего ответа на терапию и возможных исходов заболевания [5]. При этом категориальная и дименсиональная модели психических расстройств не являются антагонистическими. Взаимно дополняя друг друга, в совокупности они создают в сообществе специалистов единую точку зрения о полиэтиологическом механизме развития психического заболевания и глубине его выраженности.

Диссоциация, встречающаяся во многих нозологических единицах с присущими внутри каждой из них единой причиной возникновения, механизмом развития, клиническими проявлениями, безусловно, требует акцентированного внимания и дифференцированного подхода при персонализированной терапии пациентов. Диапазон выраженности этих проявлений может свидетельствовать не только о разных патогенетических механизмах этого состояния, но и об адаптационно-компенсаторном потенциале имеющихся у индивидуума возможностей. В начале развития психических расстройств диссоциация выполняет роль психологической защиты и является наилучшей возможной адаптацией организма к ситуации. Но на более поздних этапах формирования психических расстройств из-за истощения защитных возможностей индивидуума проявления диссоциации становятся автоматическими и неадаптивными.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи с растущим в последнее время интересом к дименсиональному подходу вопрос о выделении дополнительных дименсий становится актуальным. Диссоциативные процессы, встречающиеся при различных психических расстройствах и проявляющиеся в широком диапазоне – от невротического до психотического уровня, могут утяжелять клиническую картину и течение заболевания, а значит, требуют дополнительных терапевтических вмешательств. Выделение диссоциативных симптомокомплексов в отдельный признак может способствовать не только более подробному пониманию механизмов возникновения психических расстройств, но и содействует проведению их более эффективной терапии.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнялась в рамках основного плана НИР ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Так как исследование выполнено без участия живых людей, биологических материалов человека и носит обзорный характер, одобрение локальным этическим комитетом не требуется.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Резник А.М., Костюк Г.П., Морозова А.Ю., Захарова Н.В. Проблемы предпосылок шизофрении по данным молекулярно-генетических исследований. *Health, Food & Biotechnology*. 2016. Т. 1, № 1. С. 27-45. Reznik AM, Kostyuk GP, Morozova AYU, Zakharova NV. Problems of genetic prerequisites of schizophrenia – data of molecular-genetic research. *Health, Food & Biotechnology*. 2019;1(1):27-45 <https://doi.org/10.36107/hfb.2019.il.s163> (in Russian).
2. Harrison PJ. Recent genetic findings in schizophrenia and their therapeutic relevance. *J Psychopharmacol*. 2015 Feb;29(2):85-96. <https://doi.org/10.1177/0269881114553647>. Epub 2014 Oct 14. PMID: 25315827; PMCID: PMC4361495.
3. Hewitt JK. Editorial policy on candidate gene association and candidate gene-by-environment interaction studies of complex traits. *Behav Genet*. 2012 Jan;42(1):1-2. <https://doi.org/10.1007/s10519-011-9504-z>. Epub 2011 Sep 18. PMID: 21928046.
4. Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, Tsai JY, Sackler RS, Haynes C, Henning AK, SanGiovanni JP, Mane SM, Mayne ST, Bracken MB, Ferris FL, Ott J, Barnstable C, Hoh J. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science*. 2005 Apr 15;308(5720):385-9. <https://doi.org/10.1126/science.1109557>. Epub 2005 Mar 10. PMID: 15761122; PMCID: PMC1512523.
5. Esterberg ML, Compton MT. The psychosis continuum and categorical versus dimensional diagnostic approaches. *Curr Psychiatry Rep*. 2009 Jun;11(3):179-84. <https://doi.org/10.1007/s11920-009-0028-7>. PMID: 19470278.
6. Van Os J, Gilvarry C, Bale R, Van Horn E, Tattan T, White I, Murray R. A comparison of the utility of dimensional and categorical representations of psychosis. *UK700 Group. Psychol Med*. 1999 May;29(3):595-606. <https://doi.org/10.1017/s0033291798008162>. PMID: 10405080.
7. Marková IS, Berrios GE. Epistemology of psychiatry. *Psychopathology*. 2012;45(4):220-7. <https://doi.org/10.1159/000331599>. Epub 2012 May 22. PMID: 22627668.
8. Gaebel W. Status of psychotic disorders in ICD-11. *Schizophr Bull*. 2012 Sep;38(5):895-8. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs104>. PMID: 22987845; PMCID: PMC3446222.
9. Чеснокова О.И. Расстройства личности в международной классификации болезней 11 пересмотра (МКБ-11). *Омский психиатрический журнал*. 2017. № 4 (14). С. 4-9. Chesnokova OI. Personality disorders in The International Classification of Diseases, 11th revision (ICD-11). *Omsk Psychiatric Journal*. 2017;4(14):4-9 (in Russian).
10. Farina B, Liotti M, Imperatori C. The role of attachment trauma and disintegrative pathogenic processes in the traumatic-dissociative dimension. *Front Psychol*. 2019 Apr 26;10:933. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.00933>. PMID: 31080430; PMCID: PMC6497769.
11. Семке В.Я., Белокрылова М.Ф. «Истерическая болезнь»: современные аспекты нозологической специфичности и психосоматических соотношений. *Психические расстройства в общей медицине*. 2006. № 1. С. 16-22. Semke VYa, Belokrylova MF. “Hysterical disease”: modern aspects of nosological specificity and psychosomatic relationships. *Mental Disorders in General Medicine*. 2006;1:16-22 (in Russian).
12. Семке В.Я. Истерические состояния. М.: Изд-во Медицина, 1988. 224 с. Semke VYa. Hysterical illness. Moscow: Meditsina Publishing House, 1988:224 (in Russian).
13. Бохан Н.А., Овчинников А.А., Султанова А.Н. Диссоциация, как механизм психологической защиты при адаптации в иную культурную среду. *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2017. № 1. С. 26-30. Bokhan NA, Ovchinnikov AA, Sultanova AN. Dissociation as a mechanism of psychological defense in adapting to a different cultural environment. *V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2017;1:26-30 (in Russian).
14. Бохан Н.А., Овчинников А.А. Диссоциативная модель формирования алкоголизма. Томск: Изд-во Том. ун-та, 2008. С. 156-166. Bokhan NA, Ovchinnikov AA. Dissociative model of alcoholism formation. Tomsk: Tomsk University Press, 2008:156-166 (in Russian).
15. Камалдинов Д.О., Киселева Л.Т., Овчинников А.А. Влияние социума и статус «моратория на идентичность» при формировании аддикции. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 1999. № 2-3. С. 396-397. Kamatdinov DO, Kiseleva LT, Ovchinnikov AA. The influence of society and the status of the “moratorium on identity” in the formation of addiction. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 1999;2-3:396-397 (in Russian).
16. Всемирная организация здравоохранения. МКБ-11. 2018. World Health Organization. ICD-11. 2018. (in Russian).
17. Liotti G. Trauma, dissociation, and disorganized attachment: Three strands of a single braid. *Psychotherapy: Theory, Research, Practice, Training*. 2004;41(4):472-86. <https://doi.org/10.1037/0033-3204.41.4.472>.

18. Liotti G. Conflicts between motivational systems related to attachment trauma: Key to understanding the intra-family relationship between abused children and their abusers. *J Trauma Dissociation*. 2017 May-Jun;18(3):304-318. <https://doi.org/10.1080/15299732.2017.1295392>. Epub 2017 Mar 1. PMID: 28318416.
19. Briere J, Scott C, Weathers F. Peritraumatic and persistent dissociation in the presumed etiology of PTSD. *Am J Psychiatry*. 2005 Dec;162(12):2295-301. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.12.2295>. PMID: 16330593.
20. Van der Hart O, Nijenhuis ERS, Steele K. The haunted self: Structural dissociation and the treatment of chronic traumatization. WW Norton & Company, 2006.
21. Schore AN. Attachment trauma and the developing right brain: Origins of pathological dissociation. In: PF Dell, JA O'Neil (eds.). *Dissociation and the dissociative disorders: DSM-V and beyond*. Routledge/Taylor & Francis Group: 107-141.
22. Sar V. Developmental trauma, complex PTSD, and the current proposal of DSM-5. *Eur J Psychotraumatol*. 2011;2(1):5622. <https://doi.org/10.3402/ejpt.v2i0.5622>. Epub 2011 Mar 7. PMID: 22893823; PMCID: PMC3402152.
23. Şar V. Parallel-distinct structures of internal world and external reality: Disavowing and re-claiming the self-identity in the aftermath of trauma-generated dissociation. *Front Psychol*. 2017 Feb 17;8:216. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00216>. PMID: 28261144; PMCID: PMC5313499.
24. Farina B, Speranza AM, Dittoni S, Gnoni V, Trentini C, Vergano CM, Liotti G, Brunetti R, Testani E, Della Marca G. Memories of attachment hamper EEG cortical connectivity in dissociative patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2014 Aug;264(5):449-58. <https://doi.org/10.1007/s00406-013-0461-9>. PMID: 24121863.
25. Farina B, Imperatori C. What if dissociation were a psychopathological dimension related to trauma? Authors' reply to diagnostic challenges leading to underdiagnosis of dissociative disorders. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017;13:409-10. <https://doi.org/10.2147/NDT.S131439>.
26. Farina B., Liotti G. Does a dissociative psychopathological dimension exist? A review on dissociative processes and symptoms in developmental trauma spectrum disorders. *J Treatment Evaluation*. 2013;10(1):11-8.
27. van der Hart O, Dorahy MJ. History of the concept of dissociation. In: PF Dell, JA O'Neil (eds.). *Dissociation and the dissociative disorders: DSM-V and beyond*. Routledge/Taylor & Francis Group, 2009: 3-26.
28. Brown RJ. Different types of "dissociation" have different psychological mechanisms. *J Trauma Dissociation*. 2006;7(4):7-28. https://doi.org/10.1300/J229v07n04_02. PMID: 17182491.
29. Петелин Д.С. Нозогенные реакции с явлениями аутоагрессии (феномен откладывания) при злокачественных новообразованиях: автореф. дис. ... к.м.н. М., 2018. 22 с. Petelin DS. Nosogenic reactions with autoaggression phenomena (postponement phenomenon) in malignant neoplasms: author's dissertation abstract Cand. Sc. (Medicine). Moscow, 2018:22 (in Russian).
30. Cardena E, Spiegel D. Dissociative reactions to the San Francisco Bay Area earthquake of 1989. *Am J Psychiatry*. 1993 Mar;150(3):474-8. <https://doi.org/10.1176/ajp.150.3.474>. PMID: 8434665.
31. van der Hart O, Nijenhuis E, Steele K, Brown D. Trauma-related dissociation: conceptual clarity lost and found. *Aust N Z J Psychiatry*. 2004 Nov-Dec;38(11-12):906-14. <https://doi.org/10.1080/j.1440-1614.2004.01480.x>. PMID: 15555024.
32. Holmes EA, Brown RJ, Mansell W, Fearon RP, Hunter EC, Frasquilho F, Oakley DA. Are there two qualitatively distinct forms of dissociation? A review and some clinical implications. *Clin Psychol Rev*. 2005 Jan;25(1):1-23. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2004.08.006>. PMID: 15596078.
33. Allen JG, Console DA, Lewis L. Dissociative detachment and memory impairment: reversible amnesia or encoding failure? *Compr Psychiatry*. 1999 Mar-Apr;40(2):160-71. [https://doi.org/10.1016/s0010-440x\(99\)90121-9](https://doi.org/10.1016/s0010-440x(99)90121-9). PMID: 10080264.
34. Guralnik O, Giesbrecht T, Knutelska M, Sirroff B, Simeon D. Cognitive functioning in depersonalization disorder. *J Nerv Ment Dis*. 2007 Dec;195(12):983-8. <https://doi.org/10.1097/NMD.0b013e31815c19cd>. PMID: 18091191.
35. Parnas J. Genetics and psychopathology of spectrum phenotypes. *Acta Psychiatr Scand*. 2000 Jun;101(6):413-5. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0447.2000.101006413.x>. PMID: 10868464.
36. Parnas J, Bovet P, Zahavi D. Schizophrenic autism: clinical phenomenology and pathogenetic implications. *World Psychiatry*. 2002 Oct;1(3):131-6. PMID: 16946833; PMCID: PMC1489853.
37. Morrison AP, Frame L, Larkin W. Relationships between trauma and psychosis: a review and integration. *Br J Clin Psychol*. 2003 Nov;42(Pt 4):331-53. <https://doi.org/10.1348/014466503322528892>. PMID: 14633411.
38. Циркин С.Ю. Аналитическая психопатология. Изд. 3-е, исправленное и дополненное. М.: Изд-во Бином, 2012. 288 с. Tsirkin SYu. Analytical psychopathology. 3rd ed., revised and supplemented. Moscow: Binom Publishing House, 2012:288 (in Russian).
39. Marmar CR, Weiss DS, Schlenger WE, Fairbank JA, Jordan BK, Kulka RA, Hough RL. Peritraumatic dissociation and posttraumatic stress in male Vietnam theater veterans. *Am J Psychiatry*. 1994 Jun; 151(6):902-7. <https://doi.org/10.1176/ajp.151.6.902>. PMID: 8185001.

40. Fullerton CS, Ursano RJ, Epstein RS, Crowley B, Vance KL, Kao TC, Baum A. Peritraumatic dissociation following motor vehicle accidents: relationship to prior trauma and prior major depression. *J Nerv Ment Dis.* 2000 May;188(5):267-72. <https://doi.org/10.1097/00005053-200005000-00003>. PMID: 10830563.
41. Boelen PA, Keijsers L, van den Hout MA. Peritraumatic dissociation after loss: latent structure and associations with psychopathology. *J Nerv Ment Dis.* 2012 Apr;200(4):362-4. <https://doi.org/10.1097/NMD.0b013e31824cc60e>. PMID: 22456592.
42. McWilliams N. Psychoanalytic diagnosis: Understanding personality structure in the clinical process. 2nd ed. The Guilford Press, 2011:426.
43. Hoenig J. The concept of Schizophrenia. Kraepelin-Bleuler-Schneider. *Br J Psychiatry.* 1983 Jun;142:547-56. <https://doi.org/10.1192/bjp.142.6.547>. PMID: 6349735.
44. Руженкова В.В., Руженков В.А., Быкова А.А., Колосова М.А. Деперсонализация и психосенсорные расстройства у лиц молодого возраста, не обращающихся за помощью к психиатру (распространенность, клинические особенности и систематика). *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова.* 2018. Т. 26, № 1. С. 70-85. Ruzhenkova VV, Ruzhenkov VA, Bykova AA, Kolosova MA. Depersonalization and psychosensory disorders in young people who do not seek help from a psychiatrist (prevalence, clinical features and taxonomy). *Pavlov Russian Medico-Biological Bulletin.* 2018;26(1):70-85. <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ201826170-85> (in Russian).
45. Усатенко Е.В. Сравнительный анализ тревожных расстройств (клинико-динамические проявления, когнитивно-стилевые и личностные особенности больных): дис. ... к.м.н. М., 2022. 202 с. Usatenko EV. Comparative analysis of anxiety disorders (clinical and dynamic manifestations, cognitive-stylistic and personality characteristics of patients): dissertation D. Sc. (Medicine). Moscow, 2022:202 (in Russian).
46. Богданова М.В., Городовых Э.В. Деперсонализация как защитно-адаптационный механизм, направленный на сохранение эго-идентичности. *Педагогическое образование в России.* 2015. № 11. С. 61-65. Bogdanova MV, Gorodovykh EV. Depersonalization as a protective-adaptive mechanism aimed at preserving ego-identity. *Pedagogical Education in Russia.* 2015;11:61-65 (in Russian).
47. Крылов В.И. Деперсонализационные расстройства (психопатологические особенности и систематика). *Трудный пациент.* 2019. Т. 17, № 5. С. 43-50. Krylov VI. Depersonalization disorders (psychopathological features and taxonomy). *Difficult Patient.* 2019;17(5):43-50. <https://doi.org/10.24411/2074-1995-2019-10042> (in Russian).
48. Смулевич А.Б., Иванов С.В., Мясникова Л.К., Двойников С.Ю., Ильина Н.А. Диссоциативные реакции в траектории развития шизотипического расстройства личности (на модели нозогений у онкологических больных). *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2014. Т. 114, № 12. С. 12-22. Smulevich AB, Ivanov SV, Miasnikova LK, Dvoynikov SYu, Il'ina NA. Stress-induced dissociation in the trajectory of schizotypal personality disorder (model nosogenias in cancer patients). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2014;114(12):12-22. <https://doi.org/10.17116/jnevro20141141212-22> (in Russian).
49. Крылов В.И., Деменева А.А., Ретюнский К.Ю. Феноменология деперсонализации при депрессивных расстройствах. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020. Т. 120, № 12. С. 37-41. Krylov VI, Demeneva AA, Retyunsky KYu. The phenomenology of depersonalization in depressive disorders. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2020;120(7):37-41 <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120112137> (in Russian).
50. Haug K. Die Störungen des Persönlichkeitsbewußtseins und verwandte Entfremdungserlebnisse: eine klinische und psychologische Studie. Stuttgart. 1936:211.
51. Hollander E, Carrasco JL, Mullen LS, Trugold S, DeCaria CM, Towey J. Left hemispheric activation in depersonalization disorder: a case report. *Biol Psychiatry.* 1992 Jun 1;31(11):1157-62. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(92\)90161-r](https://doi.org/10.1016/0006-3223(92)90161-r). PMID: 1525279.
52. Torch EM. Review of the relationship between obsession and depersonalization. *Acta Psychiatr Scand.* 1978 Aug;58(2):191-8. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1978.tb06931.x>. PMID: 696383.
53. Wernice C. Grundriss der Psychiatrie in klinischen Vorlesungen. Leipzig: Verlag von Georg Thieme, 1900.
54. Козловская Г.В., Калинина М.А. Шизотипический диатез в раннем возрасте как предиктор шизофрении. *Психиатрия.* 2013. № 4 (60). С. 27-31. Kozlovskaya GV, Kalinina MA. Schizotypal diathesis at early age as a predictor of schizophrenia. *Psychiatry.* 2013;4(60):27-31 (in Russian).
55. Смулевич А.Б. Расстройства личности. М.: Изд-во Медицинское информационное агентство, 2007. 192 с. Smulevich AB. Personality disorders. Moscow: Medical Information Agency Publishing House, 2007:192 (in Russian).
56. Коцюбинский А.П., Исаенко Ю.В., Аксенова И.О., Моргунова А.М., Ражева М.К. Шизотипическое расстройство. Позитивные (неврозоподобные и субпсихотические) симптомокомплексы: методические рекомендации. СПб., 2018. 42 с. Kotsyubinsky AP, Isaenko YuV, Aksenova IO, Morgunova AM, Razheva MK. Schizotypal disorder.

- Positive (neurosis-like and subpsychotic) symptom complexes: clinical guidelines. Saint Petersburg, 2018:42 (in Russian).
57. Дьяконов А.Л. Синдром деперсонализации при расстройствах шизофренического спектра. Психиатрия, психотерапия и клиническая психология. 2020. Т. 11, № 2. С. 364-371. Diakonov AL. Depersonalization syndrome in schizophrenia spectrum disorders. *Psychiatry, Psychotherapy and Clinical Psychology*. 2020;11(2): 364-371. <https://doi.org/10.34883/PI.2020.11.2.013> (in Russian).
 58. Лобков С.А., Собенникова В.В. Отдельные аспекты расстройств самопознания невротического и процессуального генеза. Бюллетень медицинской науки. 2023. № 3 (S). С. 107-109. Lobkov SA, Sobennikova VV. Some aspects of disorders of self-cognition of neurotic and process genesis. *Bulletin of Medical Science*. 2023;3(S):107-109 (in Russian).
 59. Ахалкина М.В. Психопатология и клиника деперсонализационных расстройств при шизофрении: автореф. дис. ... к.м.н. М., 1993. 24 с. Akhapkina MV. Psychopathology and clinical presentation of depersonalization disorders in schizophrenia: dissertation abstract Cand. Sc. (Medicine). Moscow, 1993:24 (in Russian).
 60. Воробьев В.Ю. Юношеская благоприятно текущая шизофрения с деперсонализацией: автореф. дис. ... к.м.н. М., 1971. 19 с. Vorobiev VYu. Juvenile schizophrenia with depersonalization: dissertation abstract Cand. Sc. (Medicine). Moscow, 1971:19 (in Russian).
 61. Haug K. Depersonalisation und verwandte Erscheinungen. In: Bumke O, Ewald G, Haug K, Luxenburger H, Scheid F. (eds.) *Handbuch der Geisteskrankheiten*. Springer, Berlin, Heidelberg, 1939:134-204. https://doi.org/10.1007/978-3-642-47333-3_2.
 62. Басова А.Я. Бредовая деперсонализация (варианты, динамика, коморбидность): автореф. дис. ... к.м.н. М., 2008. 24 с. Basova AY. Delusional depersonalization (variants, dynamics, comorbidity): dissertation abstract Cand. Sc. (Medicine). Moscow, 2008:24 (in Russian).
 63. Bernstein EM, Putnam FW. Development, reliability, and validity of a dissociation scale. *J Nerv Ment Dis*. 1986 Dec;174(12):727-35. <https://doi.org/10.1097/00005053-198612000-00004>. PMID: 3783140.
 64. Тарабрина Н.В. Практикум по психологии посттравматического стресса. СПб.: Изд-во Питер, 2001. 272 с. Tarabrina NV. Tutorial on the psychology of post-traumatic stress. St. Petersburg: Piter Publishing House, 2001:272 (in Russian).
 65. Gaebel W, Stricker J, Kerst A. Changes from ICD-10 to ICD-11 and future directions in psychiatric classification. *Dialogues Clin Neurosci*. 2020 Mar;22(1):7-15. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2020.22.1/wgaebel>. PMID: 32699501; PMCID: PMC7365296.

Поступила в редакцию 27.03.2025
Утверждена к печати 19.05.2025

Коцюбинский Александр Петрович, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отделения социальной нейрпсихиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева». ORCID iD 0000-0002-4826-9688. Author ID Scopus 14030170900. ResearcherID N-2253- 2016. Author ID РИНЦ 354433. SPIN-код РИНЦ 1311-8036.

Исаенко Юлия Владимировна, к.м.н., ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева». ORCID iD 0000-0003-2922-1176. ResearcherID LKJ-2773-2024. Author ID РИНЦ 382177. juliya@bk.ru

Протасов Александр Романович, заведующий отделением социальной нейрпсихиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева». ORCID iD 0000- 0001-5797-1981. ResearcherID JQI-9936-2023. alxprotasov@gmail.com

Степанова Анастасия Анатольевна, младший научный сотрудник отделения социальной нейрпсихиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева». ORCID iD 0000-0002-4029-9401. Author ID Scopus 58503783500. ResearcherID KHT-7155-2024. Author ID РИНЦ 1168530. SPIN-код РИНЦ 6903-0988. na-stasi-a@yandex.ru

Болотова Дарья Егоровна, студентка лечебного факультета, 6-й курс, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. ORCID iD 0009-0008-3192-1925. dariabolotova@mail.ru

✉ Коцюбинский Александр Петрович, ak369@mail.ru

UDC 616.89-008.1:616.89-008.487:616-089.17-048.44

For citation Kotsyubinsky A.P., Protasov A.R., Isaenko Yu.V., Stepanova A.A., Bolotova D.E. Dissociative symptom complexes in mental disorders. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2025; 2 (127): 33-44. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-2\(127\)-33-44](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-2(127)-33-44)

Dissociative symptom complexes in mental disorders

**Kotsyubinsky A.P.¹, Protasov A.R.¹, Isaenko Yu.V.¹,
Stepanova A.A.¹, Bolotova D.E.²**

¹ *Federal State Budgetary Institution "V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology" of the Ministry of Health of the Russian Federation
Bekhterev Street 3, 192019, St. Petersburg, Russian Federation*

² *Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "First Saint Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov" of the Ministry of Health of the Russian Federation
Lev Tolstoy Street 6-8, 197022, St. Petersburg, Russian Federation*

ABSTRACT

Personality dimensions identified in ICD-11 actually represent a nonpsychotic level of those dimensions that are designated as psychotic in the case of development of severe, chronic mental and behavioral disorders with persistent and more severe symptoms. This understanding opens up the prospect of talking about an extended representation of each dimension as a phenomenon characterized by a continuum of severity from a nonpsychotic to a psychotic level. It is proposed to include its dissociative type in the list of dimensions. Guided by the principle of a five-level representation of all dimensions in the range from 0 to 4, we propose a glossary containing specific principles for ranking the dissociative dimension. This diagnostic approach will allow differentiating more accurately the mental states of patients across degrees of severity of the disease and its holistic clinical presentations.

Keywords: dissociation, dissociative disorders, dimensions, dimensional approach, categorical approach.

Received March 27, 2025

Accepted May 19, 2025

Kotsyubinsky Alexander P., D. Sc. (Medicine), Professor, chief researcher of the Department of Social Neuropsychiatry, Federal State Budgetary Institution "V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology" of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-4826-9688. Author ID Scopus 14030170900. ResearcherID N-2253-2016. Author ID RSCI 354433. SPIN-code RSCI 1311-8036.

Isaenko Yulia V., Cand. Sc. (Medicine), Head of the Department of Social Neuropsychiatry, Federal State Budgetary Institution "V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology" of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-2922-1176. ResearcherID LKJ-2773-2024. Author ID RSCI 382177. juliya@bk.ru

Protasov Alexander R., psychiatrist of the Department of Social Neuropsychiatry, Federal State Budgetary Institution "V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology" of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-5797-1981. ResearcherID JQI-9936-2023. alxprotasov@gmail.com

Stepanova Anastasia A., junior researcher of the Department of Social Neuropsychiatry, Federal State Budgetary Institution "V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology" of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-4029-9401. Author ID Scopus 58503783500. ResearcherID KHT-7155-2024. Author ID RSCI 1168530. SPIN-code RSCI 6903-0988. na-stasi-a@yandex.ru

Bolotova Daria E., senior at the Medical Faculty, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "First Saint Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov" of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD 0009-0008-3192-1925. dariabolotova@mail.ru

✉ Kotsyubinsky Alexander P., ak369@mail.ru

КЛИНИЧЕСКАЯ НАРКОЛОГИЯ

УДК 616.89-008.441.13:616.8-008.64:616.891.6:616-036.66

Для цитирования: Мандель А.И., Воеводин И.В., Бедарев Р.И., Бохан Н.А. Клинические, социальные и психологические факторы эффективности становления ремиссии при алкогольной зависимости. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2025. № 2 (127). С. 45-52. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-2\(127\)-45-52](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-2(127)-45-52)

Клинические, социальные и психологические факторы эффективности становления ремиссии при алкогольной зависимости

Мандель А.И.¹, Воеводин И.В.¹, Бедарев Р.И.¹, Бохан Н.А.^{1, 2}

¹ НИИ психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук
Россия, 634014, Томск, ул. Алеутская, 4

² ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
Россия, 634050, Томск, Московский тракт, 2

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Алкогольная зависимость относится к числу социально значимых заболеваний и является многоаспектной по своим проявлениям и последствиям проблемой. Успешность вмешательства в условиях усложнения клинических картин и течения алкоголизма связана с персонализацией терапии, позволяющей полностью редуцировать проявления абстиненции, коморбидных эмоциональных нарушений и крейвинга. В связи с этим актуальной задачей является изучение факторов, влияющих на эффективность формирования ремиссий. **Цель:** изучение клинических, социальных, психологических факторов, влияющих на эффективность формирования ремиссии у пациентов с алкогольной зависимостью. **Материалы.** Обследованы пациенты (n=59) мужского пола с диагнозом: Психические расстройства и расстройства поведения, связанные с употреблением психоактивных веществ (коды по МКБ-10 F10-F19), в возрасте от 32 до 67 лет (средний возраст 48 [43; 55] лет). Обследование проведено в двух контрольных точках – после выхода пациента из абстинентного состояния и на момент выписки из стационара. **Методы:** клинико-психопатологический, клинико-динамический, психометрический, экспериментально-психологический, социально-демографический, статистический. С помощью сравнительного анализа полученных данных изучены потенциальные факторы эффективности вмешательства. **Результаты:** к группе риска неустойчивого формирования ремиссии при алкогольной зависимости были отнесены пациенты с заострением характерологических черт ригидности, конфликтности, со сниженной способностью к рациональной оценке стрессовых ситуаций (в том числе провоцирующих употребление алкоголя), склонные к пессимистичному прогнозу, с низкой комплаентностью и нарушенной семейной адаптацией. Клинические проявления у данных пациентов отличаются большей тяжестью постабстинентного состояния, трудностями в формировании установок на трезвость в ходе лечения, психопатоподобными расстройствами в виде агрессивности, злости, лживости, проявлений истерической депрессии, переоценки своей значимости, отсутствия эмпатии. Выявленные особенности следует учитывать на этапе планирования персонализированной терапии и в ходе её реализации.

Ключевые слова: алкогольная зависимость, ремиссия, эффективность терапии, клинические, социальные, психологические факторы.

ВВЕДЕНИЕ

Зависимость от ПАВ как хроническое, рецидивирующее, мультифакториальное заболевание представляет собой приоритетную медицинскую и социальную проблему. Представлена ключевая роль генетических факторов (40-70%) и средовых влияний в развитии болезней зависимости от ПАВ. Патологическим субстратом заболевания является мезокортиколимбическая дофаминовая система мозга, а основным фактором этиопатогенеза – индивидуальный уровень генетического

риска. Высокий уровень наследственной патологии развития наркологических заболеваний имеется у 11-15% общей популяции [1]. При этом ежегодно возрастает экономическое бремя алкогольно-обусловленных проблем, к примеру, в России в 2008-2013 гг. его рост составил 37% [2].

Существенной, с точки зрения эффективности становления ремиссий при алкогольной зависимости, является проблема двойного диагноза, чаще в виде тревожных и депрессивных расстройств. Подчеркивается важная роль антагонистов каппа-

опиоидных рецепторов в регуляции настроения, эмоционально-волевой и когнитивной сфер, восприятия и контроля побуждений у пациентов с терапевтически резистентной депрессией, БАР, диссоциативными расстройствами и химическими зависимостями [3].

При аффективных расстройствах с коморбидной алкогольной зависимостью чаще возникают аффективные нарушения настроения, отмечаются более высокий уровень тревоги, более выраженная тяжесть заболевания, риск суицидального поведения, более низкий уровень социальной адаптации [4]. Рациональное сочетание фармако- и психотерапии позволяет улучшить прогноз у пациентов с двойным диагнозом; психотерапия, направленная на снижение тревожности и депрессии, оказывает благоприятное влияние на прогноз обоих расстройств [5]. Реальная встречаемость депрессивных расстройств значительно выше частоты предъявляемых пациентами с алкогольной зависимостью жалоб на стойкое снижение настроения, депрессивная симптоматика отмечалась у них не только в острый и подострый периоды заболевания, но и в ремиссии [6].

Формирование коморбидного тревожного расстройства у пациентов с депрессией повышает риск пагубного употребления алкоголя. Зачастую пациенты с социофобией используют алкоголь для снижения выраженности симптоматики, однако это не всегда приводит к формированию аддикций. Однако в случаях, когда СФ формируется как коморбидное депрессии расстройство, возрастает риск формирования рискованного употребления с последующим развитием алкогольной зависимости [7]. Выявленная частота встречаемости депрессивных расстройств среди больных алкогольной зависимостью составила 32,7%; наиболее часто обнаружено коморбидное сочетание алкоголизма с дистимией, депрессия легкой и средней степени тяжести. Алкогольная зависимость нередко видоизменяет проявления депрессии, в свою очередь и депрессия оказывает весомое влияние на характер течения аддиктивной патологии; коморбидность затрудняет диагностику и терапию, ухудшает качество жизни и прогноз, требует применения к данным пациентам персонализированной терапии, направленной на оба коморбидных заболевания. В соответствии с принципами доказательной медицины оценка эффективности лекарственных средств для купирования синдрома зависимости показала, что выбор программ противорецидивной терапии зависит от характера аддикции и вызвавшего её вещества; следует ориентироваться на лекарственные препараты с высоким уровнем верифицированной эффективности [8, 10]. Прогноз длительности ремиссии возможен при учете совокупного влияния

нескольких факторов, изменяющихся в зависимости от продолжительности и качества ремиссии; основным предиктором большей длительности ремиссии является формирование стойких установок на отказ от употребления спиртного в сочетании с высокими уровнями социального функционирования, физического и психического благополучия [9]. Выраженность симптомов постабстинентных расстройств (депрессия, тревога, ангедония, влечение к употреблению ПАВ) снижается у пациентов, приверженных терапевтической программе лечения [11]. Часто встречающаяся коморбидность депрессии и расстройства употребления алкоголя объясняется синергизмом обоих заболеваний, каждое из которых осложняет течение и ухудшает прогноз другого. Клинические протоколы лечения включают антидепрессанты, средства лечения алкогольной зависимости, психотерапию. Антидепрессантами первой линии служат СИОЗС, преимуществами из них обладает флувоксамин [12]. Определены основные характеристики, структура и факторы формирования комплаентности у больных алкоголизмом и выделены полный, частичный, низкий уровни комплаенса, разработана типология комплаенса (конструктивный, формальный, пассивный, симбиотический, нестабильный, негативистический и дефицитарный типы) [13]. Депрессивные расстройства при алкоголизме неоднородны по своему происхождению и внутренней структуре и могут регистрироваться в состоянии алкогольного абстинентного синдрома и на всех этапах ремиссии. Антидепрессанты и специфические противоалкогольные средства являются препаратами выбора при лечении алкогольной зависимости, сочетающейся с депрессивными расстройствами. Рациональное сочетание фармако- и психотерапии улучшает прогноз течения коморбидной патологии, наиболее часто используется когнитивно-поведенческая и семейная психотерапия [14].

Вариант когнитивного подхода, используемый в отделении аддиктивных состояний НИИ психического здоровья Томского НИМЦ, – когнитивная копинг-терапия [15], предполагающая одновременную рационализацию когнитивного стиля и повышение адаптивности копинг-стиля пациентов. Повышает эффективность вмешательства подключение семейной психотерапии созависимых родственников [16]. Анализ моделей реабилитации лиц с наркотической зависимостью и обсуждение концепций, программ реабилитации и принципов организации лечебно-реабилитационного процесса свидетельствует о необходимости разработки и внедрения в наркологическую практику единых критериев как по оценке эффективности реабилитационно-профилактических мероприятий, так и по продолжительности ремиссии [17].

Подчеркивается актуальность разработки способов улучшения эффективности стабилизации ремиссии при зависимости от алкоголя. По результатам генотипирования возможно выявление высокорезистентных к терапии пациентов, предварительное генотипирование перед назначением препаратов повысит эффективность лечения и даст возможность обеспечить клинически полезные стандартизированные индивидуальные фармакологические стратегии лечения для стабилизации ремиссии зависимости от алкоголя [18].

Важным научным аспектом является качественная оценка эффективности проведенного лечения и успешности формирования ремиссии на основе применения биологических, клинических и психологических критериев [19], тщательного планирования и использования адекватных протоколов исследования в клинической практике [20].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение клинических, социальных, психологических факторов, влияющих на эффективность формирования ремиссии у пациентов с алкогольной зависимостью.

МАТЕРИАЛЫ

На базе 4-го клинического психиатрического отделения НИИ психического здоровья ТНИМЦ проведено обследование пациентов (n=59) мужского пола с диагнозом: Психические расстройства и расстройства поведения, связанные с употреблением психоактивных веществ (коды по МКБ-10 F10-F19), в возрасте от 32 до 67 лет (средний возраст составил 48 [43; 55] лет).

Обследование выполнено в двух контрольных точках – после выхода пациента из абстинентного состояния и на момент выписки из стационара.

В первой точке были оценены факторы, потенциально влияющие на эффективность становления будущей ремиссии. Определены социально-демографические характеристики пациентов (возраст, уровень образования, профессиональный и семейный статус), характерологические особенности личности пациентов, способствующие формированию коморбидной патологии (по опроснику исследования личности Mini-Mult, Зайцев В.П., 1981), копинг-стиль для совладания с ситуациями повседневного стресса (по методике Heim E., 1988 [14]). Оценивались клинические показатели: уровень выраженности тревожной и депрессивной симптоматики по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS, Zigmond A.S., Snaith R.P., 1983). Психодиагностическая оценка включала тестирование по Квантифицированной шкале комплексной оценки психопатологических расстройств в ремиссии (КШКОППР, Дубинина Л.А. и др., 2012) и Пенсильванской шкале влечения к алкоголю (PACS, Flannery B.A. et al., 1999).

Во второй контрольной точке исследования после комплексного курса терапии пациентов с коморбидной патологией оценены наличие или отсутствие остаточных проявлений тревожных и депрессивных симптомов (8 и более баллов для каждого показателя по шкале HADS), выраженность психопатологических расстройств (6 и более баллов по шкале КШКОППР), уровень крейвинга (8 и более баллов по шкале PACS).

На основании значений показателей во второй контрольной точке среди обследованных пациентов были выделены группы сравнительного исследования: 1) с высокой эффективностью становления ремиссии (полная нормализация всех четырех показателей), 2) со средней эффективностью становления ремиссии (при ненормативном значении одного из показателей), 3) с низкой эффективностью (значения нормы превышают два показателя и более).

На следующем этапе исследования проведен сравнительный межгрупповой анализ факторов, потенциально влияющих на успешность становления ремиссии, между тремя выделенными группами и двумя группами (с объединением групп средней и низкой эффективности в одну).

МЕТОДЫ

Клинико-психопатологический, клинико-динамический, психометрический, экспериментально-психологический, социально-демографический, статистический.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На момент выписки после курсовой стационарной терапии зарегистрированы проявления остаточной субклинической тревоги и депрессивной симптоматики (8 баллов и более по шкале HADS) у 4 (6,8%) и 2 пациентов (3,4%). Практически в четверти случаев (n=14, 23,7%) обнаружена неполная нормализация показателя Квантифицированной шкалы комплексной оценки психопатологических расстройств в ремиссии (6 баллов и более). У незначительного числа пациентов (n=3, 5,1%) сохранился повышенный уровень крейвинга (8 баллов и более по Пенсильванской шкале, что соответствует слабо выраженному влечению к алкоголю). Исходя из полученных данных, эффективность становления ремиссии расценена преимущественно как высокая (n=39, 66,1%), реже – как средняя (n=17, 28,8%) и низкая (n=3, 5,1%).

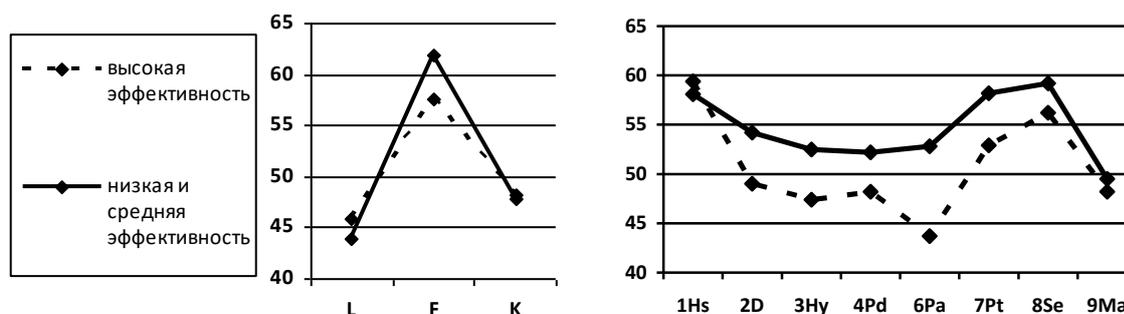
Изучение социально-демографических характеристик в зависимости от эффективности становления ремиссии показало значимость фактора семейной адаптации пациентов (табл. 1). Не имеют постоянного партнера 47,1% и 100% пациентов со средней и низкой эффективностью, при показателе 20,5% среди пациентов с высокой эффективностью ($\chi^2=17,6$; $df=8$; $p=0,02437$).

Т а б л и ц а 1. Семейный статус пациентов с алкогольной зависимостью с различной эффективностью раннего этапа становления ремиссии

Семейное положение	Эффективность высокая (n=39)		Эффективность средняя и низкая (n=20)	
	абс.	%	абс.	%
Холост	0	0	1	5,0
Незарегистрированный брак	6	15,4	1	5,0
Зарегистрированный брак	25	64,1	8	40,0
Разведен	8	20,5	8	40,0
Вдовец	0	0	2	10,0

Выявленные различия характерологических черт пациентов с разной эффективностью начального этапа становления ремиссии, изученные при

помощи опросника Mini-Mult, проиллюстрированы на рисунке 1 (приведены усредненные показатели шкал).



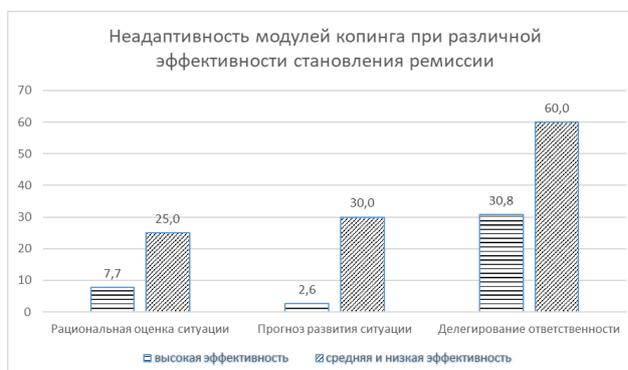
Р и с у н о к 1. Характерологические особенности пациентов с алкогольной зависимостью с различной эффективностью раннего этапа становления ремиссии по тесту Mini-Mult

По результатам тестирования статистическая значимость различий показателей установлена для шкалы 6 (Pa) параноидности/ригидности, связанной со склонностью к сверхценным идеям, переоценке своих достижений, негибкостью, конфликтностью, агрессивностью; заострение таких индивидуальных особенностей выявлено у пациентов со сниженной эффективностью (критерий Краскела-Уоллиса $H=7,32$; $p=0,0257$).

В качестве второго психологического фактора, потенциально снижающего успешность становления ремиссии, рассмотрен поведенческий копинг-стиль пациентов. Статистически значимая сниженная эффективность вмешательства сопряжена со следующими формами копинг-стратегий в стрессовых ситуациях: Рациональная оценка ситуации – 23,5% и 33,3% при средней и низкой эффективности против 7,7% при высокой эффективности ($\chi^2=6,45$; $df=2$; $p=0,03971$), Прогноз развития ситуации – 29,4% и 33,3% против 2,6% ($\chi^2=11,5$; $df=2$; $p=0,00316$), Делегирование ответственности (58,8% и 66,7% против 30,8% ($\chi^2=6,02$; $df=2$; $p=0,04922$) (рис. 2).

Анализ зарегистрированных клинических показателей в первой контрольной точке исследования, обнаруженных с использованием шкалы КШКОПРР, позволил определить статистически значимую роль двух факторов – несформированной установки на трезвость и психопатоподобно-

го синдрома. При сравнении трех групп по тесту Краскела-Уоллиса межгрупповые различия были близки к статистически значимым (при $p=0,05-0,06$), а при объединении больных алкогольной зависимостью со средней и низкой эффективностью в одну группу попарное сравнение по тесту Манна-Уитни выявило статистически значимые различия не только в отношении данных показателей ($Z=-2,05$; $p=0,0407$ и $Z=-2,40$; $p=0,0165$), но и для показателя общего балла шкалы ($Z=-2,01$; $p=0,0442$) (рис. 3).



Р и с у н о к 2. Особенности поведенческих копинг-механизмов у пациентов с алкогольной зависимостью с различной эффективностью становления ремиссии (удельный вес неадаптивных модулей в сравниваемых группах)

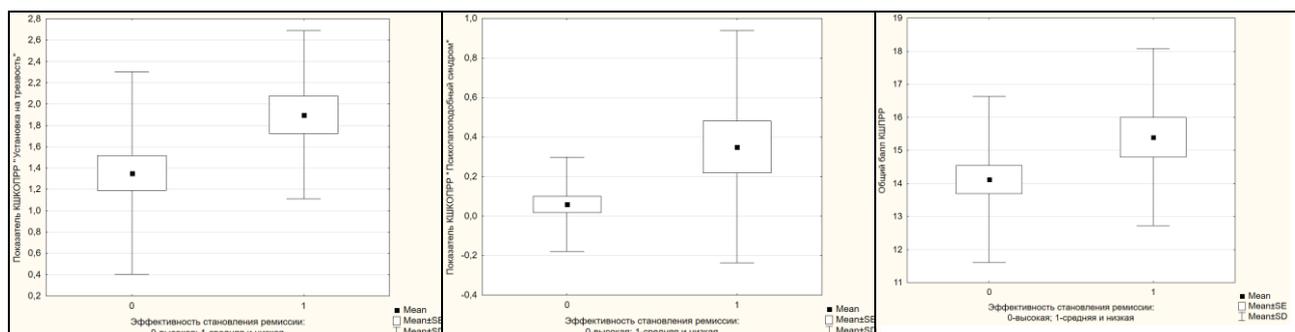


Рисунок 3. Выраженность отдельных показателей и общего балла по Квантифицированной шкале психопатологических расстройств в ремиссии у пациентов с алкогольной зависимостью с различной эффективностью становления ремиссии

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в качестве группы риска неустойчивого формирования ремиссии при алкогольной зависимости могут рассматриваться пациенты с заострением характерологических черт ригидности, негибкости, конфликтности, со сниженной способностью к рациональной оценке стрессовых ситуаций, в том числе провоцирующих употребление алкоголя, склонные к пессимистичному прогнозированию, с низким уровнем эмпатии и доверия к окружающим, готовым помочь в сложной ситуации (в том числе специалистам), с нарушенной адаптацией в семейной системе. Сформировавшаяся алкогольная зависимость у данных пациентов отличается большей тяжестью постабстинентного состояния, трудностями в формировании установок на трезвость и в восстановлении/модификации мотивационно-потребностной и ценностно-смысловой сфер в ходе лечения, более выраженными психопатологическими проявлениями. Данные особенности следует учитывать на этапе планирования комплексной персонализированной терапии и в ходе её реализации. По материалам собственного исследования не было установлено значимого вклада факторов коморбидности алкогольной зависимости с тревогой и депрессией, выраженности крейвинга и нарушений социальной адаптации в профессиональной сфере в эффективность формирования начального этапа ремиссии. Однако с учетом литературных данных указанные факторы также следует принимать во внимание.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено в рамках ГЗ № 075-00490-25-00, тема прикладных научных исследований «Разработка адаптивных методов комплексной терапии больных с гетерогенными психическими и поведенческими нарушениями при аддиктивных и непсихотических психических

расстройствах», регистрационный номер 123041900008-8.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Проведение исследования одобрено на заседании ЛЭКа НИИ психического здоровья ТНИМЦ (№ 157 от 18 ноября 2022 г., дело № 157/4.2022) и соответствует этическим стандартам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Обследованные пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Кибитов А.О., Анохина И.П. Этиология и патогенез наркологических заболеваний: критическая роль генетических факторов. Вопросы наркологии. 2017. № 2-3. С. 42-85. Kibitov AO, Anokhina IP. Etiology and pathogenesis of substance use disorders: a critical role of genetic factors. Journal of Addiction Problems. 2017;2-3:42-85 (in Russian).
2. Попович Л.Д., Потапчик Е.Г., Рудакова А.В. Социально-экономические последствия алкоголизма в России и возможности снижения ущерба от него. Наркология. 2016. № 2 (170). С. 49-58. Popovich LD, Potapchik EG, Rudakova AV. Socio-economic consequences of alcohol abuse in Russia and ways of reducing its burden. Narcology. 2016;2(170): 49-58 (in Russian).
3. Егоров А.Ю., Шагиахметов Ф.Ш. Как лечить наркологического больного с двойным диагнозом? Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. 2016. № 2. С. 61-77. Egorov AYU, Shagiahmetov FSh. How to treat addicted patient with concomitant psychiatric diagnosis? V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology. 2016;2:61-77 (in Russian).
4. Васильева С.Н., Симуткин Г.Г., Счастный Е.Д., Суровцева А.К., Украинцев И.И., Алтынбеков К.С. Сочетание аффективных расстройств и алкогольной зависимости: клиническое значение коморбидности, социальная адаптация пациентов. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2022. № 4 (117). С. 14-21. Vasilieva SN, Simutkin GG, Schastnyy ED, Surovtseva AK, Ukraintsev II, Altynbekov KS. Combination of mood disorders and

- alcohol dependence: clinical significance of comorbidity, social adaptation of patients. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2022;4(117):14-21. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2022-4\(117\)-14-21](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2022-4(117)-14-21) (in Russian).
5. Федорова С.С. Фармакотерапия и психотерапия сочетанных тревожных расстройств и алкоголизма. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2013. Т. 113, № 6-2. С. 58-62. Fedorova SS. Pharmacotherapy and psychotherapy of comorbid anxiety disorders and alcoholism. *SS Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2013;113(6-2):58-62 (in Russian).
 6. Бурджалиева А.Д. Диагностические показатели коморбидности алкоголизма и аффективных расстройств. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2016. Т. 116, № 11-2. С. 58-60. Burdjalieva AD. Diagnostic indicators of comorbid alcohol and mood disorders. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2016;116(11 2):58-60. <https://doi.org/10.17116/jnevro201611611258-60> (in Russian).
 7. Радионов Д.С., Караваева Т.А., Васильева А.В., Рыбакова К.В., Крупицкий Е.М., Прусова Т.И. Особенности злоупотребления алкоголем у лиц с тревожными расстройствами невротического спектра. Клинические аспекты и вопросы психотерапии. *Вопросы наркологии*. 2023. Т. 35, № 3. С. 27-50. Radionov DS, Karavayeva TA, Vasilieva AV, Rybakova KV, Krupitsky EM, Prusova TI. Peculiarities of alcohol abuse by individuals with neurotic spectrum anxiety disorders. Clinical aspects and issues of psychotherapy. *Journal of Addiction Problems*. 2023;35(3):27-50 (in Russian).
 8. Розин А.И., Рощина О.В., Пешковская А.Г., Белокрылов И.И. Коморбидные сочетания алкогольной зависимости и депрессивных расстройств. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2018. № 4 (101). С. 40-45. Rozin AI, Roshchina OV, Peshkovskaya AG, Belokrylov II. Comorbid combinations of alcohol dependence and depressive disorders. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2018;4(101):40-45. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-4\(101\)-40-45](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-4(101)-40-45) (in Russian).
 9. Менделевич В.Д. Синдром зависимости: терапия, основанная на доказательствах. *Наркология*. 2014. № 8 (151). С. 94-103. Mendelevich VD. Dependence syndrome: the evidence-based therapy. *Narcology*. 2014;8(151):94-103 (in Russian).
 10. Крупицкий Е.М., Илюк Р.Д., Ерышев О.Ф., Цой-Подосенин М.В. Современные фармакологические методы стабилизации ремиссий и профилактики рецидивов в наркологии. *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2009. № 1. С. 12-27. Krupitsky EM, Ilyuk RD, Eryshev OF, Tsoy-Podosenin MV. Pharmacotherapy for relapse prevention and stabilization in addiction psychiatry. *V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2009;1:12-27 (in Russian).
 11. Блохина Е.А. Стабилизация ремиссии у больных с синдромом зависимости от опиоидов с помощью налтрексона в различных лекарственных формах: автореф. дис. ... д.м.н. СПб., 2020. 44 с. Blokhina EA. Stabilization of remission in patients with opioid dependence syndrome using naltrexone in various dosage forms: dissertation abstract D. Sc. (Medicine). St. Petersburg, 2020:44 (in Russian).
 12. Сиволап Ю.П., Крупицкий Е.М., Менделевич В.Д., Рыбакова К.В., Винникова М.А., Егоров А.Ю., Усов Г.М. Двойной диагноз: «депрессия» и «расстройство употребления алкоголя». *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021. Т. 121, № 7. С. 135-140. Sivolap YuP, Krupitsky EM, Mendelevich VD, Rybakova KV, Vinnikova MA, Egorov AYU, Usov GM. Dual diagnosis: "depression" and "alcohol use disorder". *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(7):135-140 (in Russian).
 13. Лесная Н.Н. Факторы формирования комплайенса и его типология у больных с алкогольной зависимостью. *Психиатрия, психотерапия и клиническая психология*. 2014. № 4 (18). С. 34-42. Lesnaya NN. Factors of compliance formation and its typology in patients with alcohol dependence. *Psychiatry, Psychotherapy and Clinical Psychology*. 2014;4(18):34-42 (in Russian).
 14. Гофман А.Г., Понизовский П.А. О сочетании депрессивных расстройств с зависимостью от алкоголя. *Вопросы наркологии*. 2017. № 4-5. С. 103-112. Hoffman AG, Ponizovsky PA. On the combination of depressive disorders with alcohol dependence. *Journal of Addiction Problems*. 2017;4-5:103-112 (in Russian).
 15. Бохан Н.А., Воеводин И.В. Формирование и когнитивная копинг-профилактика алкогольной зависимости среди студентов и молодых специалистов. *Вопросы наркологии*. 2021. № 3 (198). С. 42-54. Bokhan NA, Voevodin IV. Alcohol dependence occurrence and cognitive coping prevention in students and young specialists. *Journal of Addiction Problems*. 2021;3(198):42-54. https://doi.org/10.47877/0234-0623_2021_03_42 (in Russian).
 16. Мандель А.И., Гуткевич Е.В., Пешковская А.Г., Мазурова Л.В., Назарова И.А., Белокрылов И.И. Семейная психотерапия созависимых родственников больных алкоголизмом с учетом данных семейно-генетического анализа и индивидуально-психологической диагностики: результаты и оценка эффективности. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2018. № 1 (98). С. 81-88. Mandel AI, Gutkevich EV, Peshkovskaya AG, Mazurova LV, Belokrylov II, Nazarova IA. Family psychotherapy of co-dependent relatives of alcoholic patients with regard to data of family-genetic analysis and individual-psychological diagnosis: results and evaluation of efficiency. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2018;1(98):81-88. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-1\(98\)-81-88](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-1(98)-81-88) (in Russian).

17. Вешнева С.А., Бисалиев Р.В. Современные модели реабилитации наркозависимых. Наркология. 2008. Т. 7, № 1 (73). С. 55-61. Veshneva SA, Bisaliyev RV. Modern models of addicts' rehabilitation. *Narcology*. 2008;7;1(73):55-61 (in Russian).
18. Лилеева Е.Г., Спешилова С.А., Зиновьева М.А. Этические вопросы фармакогенетики противоречивой терапии у пациентов с синдромом зависимости, вызванным употреблением алкоголя. *Медицинская этика*. 2023. № 4. С. 32-35. Lileeva EG, Speshilova SA, Zinovieva MA. Ethical issues of pharmacogenetics of anti-relapse therapy in patients with dependence syndrome caused by alcohol use. *Medical Ethics*. 2023;4:32-35 (in Russian).
19. Кибитов А.О. Возможности и перспективы фармакогенетических исследований в наркологии: профилактика, терапия, реабилитация. *Вопросы наркологии*. 2016. № 3. С. 3-29. Kibitov AO. Clinical and therapeutic aspects of addiction. *Journal of Addiction Problems*. 2016;3:3-29 (in Russian).
20. Кокин И.В., Соловьев А.П., Асадуллин А.Р., Абдрахманова А.Е., Архипов В.В. Современные методологические подходы к проведению клинических исследований препаратов для лечения алкогольной зависимости. *Наркология*. 2022. Т. 21, № 11. С. 65-76. Kokin IV, Soloviev AP, Asadullin AR, Abdrakhmanova AE, Arkhipov VV. Modern methodological approaches to conducting clinical trials of drugs for the treatment of alcohol dependence. *Narcology*. 2022;21(11):65-76. <https://doi.org/10.25557/1682-8313.2022.11.65-76> (in Russian).

Поступила в редакцию 28.02.2025
Утверждена к печати 19.05.2025

Мандель Анна Исаевна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения аддиктивных состояний, НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. ORCID iD 0000-0002-6020-6604. SPIN-код РИНЦ 7428-9823. Author ID Scopus 57197930313. ResearcherID J-1692-2017. Author ID РИНЦ 152393.

Воеводин Иван Валерьевич, д.м.н., ведущий научный сотрудник аддиктивных состояний, НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. SPIN-код РИНЦ 5675-7498. ResearcherID J-2399-2017. ORCID iD 0000-0002-3988-7660. i_voevodin@list.ru

Бедарев Роман Игоревич, врач психиатр-нарколог клиники НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. SPIN-код РИНЦ 7054-7729. yaneheal@gmail.com

Бохан Николай Александрович, академик РАН, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий отделением аддиктивных состояний, директор НИИ психического здоровья Томского НИМЦ, заведующий кафедрой психиатрии, наркологии и психотерапии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. ResearcherID P-1720-2014. Author ID Scopus 6506895310. ORCID iD 0000-0002-1052-855X. Author ID РИНЦ 152392. SPIN-код РИНЦ 2419-1263. bn909@gmail.com

✉ Мандель Анна Исаевна, anna-mandel@mail.ru

UDC 616.89-008.441.13:616.8-008.64:616.891.6:616-036.66

For citation: Mandel A.I., Voevodin I.V., Bedarev R.I., Bokhan N.A. Clinical, social and psychological factors of the effectiveness of remission in alcohol dependence. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2025; 2 (127): 45-52. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-2\(127\)-45-52](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-2(127)-45-52)

Clinical, social and psychological factors of the effectiveness of remission in alcohol dependence

Mandel A.I.¹, Voevodin I.V.¹, Bedarev R.I.¹, Bokhan N.A.^{1,2}

¹ *Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences Aleutskaya Street 4, 634014, Tomsk, Russian Federation*

² *Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Siberian State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation Moskovsky Trakt 2, 634050, Tomsk, Russian Federation*

ABSTRACT

Background. Alcohol dependence is one of the most socially significant diseases and is a multi-aspect problem in its manifestations and consequences. The success of intervention in conditions of complicated clinical pictures and the course of alcoholism is associated with personalization of therapy, which allows for complete reduction of manifestations of withdrawal, comorbid emotional disorders and craving. In this regard, an urgent task is to study the factors influencing the effectiveness of remission formation. **Objective:** to study clinical, social, psychological factors influencing the effectiveness of remission formation in patients with alcohol dependence. **Materials.** The study included male patients (n=59) with the diagnosis of: Mental and behavioral disorders due to psychoactive substance use (ICD-10 codes F10-F19), aged 32 to 67 years (mean age 48 [43; 55] years). The examination was conducted at two control points – after the patient came out of the abstinence state and at the time of discharge from the hospital. **Methods:** clinical-psychopathological, clinical-dynamic, psychometric, experimental-psychological, sociodemographic, statistical. Using a comparative analysis of the obtained data, potential factors of the intervention effectiveness were studied. **Results:** the risk group for unstable formation of remission in alcohol dependence included patients with an exacerbation of characterological traits of rigidity, conflict, with a reduced ability to rationally assess stressful situations (including those provoking the use of alcohol), prone to a pessimistic prognosis, with low compliance and impaired family adaptation. Clinical manifestations in these patients were characterized by a greater severity of the post-withdrawal state, difficulties in forming attitudes towards sobriety during treatment, psychopathic disorders in the form of aggressiveness, anger, deceit, manifestations of hysterical depression, overestimation of their importance, lack of empathy. The identified features should be taken into account at the stage of planning personalized therapy and during its implementation.

Keywords: alcohol dependence, remission, therapy effectiveness, clinical, social, psychological factors.

Received February 28, 2025

Accepted May 19, 2025

Mandel Anna I., D. Sc. (Medicine), Professor, lead researcher, Addictive States Department, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-6020-6604. SPIN-code RSCI 7428-9823. Author ID Scopus 57197930313. ResearcherID J-1692-2017. Author ID RSCI 152393.

Voevodin Ivan V., D. Sc. (Medicine), lead researcher, Addictive States Department, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation. SPIN-code RSCI 5675-7498. ResearcherID J-2399-2017. ORCID iD 0000-0002-3988-7660. i_voevodin@list.ru

Bedarev Roman I., psychiatrist-narcologist of the clinic, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation. SPIN-code RSCI 7054-7729. ya-neheal@gmail.com

Bokhan Nikolay A., Academician of RAS, D. Sc. (Medicine), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Addictive States Department, director of the Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Head of the Department of Psychiatry, Addictology and Psychotherapy, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation. ResearcherID P-1720-2014. Author ID Scopus 6506895310. ORCID iD 0000-0002-1052-855X. Author ID RSCI 152392. SPIN-code RSCI 2419-1263. bn909@gmail.com

✉ Mandel Anna I., anna-mandel@mail.ru

СУДЕБНАЯ ПСИХИАТРИЯ

УДК 343.611-056.83-056.32:343.148.32(470.344)

Для цитирования: Голенков А.В., Зотов П.Б., Уманский М.С. Распространенность, динамика и причины гомицидов, совершенных больными алкоголизмом (судебно-психиатрический и региональный аспекты). Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2025. № 2 (127). С. 53-61. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-2\(127\)-53-61](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-2(127)-53-61)

Распространенность, динамика и причины гомицидов, совершенных больными алкоголизмом (судебно-психиатрический и региональный аспекты)

Голенков А.В.¹, Зотов П.Б.², Уманский М.С.^{2, 3}

¹ ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова»
Россия, 428003, Чебоксары, ул. Пирогова, 6

² ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России
625023, Тюмень, ул. Одесская, 54

³ ГБУЗ ТО «Областной наркологический диспансер»
625000, Тюмень, ул. Семакова, 2

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Динамический и судебно-психиатрический аспекты убийств, совершаемых больными с алкогольной зависимостью, представляют разносторонний научно-практический интерес, особенно на региональном уровне. **Цель:** изучение произошедших инцидентов убийств, совершенных больными с алкогольной зависимостью за 10-летний период (2011-2020 гг.) в Чувашии, а также их сравнение с убийствами, совершенными психически здоровыми людьми. **Материалы.** Для определения наличия/отсутствия психического расстройства (ПР) проведена судебно-психиатрическая экспертиза (n=507), по результатам которой сформированы две группы лиц, совершивших убийства: 1) основная (n=102), состоявшая из лиц с диагнозом по МКБ-10 «синдром зависимости» (F10.2) (далее – АЗ), из них 75 мужчин и 27 женщин в возрасте 25-67 лет (средний возраст 46,9±9,3 года); 2) группа сравнения (n=139), в которую вошли обследованные с отсутствием ПР, в том числе 113 мужчин и 26 женщин 17-66 лет (средний возраст 37,7±12,7 года). **Методы:** судебно-психиатрическая экспертиза, клиничко-психопатологический, клиничко-динамический, психологический анализ преступлений, социально-демографический, статистический. Математико-статистическая обработка осуществлялась с помощью описательной статистики и непараметрического критерия Пирсона χ^2 . **Результаты.** Обнаружена незначительная разница между числом совершивших убийства лиц с АЗ и без ПР (20,1% против 27,4%). 100% испытуемых были признаны вменяемыми во время совершения преступления. Среди обследованных с АЗ большинство убийств (98%) совершено единолично, большинство (99%) лишили жизни одного человека, жертвами преступления чаще были супруг/супруга (38,2%), знакомые (36,3%) и участники совместного распития (27,5%). В состоянии алкогольного опьянения находилось 100% совершивших убийства и 84,3% их жертв, совместное распитие алкогольных напитков выявлено в 78,4% случаев. Крепкие алкогольные напитки употребляли 60,8% совершивших убийства, суррогаты алкоголя – 34,3%. Из орудий убийств чаще (72,5%) использовались колюще-режущие предметы. Большинство совершивших убийства имели низкий уровень образования (80,4%), проживали совместно с супругом/супругой (62,7%), ранее были осуждены за совершение преступлений (64,7%). Эпизоды суицидального поведения в анамнезе прослеживались у 34,4% совершивших убийства. Женщины с АЗ статистически значимо ($p < 0,001$) чаще убивали супругов и использовали для причинения смерти колюще-режущие предметы, мужчины с АЗ статистически значимо ($p = 0,025$) чаще лишали жизни знакомых людей и прибегали к удушению жертв. Сравнение совершивших убийства с АЗ и без ПР показало статистически значимые различия по семейному положению, возрасту, уровню образования, месту проживанию. Больные АЗ чаще убивали своих супругов и соучастников совместного употребления алкоголя, лица без ПР – несовершеннолетних граждан. Совершившие убийства с АЗ на момент совершения преступления чаще находились в состоянии опьянения, употребляли суррогаты алкоголя, лица без ПР перед совершением убийства чаще употребляли пиво, а после деликта чаще проходили стационарную СПЭ. **Заключение.** Лица с диагнозом синдрома зависимости от алкоголя часто совершают убийства на фоне продолжающейся интенсивной алкоголизации в асоциальном окружении, имеют длительный криминальный опыт в прошлом, характеризуются нестабильными эмоциональными состояниями, что в целом провоцирует деликты и усугубляет их неблагоприятные исходы.

Ключевые слова: алкогольная зависимость, убийства, алкогольные напитки, способы и орудия убийства, судебно-психиатрическая экспертиза, Чувашия (Россия).

ВВЕДЕНИЕ

Потребление алкоголя в первую очередь связано с насильственными преступлениями и убийствами во многих странах мира. 69,6% преступников, совершивших убийства в Австралии, имели проблемное употребление ПАВ, неблагоприятное детство, участие в преступной деятельности, финансовые трудности и низкий уровень саморегуляции [1]. У 39,9% жертв убийств в США обнаружен алкоголь в крови, определены другие предикторы (мужской пол, индейцы/коренные жители Аляски, латиноамериканская этническая принадлежность, насилие интимного партнера) [2]. Связанные с употреблением алкоголя расстройства выявлены у 56% обвиняемых в убийстве в Сингапуре, однако употребление алкоголя реже (23,5%) встречается при тяжелых психических расстройствах [3]. Отечественными исследователями предложена модель прогнозирования и приведен алгоритм возможного совершения противоправных действий лицами с АЗ [4]. В Литве 84,6% убийств связано с употреблением алкоголя; алкогольное опьянение обнаружено среди преступников (92,3%) и жертв (86,5%), межличностное насилие превышало (78,8%) запланированные убийства (21,2%) [5]. В странах Латинской Америки потребление алкоголя положительно коррелировало с показателями убийств среди мужчин и женщин [6]. Злоупотребление алкоголем (42%) и наркотиками (40%) является причиной большинства убийств в Англии и Уэльсе, 17% убийств совершено лицами с тяжелыми психическими заболеваниями, коморбидными со злоупотреблением ПАВ [7]. В России (1959-1998 гг.) и США (1950-2002 гг.) повышение потребления алкоголя на 1 литр связано с ростом убийств на 10%, в состоянии опьянения совершается 73% и 57% убийств [8]. Исследования сосредоточены на влиянии алкогольной интоксикации и её особенностей на здоровых и лиц с психическими расстройствами, соматоневрологической патологией в различных половозрастных и этнических группах [2, 3, 9]. В состоянии алкогольного опьянения в момент совершения убийства находилось 82,9%, преобладала средняя степень опьянения (83,3%) [9]. С увеличением частоты употребления алкоголя и его постоянным приемом риск совершить убийство или стать жертвой такой агрессии резко возрастает. Среди преступников и жертв уровни потребления ПАВ и смертности от убийств превышают таковые в общем населении [10]. По данным токсикологического тестирования (71 031 результат от 78 265 жертв убийств из 13 стран, большинство из США), у 48% выявлен положительный результат на алкоголь, 33% признаны пьяными. Доля положительных результатов увеличивалась с возрастом, была выше среди жертв женского пола, различа-

лась в зависимости от расы [11]. Обследование совершивших (n=177) в 1990-2007 гг. убийство/покушение на убийство в Хорватии показало, что алкогольное опьянение у преступников и жертв в момент совершения убийства имеет тесную связь с модальностью (особенностями) убийства [12]. Нами предложена типология массовых убийств: корпоративные (силовые структуры, учебно-образовательные, воспитательные учреждения), некорпоративные (знакомые, друзья, соседи, незнакомые), семейные и смешанные. МУ в РФ с применением огнестрельного оружия чаще наблюдались в силовых и учебных корпорациях с числом жертв от 3 до 18, причем они реже находились в состоянии опьянения, но чаще совершали самоубийства после МУ [13].

В середине прошлого и начале нынешнего века уровни потребления алкоголя и убийств в РФ были одними из самых высоких в мире. Установлена связь между потреблением алкоголя и убийствами, увеличение регионального потребления алкоголя на 1% связано с ростом убийств на 0,25% [14]. По оценкам отчетности об актах гражданского состояния число убийств на 40% превышает таковые из системы отчетности о преступлениях. На региональном уровне оценки смертности выше оценок преступности в 66 регионах [15]. Установлена положительная связь между злоупотреблением алкоголем, убийствами и самоубийствами [16]. Увеличение общего объема продаж алкоголя на 1 литр коррелирует с повышением уровня убийств среди мужчин на 5,9% и женщин на 5,1%, соответствующие показатели для водки составили 16,4% и 14,3%, при этом потребление пива и вина не связано с изменениями в показателях убийств. Авторы пришли к выводу, что потребление крепких спиртных напитков оказало пагубное влияние на смертоносное насилие в РФ, по крайней мере с 1970 г. до конца века [17]. В Удмуртии количество смертей от убийств было значительно выше по пятницам и субботам, коррелировало с употреблением крепких спиртных напитков в больших дозах и в течение продолжительного времени. Высокая общественная толерантность к пьянству оценивается как социально-культурный фактор, повышающий риск насильственных негативных исходов [18]. Обнаружены устойчивые различия между убийствами, связанными с алкоголем и без него, в разных многомерных математико-статических моделях. Убийства, связанные с приемом алкоголя, значительно чаще происходили ночью, в выходные дни и в результате конфликтов (острых споров), редко наблюдались с незнакомыми людьми; мотивом преступления чаще являлись длительные неприязненные отношения или причиной было стремление скрыть другие преступления [19].

Большое внимание уделялось межрегиональному изучению убийств в РФ [14], в частности их вкладу в смертность населения страны, распространенности, оценкам преступности (насильственных смертей), сравнению с показателями других стран, построению причинно-следственных моделей [15], ежедневному (выходные и будние дни) распределению убийств, ковариации в федеральных округах РФ [16], социальной связи между пьянством и убийствами в возрасте 20-64 лет [18], сравнению деликтов, связанных с приемом алкоголя и без него, изучению характеристик жертвы, преступника и особенностей преступления [19]. В наших предыдущих исследованиях по убийствам в Чувашской Республике (ЧР), совершенных большими с АЗ и под влиянием алкоголя, было доказано существенное влияние этих факторов на преступления против жизни и здоровья, описаны их клинично-эпидемиологические и судебно-психиатрические аспекты [9, 20]. Однако указанные данные касались прошлого 30-летнего периода (1981-2010), основывались на репрезентативной выборке больных с АЗ, включая коморбидные ПР [21]. С 2011 г. и на протяжении 10 лет в ЧР наблюдалось снижение числа убийств (с 8,2 до 3,6 на 100 000 населения), во многом связанное с уменьшением потребления населением алкоголя и повышением уровня жизни [22, 23].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение произошедших инцидентов убийств, совершенных большими с алкогольной зависимостью за 10-летний период (2011-2020 гг.) в Чувашии, а также их сравнение с убийствами, совершенными психически здоровыми людьми.

МАТЕРИАЛЫ

В 2011-2020 гг. на СПЭ в Республиканской психиатрической больнице (Чебоксары) для определения наличия/отсутствия психического расстройства проводилась судебно-психиатрическая экспертиза, по результатам которой сформированы две группы лиц, совершивших убийства: 1) основная (n=102), состоявшая из лиц с диагнозом по МКБ-10 «синдром зависимости», АЗ (F10.2), из них 75 мужчин и 27 женщин в возрасте 25-67 лет (средний возраст 46,9±9,3 года); 2) группа сравнения (n=139), в которую вошли обследованные с отсутствием ПР, в том числе 113 мужчин и 26 женщин 17-66 лет (средний возраст 37,7±12,7 года). В обеих группах обследованных выявлено преобладание мужчин, средний возраст в основной группе был выше, чем в группе сравнения.

Учитывались медико-социальные (пол, возраст, уровень образования, семейное положение, перенесенные заболевания, наследственная психопатологическая отягощенность) и криминальные (наличие опьянения на момент преступления, судимость в прошлом, орудие агрессии, сокрытие

средства, орудия или других улик, наличие соучастников, число жертв, самоубийство после убийства) показатели испытуемых, а также пол, возраст и отношение жертвы к агрессору.

Критерии включения в исследование: случаи умышленного причинения смерти другому человеку, обвинение в преступлении по ст. 105 УК РФ. Критерии исключения: случаи обвинения по другим статьям УК РФ, незаконченной СПЭ, убийства, совершенные ранее 2011 г. или позднее 2020 г., коморбидные ПР с АЗ.

Математико-статистическая обработка осуществлялась с помощью описательной статистики (расчет среднего значения – M, стандартного отклонения – SD) и критерия χ^2 для проверки согласия между полученными данными. Если один или несколько показателей были ≤ 5 , использовали поправку Йейтса.

МЕТОДЫ

Судебно-психиатрическая экспертиза, клинично-психопатологический, клинично-динамический, психологический анализ преступлений, социально-демографический, статистический.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В 2011-2020 гг. на СПЭ проведено освидетельствование 507 обвиняемых по 488 зарегистрированным преступлениям, в которых жертвами оказались 507 человек [20]), с целью определения степени осознания обследуемыми общественной опасности своего поведения и возможности руководить своими действиями. Обнаружено незначительное преобладание среди совершивших убийства лиц без ПР, чем с АЗ (27,4% и 20,1%). Женщин с отсутствием ПР оказалось незначительно меньше, чем женщин с АЗ (26,5% и 27,6%). Все испытуемые по итогам СПЭ были признаны виновными. Среди обследованных с АЗ большинство убийств совершено без участия других/единолично (98%), большинство лишили жизни одного человека (99%). Жертвами чаще всего были супруги (38,2%) и знакомые люди (36,3%), более четверти из них были участниками совместного употребления алкоголя (27,5%); родственники (родители, дети) суммарно составили 25,5%. В состоянии алкогольного опьянения находилось 100% совершивших убийства и 84,3% их жертв, чаще всего в средней степени опьянения (83,3%). Крепкие алкогольные напитки (водка, коньяк) употребляли 60,8% совершивших убийства, суррогаты алкоголя (самогон, спиртосодержащие жидкости медицинского и технического назначения, чаще антисептический раствор асептолин) – 34,3%, вино – 3,9%, пиво – 1%. Преобладающим орудием убийств являлись колпаче-режущие предметы (72,5%), реже использовались удушение (12,7%), нанесение побоев (9,8%), насилие с применением оружия (1%), прочие методы (4%).

Большинство (80,4%) совершивших убийства имели среднее или начальное образование, проживали с супругом/сожителем (62,7%), более половины (56,8%) воспитывались в многодетных семьях, имели родителей или близких родственников с психической патологией (21,6%), были ранее осуждены за преступления (64,7%), причем неоднократно (44,1%), включая убийство (9,8%). Эпизоды суицидального поведения (самопорезы, другие самоповреждения) в анамнезе прослеживались более чем у трети (34,4%). Стационарную СПЭ прошли 5,9% испытуемых с АЗ.

Как видно из таблицы 1, совершившие убийства мужчины с АЗ в прошлом чаще были судимы по сравнению с женщинами (74,7% и 37%, $\chi^2=12,309$; $df=1$; $p<0,001$), в том числе неоднократно (54,7% и 14,8, $\chi^2=14,456$; $df=1$; $p<0,001$). Совершившие убийства женщины чаще убивали своих супругов/сожителей (66,7% и 28%, $\chi^2=12,568$; $df=1$;

$p<0,001$), мужчины – знакомых (42,7% и 18,5%, $\chi^2=5,008$; $df=1$; $p=0,025$). Большинство женщин использовали для совершения убийства колюще-режущие предметы (96,3% и 64%, $\chi^2=8,839$; $df=1$; $p=0,002$), мужчины чаще прибегали к удушению своих жертв (17,3% и 0%, $\chi^2=7,035$; $df=1$; $p=0,008$).

При сравнении совершивших убийства с АЗ и отсутствием ПР были обнаружены статистически значимые различия по семейному положению ($\chi^2=22,126$; $df=3$; $p<0,001$): состоящих в браке оказалось больше среди больных с АЗ ($p=0,01$), холостых/незамужних – среди лиц без ПР ($p<0,001$), а также по возрасту ($t=6,196$; $p<0,001$), числу лиц со средним специальным образованием (16,7% и 5,8%; $\chi^2=7,533$; $df=1$; $p=0,006$), месту проживания ($\chi^2=5,398$; $df=1$; $p=0,020$) – городские жители преобладали среди совершивших убийства с АЗ, сельские – среди лиц без ПР.

Т а б л и ц а 1. Клинические и социально-демографические показатели в сравниваемых группах совершивших убийства с АЗ и отсутствием ПР, %

Показатель	Совершившие убийства с АЗ			Совершившие убийства без ПР		
	Оба пола	Мужчины	Женщины	Оба пола	Мужчины	Женщины
Возраст, лет; среднее значение \pm стандартное отклонение (M \pm SD)	46,9 \pm 9,3 25-67	46,9 \pm 9,3 25-67	46,9 \pm 9,3 28-67	37,7 \pm 12,7 17-66	37,7 \pm 12,7 17-66	37,7 \pm 12,7 17-62
Анамнестические сведения о социальном статусе, %						
Среднее специальное образование	16,7	16,0	18,5	5,8	7,1	–
Женат/замужем	62,7	57,3	77,8	46,9	40,7	69,2
Холост/не замужем	4,9	6,7	–	28,1	31,0	15,4
Судимость	64,7	74,7	37,0	40,3	46,0	15,4
Самопорезы, самоповреждения	34,3	33,3	37,0	15,1	15,0	15,4
Характеристики употребления алкоголя, %						
Алкогольное опьянение	100,0	100,0	100,0	70,5	72,6	61,5
Распитие алкоголя с жертвой	78,4	73,3	92,6	48,9	48,7	50,0
Суррогаты алкоголя	34,3	34,6	33,3	18,7	19,5	23,1
Прием пива	1,0	1,3	–	7,9	6,2	15,4
Орудия убийства при совершении преступления, %						
Колюще-режущие предметы	72,5	64,0	96,3	65,5	63,7	73,1
Удушение	12,7	11,5	–	10,8	9,7	15,4
Жертва противоправного деяния, %						
Супруг/супруга	38,2	28,0	66,7	22,3	13,3	61,5
Дети	1,0	1,3	–	6,5	6,2	7,7
Знакомые	36,3	42,7	18,5	45,3	53,1	11,5

Совершившие убийства с АЗ чаще лишали жизни своих супругов (34,3% и 18,7%, $\chi^2=7,247$; $df=1$; $p=0,007$) и участников совместного употребления алкоголя (34,3% и 18,7%, $\chi^2=7,247$; $df=1$; $p=0,007$), испытуемые без ПР – несовершеннолетних детей (6,5% и 1%, $\chi^2=5,953$; $df=1$; $p=0,015$). В соответствии с распределением по орудиям убийств для совершения преступления сравниваемые группы не различались. Совершившие убийства с АЗ на момент преступления чаще находились в состоянии опьянения (100% и 70,5%, $\chi^2=34,194$; $df=1$; $p<0,001$), употребляли суррогаты алкоголя (34,3% и 18,7%, $\chi^2=7,582$;

$df=1$; $p=0,005$). В то время как испытуемые без ПР перед совершением убийства чаще употребляли пиво (7,9% и 1%, $\chi^2=7,532$; $df=1$; $p=0,005$) и ранее проходили стационарную СПЭ (26,6% и 5,9%, $\chi^2=17,257$; $df=1$; $p<0,001$). Совершившие убийства с АЗ чаще ранее уже были осуждены за совершенные преступления (64,7% и 40,3%, $\chi^2=14,033$; $df=1$; $p<0,001$), в том числе многократно (44,1% и 23,7%, $\chi^2=11,159$; $df=1$; $p<0,001$), в стрессовых ситуациях были склонны к самоповреждающему поведению, в большинстве случаев прибегали к нанесению себе самопорезов (34,3% и 15,1%, $\chi^2=12,166$; $df=1$; $p<0,001$).

Сравнение совершивших убийства мужчин с АЗ и без ПР подтвердило ($p=0,04$, $p<0,001$) многие приведенные выше закономерности: о более частой судимости испытуемых с АЗ, совместном употреблении алкогольных напитков с будущей жертвой, употреблении опасных для здоровья суррогатов алкоголя, семейном положении, низком уровне образования, нанесении себе самоповреждений. Существенно меньше различий выявлено между группами совершивших убийства женщин с АЗ и без ПР. Женщины с АЗ чаще воспитывались и росли в многодетных семьях (61,5% и 51,9%, $\chi^2=4,667$; $df=1$; $p=0,030$), совместно с жертвой употребляли алкогольные напитки (92,3% и 50,0%, $\chi^2=9,835$; $df=1$; $p=0,001$). Женщины без ПР значительно чаще перед убийством употребляли пиво (15,4% и 0%, $\chi^2=6,968$; $df=1$; $p=0,008$).

Несмотря на существенное снижение потребления алкоголя среди населения России и ЧР и значительное сокращение убийств за исследуемое десятилетие (2011-2020), связь между этими показателями представляется не менее сильной. Авторами описываются многие факторы, свидетельствующие об этой взаимосвязи: большой криминальный опыт с историей совершения убийств в прошлом лиц с АЗ, ограничивающий возможности низкий уровень образования, преимущественное потребление крепких алкогольных напитков и суррогатов алкоголя, что ухудшает соматического и психического здоровье [9, 20]. Подтверждаются приводимые в литературе сведения о состоянии алкогольной интоксикации как у совершивших убийства, так и их жертв [10, 11, 19]. Систематическое употребление пива молодежью способствует криминальной агрессии лиц молодого возраста без ПР. Увеличение потребления пива на душу населения на 1 литр влечет за собой повышение убийств, совершенных мужчинами и женщинами на 8% и 6% соответственно [24]. Вполне закономерно, что увеличение акциза на пиво от 10% до 27% в некоторых штатах США сопряжено с более низким среднегодовым показателем убийств с применением огнестрельного оружия [25]. В Латинской Америке и Карибском бассейне потребление крепких спиртных напитков на душу населения не коррелировало с показателями убийств, но такая связь прослеживалась в отношении потребления пива, вина, суммарного алкоголя на душу населения [6]. Механизмы реализации агрессии специфичны при разных нозологиях: у психически здоровых – наиболее выраженный враждебный настрой к окружающим, при расстройствах личности и поведения – высокая чувствительность к несовпадению результата с ожиданием, при смешанных расстройствах личности (шизоидное, параноидное, истерическое и др.) – выраженные внешне обвиняющие реакции [22].

Как свидетельствуют данные литературы, частота и объем употребления алкоголя тесно связаны с домашним насилием и часто сопровождаются супружескими убийствами [26, 27], столь характерными для больных АЗ, особенно женского пола [7, 28, 29]. Причинно-следственные связи между употреблением алкоголя и совершением семейно-бытовых убийств проявляются в повышении уровня агрессии, утрате самоконтроля, притуплении страха перед возможными последствиями [23]. Лица, склонные к агрессивному поведению, чаще совершают импульсивные насильственные преступления, особенно под воздействием алкоголя [27]. Употребление алкоголя жертвами и преступниками рассматривается как фактор риска насилия со стороны интимного партнера ($p<0,0001$) и причины фемцида ($p=0,001$) [29]. По данным сингапурских авторов, виновные в убийствах ($n=110$) – в основном неженатые мужчины, 20-39 лет, со средним и более низким образованием, 48,9% имеют психические заболевания, включая злоупотребление алкоголем и связанные с зависимостью расстройства (84,5%), депрессии (9,1%), шизофрению (6,4%); 63,6% убили одну жертву [30]. В доступных публикациях мы не смогли обнаружить связь между АЗ и способом убийства. Между тем в систематическом обзоре в 5 из 9 статей показана связь между шизофренией/бредовым расстройством и использованием колюще-режущих предметов в качестве способа убийства, в 4 статьях – связь между расстройствами настроения (биполярное расстройство/глубокая депрессия) и удушением/асфиксией/удушьем/утоплением. 96% преступников испытывали психиатрические симптомы во время убийства. Факторами, влияющими на выбор оружия, являются также продолжительность болезни, характеристики жертвы и планирование убийства или отсутствие плана [31]. Случаи спонтанно-ситуативных непреднамеренных убийств вызваны обострением межличностных отношений в маргинальных группах населения [16, 18, 19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное в сплошных выборках (больных и здоровых) исследование показало, что больные с АЗ часто совершают убийства с применением подручных средств (колюще-режущих предметов, кухонных ножей, тупых орудий, удушающих средств). Причем потребление алкогольных напитков играет ключевую роль в создавшейся конфликтной ситуации как для агрессора, так и жертвы из ближайшего социального окружения. Многолетний криминальный опыт, прием больших доз крепкого алкоголя, включая его суррогаты, нестабильное эмоциональное состояние с легким возбуждением и разнопавленной агрессией усугубляли последствия деликта.

Выявлены различия в гендерных группах совершивших убийства с АЗ и без ПР. Так, обследованные без психической патологии в силу более молодого возраста имеют меньший стаж злоупотребления алкоголем и менее продолжительный криминальный опыт. Вместе с тем они чаще направляются на СПЭ для решения диагностических вопросов психиатрической патологии. Российское сообщество должно непрерывно и далее продолжать деятельность по снижению объема потребления населением алкоголя, включая сокращение потребления пивной продукции, пропаганду здорового образа жизни, совершенствование мер профилактики убийств в разных группах социальной стратификации.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования или иной спонсорской помощи при проведении исследования.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование «Изучение убийств в Чувашской Республике» одобрено локальным этическим комитетом и Чувашской Ассоциацией психиатров, наркологов и психотерапевтов (отделение Российского общества психиатров) от 12.04.2023 г. приказ № 1.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Eriksson L, Bryant S, McPhedran S, Mazerolle P, Wortley R. Alcohol and drug problems among Australian homicide offenders. *Addiction*. 2021 Mar; 116(3):618-631. <https://doi.org/10.1111/add.15169>. Epub 2020 Aug 4. PMID: 32562295.
- Naimi TS, Xuan Z, Cooper SE, Coleman SM, Hadland SE, Swahn MH, Heeren TC. Alcohol involvement in homicide victimization in the United States. *Alcohol Clin Exp Res*. 2016 Dec; 40(12):2614-2621. <https://doi.org/10.1111/acer.13230>. Epub 2016 Sep 27. PMID: 27676334; PMCID: PMC5134733.
- Yeo DCK, Singham T, Poremski D. The presence of alcohol consumption prior to homicide in Singapore. *Asian J Psychiatr*. 2019 Aug; 44:80-85. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2019.07.019>. Epub 2019 Jul 11. PMID: 31326769.
- Григорьева И.В., Ходжаев А.В., Игумнов С.А., Копытов А.В., Кононов С.С. Вероятность совершения противоправных действий лицами с алкогольной зависимостью. *Психиатрия, психотерапия и клиническая психология*. 2023. Т. 14. № 3. С. 240-251. Grigoryeva IV, Khodzhaev AV, Igumnov SA, Kopytov AV, Kononov SS. Probability of committing illegal actions by persons with alcohol dependence. *Psychiatry, Psychotherapy and Clinical Psychology*. 2023;14(3):240-251. <https://doi.org/10.34883/PI.2023.14.3.001> (in Russian).
- Miščikienė L, Trišauskė J, Štlemėkas M, Astromskė K. Explaining the link between alcohol and homicides: Insights from the analysis of legal cases in Lithuania. *Medicina (Kaunas)*. 2025 Apr 2;61(4):657. <https://doi.org/10.3390/medicina61040657>. PMID: 40282948; PMCID: PMC12028723.
- Escaño GJ, Pridemore WA. Population-level alcohol consumption and homicide rates in Latin America: A fixed effects panel analysis, 1961-2019. *Br J Criminol*. 2023 Oct 10;64(3):656-674. <https://doi.org/10.1093/bjc/azad056>. PMID: 38638838; PMCID: PMC11022986.
- Shaw J, Hunt IM, Flynn S, Amos T, Meehan J, Robinson J, Bickley H, Parsons R, McCann K, Burns J, Kapur N, Appleby L. The role of alcohol and drugs in homicides in England and Wales. *Addiction*. 2006 Aug;101(8):1117-24. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2006.01483.x>. PMID: 16869841.
- Landberg J, Norström T. Alcohol and homicide in Russia and the United States: a comparative analysis. *J Stud Alcohol Drugs*. 2011 Sep;72(5):723-30. <https://doi.org/10.15288/jsad.2011.72.723>. PMID: 21906499; PMCID: PMC3174020.
- Голенков А.В., Зольников З.И. Влияние состояния опьянения и вида алкогольного напитка на особенности убийства. *Суицидология*. 2023. Т. 14, № 2 (51). С. 104-116. Golenkov AV, Zolnikov ZI. The influence of the state of intoxication and the type of alcoholic beverage on the characteristics of murder. *Suicidology*. 2023;14;2(51):104-116. [https://doi.org/10.32878/suiciderus.23-14-02\(51\)-104-116](https://doi.org/10.32878/suiciderus.23-14-02(51)-104-116) (in Russian).
- Darke S. The toxicology of homicide offenders and victims: A review. *Drug Alcohol Rev*. 2010 Mar;29(2):202-15. <https://doi.org/10.1111/j.1465-3362.2009.00099.x>. PMID: 20447230.
- Kuhns JB, Wilson DB, Clodfelter TA, Maguire ER, Ainsworth SA. A meta-analysis of alcohol toxicology study findings among homicide victims. *Addiction*. 2011 Jan;106(1):62-72. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2010.03153.x>. Epub 2010 Oct 19. PMID: 20955489.
- Palijan TZ, Kovacević D, Radeljak S, Kovac M, Mustapić J. Forensic aspects of alcohol abuse and homicide. *Coll Antropol*. 2009 Sep;33(3):893-7. PMID: 19860121.
- Голенков А.В., Зотов П.Б., Козлов В.А., Филоненко А.В. Массовые убийства с использованием огнестрельного оружия в современной России. *Суицидология*. 2023. Т. 14, № 3 (52). С. 107-118. Golenkov AV, Zotov PB, Kozlov VA, Filonenko AV. Mass murders with gun weapons in modern Russia. *Suicidology*. 2023;14;3(52):107-118. [https://doi.org/10.32878/suiciderus.23-14-03\(52\)-107-118](https://doi.org/10.32878/suiciderus.23-14-03(52)-107-118) (in Russian).
- Pridemore WA. Vodka and violence: alcohol consumption and homicide rates in Russia. *Am J Public Health*. 2002 Dec;92(12):1921-30. <https://doi.org/10.2105/ajph.92.12.1921>. PMID: 12453810; PMCID: PMC1447353.

15. Pridemore WA. Measuring homicide in Russia: a comparison of estimates from the crime and vital statistics reporting systems. *Soc Sci Med.* 2003 Oct;57(8):1343-54. [https://doi.org/10.1016/s0277-9536\(02\)00509-9](https://doi.org/10.1016/s0277-9536(02)00509-9). PMID: 12927465.
16. Pridemore WA, Chamlin MB. A time-series analysis of the impact of heavy drinking on homicide and suicide mortality in Russia, 1956-2002. *Addiction.* 2006 Dec;101(12):1719-29. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2006.01631.x>. PMID: 17156171; PMCID: PMC2596667.
17. Stickley A, Razvodovsky Y. The effects of beverage type on homicide rates in Russia, 1970-2005. *Drug Alcohol Rev.* 2012 May;31(3):257-62. <https://doi.org/10.1111/j.1465-3362.2011.00310.x>. Epub 2011 Mar 22. PMID: 21426423.
18. Pridemore WA. Weekend effects on binge drinking and homicide: the social connection between alcohol and violence in Russia. *Addiction.* 2004 Aug;99(8):1034-41. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2004.00762.x>. PMID: 15265100; PMCID: PMC1526487.
19. Pridemore WA, Eckhardt K. A comparison of victim, offender, and event characteristics of alcohol- and non-alcohol-related homicides. *J Res Crime Delinq.* 2008 Aug 1;45(3):227-255. <https://doi.org/10.1177/0022427808317986>. PMID: 19802358; PMCID: PMC2755590.
20. Голенков А.В. Психиатрические аспекты убийств в Чувашии (2011-2020 годы). *Acta Medica Eurasica.* 2023. № 3. С. 16-23. Golenkov AV. Psychiatric aspects of murders in Chuvashia (2011-2020). *Acta Medica Eurasica.* 2023;3:16-23. <https://doi.org/10.47026/2413-4864-2023-3-16-23> (in Russian).
21. Голенков А.В. Эпидемиологические и судебно-психиатрические аспекты убийств, совершённых больными алкоголизмом, отягощёнными коморбидными состояниями. *Наркология.* 2011. Т. 10, № 10 (118). С. 30-35. Golenkov AV. Epidemiological and forensic psychiatric aspects of murders committed by patients with alcoholism, aggravated by comorbid conditions. *Narcology.* 2011; 10;10(118):30-35 (in Russian).
22. Телешева К.Ю. Сравнительное исследование психологических особенностей лиц, склонных к криминальной агрессии в норме и при психических расстройствах. *Прикладная юридическая психология.* 2023. № 4 (65). С. 73-86. Telesheva K.Yu. Comparative study of psychological characteristics of individuals prone to criminal aggression in norm and with mental disorders. *Applied Legal Psychology.* 2023;4(65):73-86. [https://doi.org/10.33463/2072-8336.2023.4\(65\).073-086](https://doi.org/10.33463/2072-8336.2023.4(65).073-086) (in Russian).
23. Страмилов С.Ю. Алкоголизация населения как криминообразующий фактор совершения семейно-бытовых убийств. *Евразийский юридический журнал.* 2024. № 4 (191). С. 405-407. Stramilov SYu. Alcoholization of the population as a crime-forming factor in the commission of domestic murders. *Eurasian Law Journal.* 2024;4 191):405-407 (in Russian).
24. Ramstedt M. Population drinking and homicide in Australia: a time series analysis of the period 1950-2003. *Drug Alcohol Rev.* 2011 Sep;30(5):466-72. <https://doi.org/10.1111/j.1465-3362.2011.00322.x>. PMID: 21896068.
25. Tessler RA, Mooney SJ, Quistberg DA, Rowhani-Rahbar A, Vavilala MS, Rivara FP. State-level beer excise tax and firearm homicide in adolescents and young adults. *Am J Prev Med.* 2019 May;56(5):708-715. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2019.01.009>. Epub 2019 Mar 16. PMID: 30885520; PMCID: PMC7912541.
26. Cunradi CB, Ponicki WR, Alter HJ, Caetano R, Mair C, Lee J. Drinking context-specific dose-response models of intimate partner violence among an urban emergency department sample. *J Stud Alcohol Drugs.* 2020 Nov;81(6):780-789. <https://doi.org/10.15288/jsad.2020.81.780>. PMID: 33308408; PMCID: PMC7754842.
27. Sontate KV, Rahim Kamaluddin M, Naina Mohamed I, Mohamed RMP, Shaikh MF, Kamal H, Kumar J. Alcohol, aggression, and violence: From public health to neuroscience. *Front Psychol.* 2021 Dec 20;12:699726. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.699726>. PMID: 35002823; PMCID: PMC8729263.
28. Putkonen H, Weizmann-Henelius G, Lindberg N, Rovamo T, Häkkänen H. Changes over time in homicides by women: a register-based study comparing female offenders from 1982 to 1992 and 1993 to 2005. *Crim Behav Ment Health.* 2008;18(5):268-78. <https://doi.org/10.1002/cbm.711>. PMID: 19072888.
29. Sharps PW, Campbell J, Campbell D, Gary F, Webster D. The role of alcohol use in intimate partner femicide. *Am J Addict.* 2001 Spring;10(2):122-35. <https://doi.org/10.1080/105504901750227787>. PMID: 11444155.
30. Koh KG, Gwee KP, Chan YH. Psychiatric aspects of homicide in Singapore: a five-year review (1997-2001). *Singapore Med J.* 2006 Apr;47(4):297-304. PMID: 16572241.
31. Minero VA, Barker E, Bedford R. Method of homicide and severe mental illness: A systematic review. *Aggress Violent Behav.* 2017 Nov;37:52-62. <https://doi.org/10.1016/j.avb.2017.09.007>. Epub 2017 Sep 28. PMID: 31354381; PMCID: PMC6660311.

Поступила в редакцию 05.03.2025

Утверждена к печати 19.05.2025

Голенков Андрей Васильевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры психиатрии, медицинской психологии и неврологии ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова». SPIN-код РИНЦ 7936-1466. ResearcherID С-4806-2019. ORCID iD 0000-0002-3799-0736. Scopus Author ID 36096702300. golenkovav@inbox.ru

Зотов Павел Борисович, д.м.н., профессор, директор Института клинической медицины ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. SPIN-код РИНЦ 5702-4899. ResearcherID U-2807-2017. ORCID iD 0000-000-1826-486X.

Уманский Марк Станиславович, к.м.н., доцент кафедры паллиативной медицины Института клинической медицины ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, врач-нарколог ГБУЗ ТО «Областной наркологический диспансер». SPIN-код РИНЦ 5769-9985. ORCID iD 0000-0002-9519-7517. umansky72@yandex.ru

✉ Зотов Павел Борисович, note72@yandex.ru

UDC 343.611-056.83-056.32:343.148.32(470.344)

For citation: Golenkov A.V., Zotov P.B., Umansky M.S. Prevalence, dynamics and causes of homicides committed by alcoholics (forensic psychiatric and regional aspects). *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2025; 2 (127): 53-61. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-2\(127\)-53-61](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-2(127)-53-61)

Prevalence, dynamics and causes of homicides committed by alcoholics (forensic psychiatric and regional aspects)

Golenkov A.V.¹, Zotov P.B.², Umansky M.S.^{2, 3}

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Chuvash State University named after I.N. Ulyanov”
Pirogov Street 6, 428003, Cheboksary, Russian Federation

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Tyumen State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation
Odesskaya Street 54, 625023, Tyumen, Russian Federation

³ State Budgetary Healthcare Institution of the Tyumen Region “Regional Narcological Dispensary”
Semakov Street 2, 625000, Tyumen, Russian Federation

ABSTRACT

Background. The dynamic and forensic psychiatric aspects of murders committed by patients with alcohol dependence are of diverse scientific and practical interest, especially at the regional level. **Objective:** to study the incidents of murders committed by patients with alcohol dependence over a 10-year period (2011-2020) in Chuvashia, as well as their comparison with murders committed by mentally healthy people. **Materials.** To determine the presence/absence of a mental disorder (MD), a forensic psychiatric examination was conducted (n=507), based on the results of which two groups of persons who committed murders were formed: 1) the main group (n=102), consisting of persons with an ICD-10 diagnosis of Dependence syndrome (F1x.2) (hereinafter referred to as AD), including 75 men and 27 women aged 25-67 years (mean age 46.9±9.3 years); 2) a comparison group (n=139), which included subjects without MD, including 113 men and 26 women aged 17-66 years (mean age 37.7±12.7 years). **Methods:** forensic psychiatric examination, clinical-psychopathological, clinical-dynamic, psychological analysis of crimes, socio-demographic, statistical. Mathematical and statistical processing was carried out using descriptive statistics and the nonparametric Pearson criterion χ^2 . **Results.** An insignificant difference was found between the number of persons with AD and without MD who committed murder (20.1% versus 27.4%). 100% of subjects were found to be sane at the time of the crime. Among those examined with AD, most murders (98%) were committed by one perpetrator, most perpetrators (99%) took the life of one person, the victims of the crime were most often a spouse (38.2%), acquaintances (36.3%) and participants in a joint drinking party (27.5%). 100% of those who committed murders and 84.3% of their victims were in a state of alcoholic intoxication, joint drinking of alcoholic beverages was revealed in 78.4% of cases. Strong alcoholic beverages were consumed by 60.8% of those who committed murders, alcohol substitutes – 34.3%. Of the murder weapons used there were most often (72.5%) bladed articles. The majority of those who committed murders had a low level of education

(80.4%), lived with their spouse (62.7%), had previously been convicted of committing crimes (64.7%). Episodes of suicidal behavior in the anamnesis were observed in 34.4% of those who committed murder. Women with AD statistically significantly ($p < 0.001$) more often killed their spouses and used bladed articles to cause death, men with AD statistically significantly ($p = 0.025$) more often took the lives of acquaintances and resorted to strangulation of victims. Comparison of those who committed murder with AD and without MD showed statistically significant differences in marital status, age, education level, and place of residence. Patients with AD more often killed their spouses and accomplices in joint alcohol consumption, persons without MD – minors. Those who committed murder with AD were more often intoxicated at the time of the crime, used alcohol substitutes, persons without MD more often drank beer before committing the murder and after the tort they more often underwent inpatient forensic medical examination. **Conclusion.** Individuals diagnosed with alcohol dependence syndrome often commit murders against the background of ongoing intensive alcohol abuse in an asocial environment, have a long criminal history, and are characterized by unstable emotional states, circumstances generally provoking crimes and aggravating their unfavorable outcomes.

Keywords: alcohol dependence, murders, alcoholic beverages, methods and weapons of murder, forensic psychiatric examination, Chuvashia (Russia).

Received March 05, 2025

Accepted May 19, 2025

Golenkov Andrey V., D. Sc. (Medicine), Professor, Professor of the Department of Psychiatry, Medical Psychology and Neurology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Chuvash State University named after I.N. Ulyanov”, Cheboksary, Russian Federation. SPIN-code RSCI 7936-1466. ResearcherID C-4806-2019. ORCID iD 0000-0002-3799-0736. Scopus Author ID 36096702300. golenkovav@inbox.ru

Zotov Pavel B., D. Sc. (Medicine), Professor, Director of the Institute of Clinical Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Tyumen State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Tyumen, Russian Federation. SPIN-code RSCI 5702-4899. ResearcherID U-2807-2017. ORCID iD 0000-0002-1826-486X.

Umansky Mark S., Cand. Sc. (Medicine), Associate Professor of the Department of Palliative Medicine of the Institute of Clinical Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Tyumen State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, addiction specialist of the State Budgetary Healthcare Institution of the Tyumen Region “Regional Narcological Dispensary”, Tyumen, Russian Federation. SPIN-code RSCI 5769-9985. ORCID iD 0000-0002-9519-7517. umansky72@yandex.ru

✉ Zotov Pavel B., note72@yandex.ru

ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЯ

УДК 616.895.87:616-036:616.1:616.12-073.7:615.214

Для цитирования: Кидяева А.В., Насырова Р.Ф. Гематологические коэффициенты воспаления как предикторы удлинения интервала QT при терапии клозапином. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2025. № 2 (127). С. 62-69. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-2\(127\)-62-69](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-2(127)-62-69)

Гематологические коэффициенты воспаления как предикторы удлинения интервала QT при терапии клозапином

Кидяева А.В., Насырова Р.Ф.

*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Институт персонализированной психиатрии и неврологии
Россия, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3*

РЕЗЮМЕ

Актуальность. В соответствии с литературными данными более двух третей пациентов с шизофренией умирают от сердечно-сосудистых заболеваний. Среди средств медикаментозной терапии шизофрении предпочтение отдается антипсихотическим препаратам. Удлинение интервала QT как прогностический маркер фатальных нарушений ритма является одной из наиболее значимых нежелательных реакций, ассоциированных с применением антипсихотиков, в связи с высоким риском развития жизнеугрожающих аритмий. **Цель:** определить наличие взаимосвязи между клинико-лабораторными показателями и удлинением интервала QTc у пациентов с шизофренией, принимающих клозапин. **Материалы и методы.** В исследование включены 129 стационарных пациентов с установленным диагнозом по МКБ-10: Шизофрения параноидная (F20.0), принимавших терапию клозапином. Удлинение интервала QTc определялось как разница ≥ 30 мс между величинами интервала QTc повторной и базовой электрокардиограмм. **Результаты.** Повышенный риск удлинения интервала QTc был обнаружен со статистически значимой более высокой частотой у женщин (ОШ 0,37; 95% ДИ 0,163-0,842; $p=0,016$), при увеличении возраста пациентов ($p=0,007$), уровней липопротеинов высокой плотности ($p=0,014$) и тромбоцитов ($p=0,008$), индекса системного иммунного воспаления ($p=0,018$) и при снижении отношения моноцитов к липопротеинам высокой плотности ($p=0,002$). Вместе с тем отсутствовала статистически значимая взаимосвязь между удлинением интервала QTc, количеством одновременно принимаемых антипсихотиков и их совокупной дозой. **Обсуждение.** Помимо ингибирования калиевых каналов hERG (Kv11.1), клозапин может вызывать воспалительные повреждения миокарда и приводить к его необратимому ремоделированию, диагностируемому как миокардит и дилатационная кардиомиопатия. Однако, несмотря на потенциально летальную кардиотоксичность, в клинических рекомендациях и инструкциях по применению клозапина отсутствуют четкие указания по мониторингу электрокардиограммы и оценке возможных предикторов жизнеугрожающих аритмий при приеме этого антипсихотика. **Заключение.** Проведенное нами исследование показало повышение риска удлинения интервала QTc у женщин, с увеличением возраста пациентов, уровней липопротеинов высокой плотности и тромбоцитов, индекса системного иммунного воспаления и снижением моноцитов к липопротеинам высокой плотности.

Ключевые слова: удлинение интервала QT, гематологические коэффициенты воспаления, тромбоцит, липопротеины высокой плотности, шизофрения, клозапин, электрокардиография.

ВВЕДЕНИЕ

Пациенты с шизофренией имеют более низкую продолжительность жизни по сравнению с общей популяцией, основной причиной их смерти являются сердечно-сосудистые заболевания [1]. Антипсихотики (АП) играют ключевую роль в лечении шизофрении и используются на протяжении десятилетий [2]. Однако, несмотря на появление новых препаратов, проблема нежелательных реакций по-прежнему остается актуальной [3, 4].

Среди пациентов с хроническими психическими расстройствами наблюдаются необъяснимые случаи внезапной сердечной смерти (ВСС), частота которой варьирует от 2,8% до 52%, и причиной которой, вероятно, являются аритмии [5]. Предиктором развития желудочковых аритмий, приводящих к ВСС, в частности желудочковой тахикардии типа «пируэт» (Torsade de Pointes), является удлинение интервала QTc [6], частота встречаемости которого у пациентов,

принимающих АП, достигает 9,7%, вдвое превышая среднепопуляционную [3, 7]. Удлинение интервала QTc менее 5 мс, как правило, не считается проаритмическим, а удлинение более 20 мс рассматривается как определенный фактор риска развития аритмии [3]. Показано, что фактором риска вторичных кардиомиопатий у мужчин-военнослужащих с эндогенными психическими расстройствами является использование типичных АП, кардиомиопатии формируются на ранних сроках заболевания и характеризуется зависимостью от длительности психофармакотерапии, коморбидностью с патологией печени и поджелудочной железы, наличием анемического синдрома, ростом показателей общего холестерина, триглицеридов, билирубина. Клиническими проявлениями являются повышение ЧСС, синусовые аритмии, нарушения внутрипредсердной и внутрижелудочковой проводимости сердца, суправентрикулярная и желудочковая экстрасистолии, удлинение интервала QTc, ригидность ритма сердца [8].

В связи с этим важное значение для прогнозирования безопасности АП терапии приобретает поиск индивидуальных предикторов развития нежелательных реакций [9]. Недавно в качестве специфичных предикторов были предложены гематологические коэффициенты воспаления (ГКВ): отношение нейтрофилов к лимфоцитам (НЛС), отношение моноцитов к лимфоцитам (МЛС), отношение моноцитов к липопротеинам высокой плотности (МЛВП) и индекс системного иммунного воспаления (ИСИВ), рассчитываемый по следующей формуле: количество тромбоцитов \times количество нейтрофилов/лимфоцитов [10, 11]. Эти показатели просты в определении, недороги и коррелируют с риском сердечно-сосудистых заболеваний и смертностью [12].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить наличие взаимосвязи между клинико-лабораторными показателями и удлинением интервала QTc у пациентов с шизофренией, принимающих клозапин.

МАТЕРИАЛЫ

Исследование проводилось с 01.03.2024 г. по 28.02.2025 г. В исследование включены 129 пациентов с установленным диагнозом: Шизофрения параноидная, проходивших лечение в психиатрическом стационаре во время стабилизирующей терапии клозапином. Диагноз шизофрении параноидной устанавливался в соответствии с диагностическими критериями рубрики F20.0 МКБ-10 [13]. Клозапин применялся в соответствии с наличием у пациентов признаков терапевтической резистентности, а именно: отсутствие положительной динамики в состоянии пациента после последовательного лечения двумя и более антипсихоти-

ками различных фармакологических групп в течение 6-8 недель в средних терапевтических или максимально допустимых дозах [14].

МЕТОДЫ

Клинико-психопатологический, клинико-динамический, лабораторный, электрокардиографический, статистический.

Коррекция по ЧСС длительности интервала QT проводилась с помощью формулы Фредерика (QTcF) [6]. В соответствии с международными рекомендациями удлинение интервала QTc определялось как разница ≥ 30 мс между длительностью интервала QTcF повторной (во время приема АП) и базовой (до начала приема АП) электрокардиограмм (ЭКГ) [15]. В зависимости от величины удлинения интервала QTc пациенты были разделены на две группы: группа 1 – QT+ (удлинение интервала QTc ≥ 30 мс), группа 2 – QT- (удлинение интервала QTc отсутствует или составляет ≤ 30 мс).

Статистическая обработка данных проводилась при помощи свободного программного обеспечения Jamovi (Version 2.3). Распределение оценивалось с помощью критерия Шапиро-Уилка. Центральные тенденции представлены в виде среднего арифметического, стандартного отклонения, медианы и интерквартильных размахов. Категориальные и ранговые переменные были представлены как количество случаев (абсолютное число, n) и удельный вес (относительное число, %). Для оценки полученных межгрупповых различий использовали непараметрический критерий Манна-Уитни (U). Для оценки связи переменных применяли критерии Пирсона (χ^2) и Спирмена (r). Значимость моделей оценивалась на основании критерия Фишера (F). Уровень критической значимости p, при котором отвергалась нулевая гипотеза, был равен 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследовательскую выборку вошло 129 пациентов. Всем пациентам установлен диагноз: Шизофрения параноидная (F20.0 по МКБ-10). Анализ распределения по признаку пола показал преобладание мужчин (n=94) в возрасте от 23 до 59 лет (Me; Q1; Q3: 44; 38; 53) по сравнению с женщинами (n=35) в возрасте от 32 до 59 лет (Me; Q1; Q3: 53; 49; 58). Средний возраст мужчин оказался ниже, чем у женщин (44,8 \pm 9,32 года против 51,5 \pm 7,97 года).

Монотерапия (прием одного АП) применялась у 65 (50,4%) пациентов, политерапия (одновременный прием двух АП) – у 64 (49,6%), чаще у мужчин (табл. 1). Прием трех и более АП не зафиксирован. Дозы АП не превышали рекомендованные инструкциями по применению. Дозы АП переведены в оланзапиновый эквивалент в соответствии с последними рекомендациями [16].

Т а б л и ц а 1. Распределение пациентов в зависимости от количества одновременно принимаемых антипсихотиков

Режим терапии	Количество пациентов (n, %)	Пол	Количество пациентов (n, %)
Монотерапия	65 (50,4%)	Мужчины	38 (29,5%)
		Женщины	27 (20,9%)
Политерапия	64 (49,6%)	Мужчины	56 (43,4%)
		Женщины	8 (6,2%)

Доза АП при монотерапии составляла 8,38 (Ме 6,7; SD 4,76; SE 0,590), что было статистически значимо ($p < 0,001$) ниже дозы АП при политерапии – 20,2 (Ме 19,1; SD 7,12; SE 0,89). Мужчины принимали АП в статистически значимо ($p < 0,001$) более высокой дозе – 16,0 (Ме 15,4; SD 8,83; SE 0,911), чем женщины – 9,45 (Ме 10,0; SD 4,83; SE 0,817). Несмотря на высокие совокупные дозы

при политерапии, нами не обнаружена статистически значимая связь между количеством одновременно принимаемых АП и удлинением интервала QTc ($p = 0,539$).

Используемые при политерапии комбинации назначенных АП и удлинение интервала QTc при их приеме представлены в таблице 2.

Т а б л и ц а 2. Комбинации антипсихотиков и частота удлинения интервала QTc при политерапии

Наименование антипсихотика		Количество пациентов	
		Всего (n)	С удлинением QTc (n)
Арипипразол		10	4
Галоперидол	Галоперидол	7	5
	Галоперидол деканоат	7	3
Зипрасидон		1	1
Зуклопентиксол деканоат		7	4
Карипразин		2	0
Палиперидон	Палиперидон	4	2
	Ксеплион	9	3
	Тревикта	3	0
Рисперидон	Рисперидон	8	6
	Рисперидон конста	5	3
Трифлуоперазин		2	2

Несмотря на преимущественно применявшуюся монотерапию, повышенный риск удлинения интервала QTc обнаружен со статистически значимой более высокой частотой у женщин по сравнению с мужчинами (ОШ 0,37; 95% ДИ 0,163-0,842; $p = 0,016$).

Установлено, что риск удлинения интервала QTc возрастал с увеличением возраста пациентов ($p = 0,007$), повышением уровней липопротеинов высокой плотности ($p = 0,014$) и тромбоцитов ($p = 0,008$) крови, ИСИБ ($p = 0,018$) и снижением МЛВП ($p = 0,002$) (табл. 3).

Т а б л и ц а 3. Клинические и лабораторные показатели пациентов группы 1 (QT+) и группы 2 (QT-)

Показатель	Группа	n	Среднее	Медиана	SD	SE	p
Возраст, лет	QT+	66	48,9	51,5	8,8	1,1	0,007*
	QT-	63	44,2	44,0	9,5	1,2	
Доза клозапина, мг/сут	QT+	66	235	225,0	123	15,1	0,103
	QT-	63	203	200,0	124	15,6	
Доза в оланзапиновом эквиваленте, мг/сут	QT+	66	14,5	13,3	8,6	1,1	0,727
	QT-	63	14,0	12,5	8,4	1,1	
Индекс массы тела, кг/м ²	QT+	66	25,0	24,3	5,0	0,6	0,340
	QT-	63	25,9	25,0	5,0	0,7	
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	QT+	66	30,9	26,2	18,7	2,3	0,794
	QT-	63	29,6	25,1	16,4	2,1	
Аспаратаминотрансфераза, Ед/л	QT+	66	30,9	26,0	19,1	2,4	0,634
	QT-	63	27,2	24,6	10,7	1,4	
Билирубин, мкмоль/л	QT+	66	13,4	11,9	6,0	0,7	0,932
	QT-	63	13,9	12,4	7,5	0,9	
Глюкоза, ммоль/л	QT+	66	5,0	4,9	0,7	0,1	0,531
	QT-	63	5,1	5,0	1,0	0,1	

Холестерин, ммоль/л	QT+	66	5,0	5,2	1,1	0,1	0,345
	QT-	63	4,8	4,7	1,1	0,1	
Лipoproteины низкой плотности, ммоль/л	QT+	66	2,4	2,3	0,9	0,1	0,983
	QT-	63	2,4	2,4	0,9	0,1	
Лipoproteины высокой плотности, ммоль/л	QT+	66	1,2	1,2	0,4	0,04	0,014*
	QT-	63	1,1	1,0	0,3	0,03	
Индекс атерогенности, общий холестерин - ЛПВП/ЛПВП	QT+	66	3,5	3,3	1,4	0,2	0,166
	QT-	63	3,8	3,6	1,5	0,2	
Креатинин, мкмоль/л	QT+	66	71,5	71,5	12,2	1,5	0,255
	QT-	63	74,9	73,7	13,4	1,7	
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м ²	QT+	66	98,6	101,0	14,7	1,8	0,164
	QT-	63	101,9	106,0	15,6	2,0	
Гемоглобин, г/л	QT+	66	130,5	130,5	14,9	1,8	0,052
	QT-	63	135,0	136,0	13,1	1,6	
Эритроциты, 10 ¹⁵ /л	QT+	66	4,4	4,4	0,6	0,1	0,540
	QT-	63	4,4	4,4	0,4	0,1	
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	QT+	66	6,6	6,5	1,8	0,2	0,364
	QT-	63	6,9	6,7	1,8	0,2	
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	QT+	66	260,9	249,5	68,0	8,4	0,008*
	QT-	63	227,3	233,0	52,8	6,7	
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	QT+	66	2,6	1,9	4,9	0,6	0,087
	QT-	63	4,4	2,0	7,2	0,9	
Моноциты, 10 ⁹ /л	QT+	66	0,5	0,4	0,2	0,02	0,080
	QT-	63	0,5	0,5	0,2	0,02	
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л	QT+	66	4,0	3,8	1,4	0,2	0,617
	QT-	63	4,0	4,0	1,3	0,2	
Скорость оседания эритроцитов, мм/час	QT+	66	14,2	10,0	13,0	1,6	0,189
	QT-	63	11,0	8,0	9,6	1,2	
Отношение нейтрофилов к лимфоцитам	QT+	66	2,2	1,9	1,2	0,1	0,174
	QT-	63	1,9	1,7	1,1	0,1	
Отношение моноцитов к лимфоцитам	QT+	66	0,3	0,2	0,2	0,01	0,333
	QT-	63	0,3	0,3	0,2	0,02	
Индекс системного иммунного воспаления	QT+	66	604,3	478,3	464,6	57,2	0,018*
	QT-	63	435,6	356,4	275,8	34,8	
Отношение моноцитов к липопротеинам высокой плотности	QT+	66	0,4	0,4	0,3	0,03	0,002*
	QT-	63	0,6	0,5	0,2	0,03	

Примечание. Уровень статистической значимости: * – $p < 0,05$; SD – стандартное отклонение; SE – стандартная ошибка.

ОБСУЖДЕНИЕ

Зарубежные авторы представили высокий риск удлинения интервала QTc и развития TdP при приеме клозапина [3]. Установлено, что помимо ингибирования калиевых каналов hERG (Kv11.1), клозапин может повышать чувствительность кардиомиоцитов к эффекту удлинения интервала QTc на фоне других одновременно принимаемых с ним АП [17]. Длительное воздействие АП может напрямую повреждать миокард и приводить к его необратимому ремоделированию, диагностируемому как миокардит и дилатационная кардиомиопатия [18]. Однако, несмотря на потенциально летальную кардиотоксичность, ассоциированную с приемом клозапина, в клинических рекомендациях и инструкциях по применению АП отсутствуют четкие указания по мониторингу ЭКГ и возможным предикторам жизнеугрожающих аритмий при терапии клозапином [17].

В нашем исследовании женский пол и старший возраст пациентов отнесены к факторам риска развития удлинения интервала QTc. Полученные собственные данные соответствуют результатам публикаций зарубежных и отечественных авторов [19, 20, 21]. Ранее проведенные исследования продемонстрировали высокий риск удлинения интервала QTc и развития TdP при приеме клозапина в режиме политерапии [22]. Однако в нашем исследовании политерапия не оказывала существенного влияния на удлинение интервала QTc. В настоящее время существует недостаточно данных о потенциальных эффектах политерапии АП на величину интервала QTc. Большинство исследователей считают, что политерапия связана с повышением риска удлинения интервала QTc из-за более высоких доз АП и аддитивного эффекта на ионные каналы кардиомиоцитов [23].

Тем не менее в соответствии с результатами некоторых исследований политерапия не привела к повышению риска удлинения интервала QTc [24].

По результатам собственного исследования, уровень ЛПВП в крови положительно коррелировал с удлинением интервала QTc. Это соответствует данным других авторов, показавших, что пол ($p=0,010$), возраст ($p=0,000$), концентрация липопротеина высокой плотности ($p=0,014$) и доза АП ($p=0,036$) значимо связаны с удлинением QTc [25]. Интересной находкой нашего исследования стала положительная корреляция между удлинением интервала QTc и уровнем тромбоцитов крови. Эта взаимосвязь требует дальнейших наблюдений.

Взаимосвязь между удлинением интервала QTc и ГКВ при приеме клозапина, вероятно, не оценивалась ранее. Длительное использование АП связано с метаболическими нарушениями (увеличение веса, дисгликемия, ухудшение основного кардиометаболического заболевания), сами АП могут вызывать воспалительные повреждения миокарда, если их дозы слишком высоки для пациента [26]. У пациентов, принимающих клозапин, по сравнению с не принимавшими клозапин выявлено статистически значимое ($p=0,031$) более высокое количество нейтрофилов ($5,03\pm 2,07$ и $3,48\pm 1,27$), отмечалась тенденция к повышению уровня системных маркеров воспаления, за исключением моноцитов и отношения моноцитов к лимфоцитам. При этом корреляции между уровнем маркеров воспаления и суточной дозой клозапина не обнаружено [27]. Эти результаты согласуются с экспериментальными исследованиями на животных моделях: увеличение нейтрофилов и снижение лимфоцитов наблюдалось через несколько часов после однократного введения клозапина. Эффективность препарата и вызываемые им нежелательные эффекты связаны с полом, возрастом, гормональным статусом, диетой, образом жизни, наследственностью [28]. В нашем исследовании обнаружены положительная корреляция между удлинением интервала QTc и индексом системного иммунного воспаления и отрицательная корреляция между удлинением интервала QTc и отношением моноцитов к липопротеинам высокой плотности. Установленная взаимосвязь требует дальнейших исследований с целью возможного использования в качестве предиктора удлинение интервала QTc.

Ограничением нашего исследования является присутствие в группе политерапии АП с различным рецепторным профилем и влиянием на интервал QTc.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По итогам проведенного нами исследования обнаружено повышение риска удлинения интервала QTc у женщин, с увеличением возраста пациентов, уровнем липопротеинов высокой плотности и тромбоцитов, индекса системного иммунного воспаления и со снижением отношения моноцитов к липопротеинам высокой плотности. При обнаружении факторов риска у пациента следует рассмотреть назначение АП с низким риском удлинения интервала QTc, а в случае невозможности избежать назначения клозапина целесообразно проводить базовую ЭКГ до назначения АП, повторную ЭКГ в течение первой недели АП терапии, ежемесячный мониторинг ЭКГ в течение первых трех месяцев лечения, а затем ежеквартальный мониторинг с обязательной оценкой изменения интервала QTc и принимать меры по своевременной коррекции терапии.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

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

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Проведение исследования одобрено на заседании независимого этического комитета НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева (протокол № ЭК-И-4/24 от 01.02.2024 г.) и соответствует этическим стандартам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы выражают благодарность администрации Санкт-Петербургского ГКУЗ «Психиатрическая больница Святого Николая Чудотворца» в лице главного врача Андрея Павловича Отмахова, заместителя главного врача Олеси Эдуардовны Слободянок и заместителя главного врача Григория Владимировича Русановского за предоставленные условия для проведения научного исследования.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Кидяева А.В., Насырова Р.Ф. Роль карипразина в профилактике и коррекции кардиометаболических нарушений антипсихотической фармакотерапии. Современная терапия психических расстройств. 2024. № 3. С. 51-57. Kidyayeva AV, Nasyrova RF. The role of cariprazine in the prevention and correction of antipsychotic-induced cardiometabolic disorders. Current Therapy of Mental Disorders. 2024;3:51-57. <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.75.87.005> (in Russian).

2. Селиванов Г.Ю. Основы психиатрии: учебное пособие. СПб.: СПбУ ГПС МЧС России, 2023. 216 с. Selivanov GYu. Fundamentals of Psychiatry: a textbook. SPb.: St. Petersburg University of the State Fire Service of the Ministry of Emergency Situations of Russia named after Hero of the Russian Federation, General of the Army E.N. Zinichev, 2023:216 (in Russian).
3. Насырова Р.Ф., Кидяева А.В., Петрова М.М., Шнайдер Н.А. Антипсихотик-индуцированное удлинение интервала QT и развитие Torsade de Pointes у пациентов с психическими расстройствами: обзор. Безопасность и риск фармакотерапии. 2024. Т. 12, № 4. С. 380-395. Nasyrova RF, Kidyayeva AV, Petrova MM, Shnayder NA. Antipsychotic-induced QT prolongation and Torsade de pointes in patients with mental disorders: A review. Safety and Risk of Pharmacotherapy. 2024;12(4):380-395. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-410> (in Russian).
4. Малин Д.И., Рывкин П.В., Булатова Д.Р. Синдром удлиненного интервала QT при применении антипсихотических и антидепрессивных препаратов. Современная терапия психических расстройств. 2023. № 2. С. 48-56. Malin DI, Ruykin PW, Bulatova DR. QT prolongation syndrome with antipsychotic and antidepressant drugs. Current Therapy of Mental Disorders. 2023;2:48-56. <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.69.57.006> (in Russian).
5. Destere A, Merino D, Lavrut T, Rocher F, Viard D, Drici MD, Gérard AO. Drug-induced cardiac toxicity and adverse drug reactions, a narrative review. Therapie. 2024 Mar-Apr;79(2):161-172. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2023.10.008>. Epub 2023 Oct 31. PMID: 37957054.
6. Лекарственно-индуцированный синдром удлиненного интервала QT в психиатрии и неврологии / под ред. Р.Ф. Насыровой, Н.Г. Незнанова, Н.А. Шнайдер, М.М. Петровой. СПб.: Изд-во ДЕАН, 2024. 592 с. Drug-induced long QT syndrome in psychiatry and neurology. RF Nasyrova, NG Neznanov, NA Schneider, MM Petrova (ed.). St. Petersburg: DEAN Publishing House, 2024:592 (in Russian).
7. Галкин С.А., Корнетова Е.Г., Меднова И.А., Тигунцев В.В., Корнетов А.Н. Распространенность и факторы риска синдрома удлинения интервала QT у пациентов с шизофренией на фоне приема антипсихотиков. Современная терапия психических расстройств. 2024. № 2. С. 32-39. Galkin SA, Kornetova EG, Mednova IA, Tiguntsev VV, Kornetov AN. Prevalence and risk factors for long qt interval syndrome in patients with schizophrenia during antipsychotic treatment. Current Therapy of Mental Disorders. 2024;2:32-39. <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.31.31.004> (in Russian).
8. Козлова С.Н. Коморбидная сердечно-сосудистая патология у военнослужащих с эндогенными психическими заболеваниями и невротическими расстройствами: автореф. дис. ... к.м.н. СПб., 2013. 25 с. Kozlova SN. Comorbid cardiovascular pathology in military personnel with endogenous mental illnesses and neurotic disorders: dissertation abstract Cand. Sc. (Medicine). St. Petersburg, 2013:25 (in Russian).
9. Petrova NN. Modern psychiatry: from theory to practice. Personalized Psychiatry and Neurology. 2024;4(4):11-25. <https://doi.org/10.52667/2712-9179-2024-4-4-11-25>.
10. Кибитов А.О., Шумская Д.С. Современные полногеномные ассоциативные исследования психических расстройств: фокус на механизмы воспаления. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2024. № 4 (125). С. 56-65. Kibitov AO, Shumskaya DS. Modern genome-wide association studies of mental disorders: focus on the mechanisms of inflammation. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2024;4(125):56-65. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-4\(125\)-56-65](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-4(125)-56-65) (in Russian).
11. Попов М.Ю., Попов Ю.В., Костерин Д.Н., Лепик О.В. Гематологические коэффициенты воспаления при психических расстройствах в подростковом возрасте: обзор предметного поля. Consortium Psychiatricum. 2024. Т. 5, № 2. С. 45-61. Popov MYu, Popov YuV, Kosterin DN, Lepik OV. Inflammatory hematological ratios in adolescents with mental disorders: a scoping review. Consortium Psychiatricum. 2024;5(2):45-61. <https://doi.org/10.17816/CP15514> (in Russian).
12. Nasyrova RF, Kidyayeva AV, Shnayder NA. Hematological predictors of antipsychotic-induced metabolic syndrome in a female patient with schizophrenia: Case report. Personalized Psychiatry and Neurology. 2024;4(2):39-46. <https://doi.org/10.52667/2712-9179-2024-4-2-39-46>.
13. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: World Health Organization, 1992:362.
14. 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. Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2023. Т. 57, № 4. С. 120-130. 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 antiresistant effects. V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology. 2023;57(4):120-130. <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2023-4-893> (in Russian).
15. E14 Clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs questions and answers (R3) Guidance for Industry. FDA; Silver Spring, MD : Center for Drug Evaluation and Research, 2017.

16. Leucht S, Samara M, Heres S, Davis JM. Dose Equivalents for Antipsychotic Drugs: The DDD Method. *Schizophr Bull.* 2016 Jul;42 Suppl 1(Suppl 1):S90-4. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv167>. PMID: 27460622; PMCID: PMC4960429.
17. Adetiloye AO, Abdeltmottaleb W, Ahmed MF, Victoria AM, Ozbay MB, Valencia Manrique JC, Alaameri R, Badero O, Mushiyevev S. Clozapine-induced myocarditis in a young man with refractory schizophrenia: Case report of a rare adverse event and review of the literature. *Am J Case Rep.* 2022 Jul 6;23:e936306. <https://doi.org/10.12659/AJCR.936306>. PMID: 35793273; PMCID: PMC9274917.
18. Li XQ, Tang XR, Li LL. Antipsychotics cardiotoxicity: What's known and what's next. *World J Psychiatry.* 2021 Oct 19;11(10):736-753. <https://doi.org/10.5498/wjp.v11.i10.736>. PMID: 34733639; PMCID: PMC8546771.
19. Малин Д.И., Булатова Д.Р., Шустова Л.Ю. Синдром удлиннения интервала QT у больных шизофренией городской психиатрической больницы. Социальная и клиническая психиатрия. 2024. Т. 34, № 1. С. 19-25. Malin DI, Bulatova DR, Shustova LYu. Prolonged QT syndrome in patients with schizophrenia of a city psychiatric hospital. *Social and Clinical Psychiatry.* 2024;34(1):19-25 <https://doi.org/10.34757/0869-4893.2024.34.1.002> (in Russian).
20. Khatib R, Sabir FRN, Omari C, Pepper C, Tayebjee MH. Managing drug-induced QT prolongation in clinical practice. *Postgrad Med J.* 2021 Jul;97(1149):452-458. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-138661>. Epub 2020 Oct 29. PMID: 33122341; PMCID: PMC8237186.
21. Vandael E, Vandenberg B, Vandenberghe J, Willems R, Foulon V. Risk factors for QTc-prolongation: systematic review of the evidence. *Int J Clin Pharm.* 2017 Feb;39(1):16-25. <https://doi.org/10.1007/s11096-016-0414-2>. Epub 2016 Dec 23. PMID: 28012118.
22. Aronow WS, Shamliyan TA. Effects of atypical antipsychotic drugs on QT interval in patients with mental disorders. *Ann Transl Med.* 2018 Apr;6(8):147. <https://doi.org/10.21037/atm.2018.03.17>. PMID: 29862236; PMCID: PMC5952011.
23. Luthra S, Duggan L, Agrawal A, Kaur G, Luthra N. Prevalence of high-dose antipsychotic prescribing in schizophrenia: A clinical audit in a regional Queensland mental health service. *Int J Appl Basic Med Res.* 2023 Apr-Jun;13(2):70-76. https://doi.org/10.4103/ijabmr.ijabmr_504_22. Epub 2023 Jul 17. PMID: 37614838; PMCID: PMC10443448.
24. Beach SR, Celano CM, Sugrue AM, Adams C, Ackerman MJ, Noseworthy PA, Huffman JC. QT Prolongation, Torsades de Pointes, and Psychotropic Medications: A 5-Year Update. *Psychosomatics.* 2018 Mar-Apr;59(2):105-122. <https://doi.org/10.1016/j.psym.2017.10.009>. Epub 2017 Nov 3. PMID: 29275963.
25. He L, Yu Y, Zhang L, He S, Yu W, Li L, Huang J, Li H. A real-world study of risk factors for QTc prolongation in schizophrenia patients receiving atypical antipsychotics. *J Clin Psychopharmacol.* 2022 Jan-Feb 01;42(1):71-74. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001501>. PMID: 34928562.
26. Prestwood TR, Asgariroozbehani R, Wu S, Agarwal SM, Logan RW, Ballon JS, Hahn MK, Freyberg Z. Roles of inflammation in intrinsic pathophysiology and antipsychotic drug-induced metabolic disturbances of schizophrenia. *Behav Brain Res.* 2021 Mar 26;402:113101. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2020.113101>. Epub 2021 Jan 14. PMID: 33453341; PMCID: PMC7882027.
27. Cordova VHS, Teixeira AD, Anzolin AP, Moschetta R, Belmonte-de-Abreu PS. Inflammatory markers in outpatients with schizophrenia diagnosis in regular use of clozapine: a cross-sectional study. *Front Psychiatry.* 2023 Oct 9;14:1269322. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1269322>. PMID: 37876624; PMCID: PMC10591218.
28. Seeman MV. The pharmacodynamics of antipsychotic drugs in women and men. *Front Psychiatry.* 2021 Apr 9;12:650904. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.650904>. PMID: 33897500; PMCID: PMC8062799.

Поступила в редакцию 24.01.2025
Утверждена к печати 19.05.2025

Насырова Регина Фаритовна, д.м.н., главный научный сотрудник, научный руководитель, Институт персонализированной психиатрии и неврологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. SPIN-код РИНЦ 3799-0099. Author ID РИНЦ 551543. ORCID iD 0000-0003-1874-9434. regina_nmrcpn@mail.ru

Кидяева Алла Викторовна, младший научный сотрудник, Институт персонализированной психиатрии и неврологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. SPIN-код РИНЦ 6713-0375. Author ID РИНЦ 1200419. ORCID iD 0009-0006-8999-9296 alla.kid@mail.ru

✉ Кидяева Алла Викторовна, alla.kid@mail.ru

UDC 616.895.87:616-036:616.1:616.12-073.7:615.214

For citation: Kidyaeva A.V., Nasyrova R.F. Hematological inflammation coefficients as predictors of QT interval prolongation during clozapine therapy. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2025; 2 (127): 62-69. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-2\(127\)-62-69](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-2(127)-62-69)

Hematological inflammation coefficients as predictors of QT interval prolongation during clozapine therapy

Kidyaeva A.V., Nasyrova R.F.

*Federal State Budgetary Institution "V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology" of the Ministry of Health of the Russian Federation
Institute of Personalized Psychiatry and Neurology
Bekhterev Street 3, 192019, St. Petersburg, Russian Federation*

ABSTRACT

Background. According to the literature, more than two thirds of patients with schizophrenia die from cardiovascular diseases. Among the agents of drug therapy for schizophrenia, preference is given to antipsychotic drugs. Prolongation of the QT interval as a prognostic marker of fatal rhythm disturbances is one of the most significant adverse reactions associated with the use of antipsychotics due to the high risk of life-threatening arrhythmias. **Objective:** to determine the relationship between clinical and laboratory parameters and prolongation of the QTc interval in patients with schizophrenia taking clozapine. **Materials and Methods.** The study included 129 inpatients with an established diagnosis according to ICD-10: paranoid schizophrenia (F20.0), receiving clozapine therapy. Prolongation of the QTc interval was defined as a difference of ≥ 30 ms between the QTc interval values of the repeated and baseline electrocardiograms. **Results.** An increased risk of QTc interval prolongation was found with a statistically significant higher frequency in women (OR 0.37; 95% CI 0.163-0.842; $p=0.016$), with increasing patient age ($p=0.007$), high-density lipoprotein ($p=0.014$) and platelet ($p=0.008$) levels, systemic immune inflammation index ($p=0.018$) and a decrease in the monocyte to high-density lipoprotein ratio ($p=0.002$). However, there was no statistically significant relationship between QTc interval prolongation, the number of concomitantly administered antipsychotics and their cumulative dose. **Discussion.** In addition to inhibition of potassium channels hERG (Kv11.1), clozapine can cause inflammatory damage to the myocardium and lead to its irreversible remodeling, diagnosed as myocarditis and dilated cardiomyopathy. However, despite the potentially fatal cardiotoxicity, clinical guidelines and instructions for the use of clozapine do not provide clear instructions on monitoring the electrocardiogram and possible predictors of life-threatening arrhythmias when taking this antipsychotic. **Conclusion.** Our study showed an increased risk of prolongation of the QTc interval in women, with increasing patient age, high-density lipoprotein and platelet levels, systemic immune inflammation index and a decrease in monocytes to high-density lipoproteins.

Keywords: QT prolongation, hematological inflammation indices, platelet, high density lipoproteins, schizophrenia, clozapine, electrocardiography.

Received January 24, 2025

Accepted May 19, 2025

Nasyrova Regina F., D. Sc. (Medicine), Chief Researcher, Scientific Director, Institute of Personalized Psychiatry and Neurology, Federal State Budgetary Institution "V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology" of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation. SPIN-code RSCI 3799-0099. Author ID RSCI 551543. ORCID iD 0000-0003-1874-9434. regina_nmrcpn@mail.ru

Kidyaeva Alla V., junior researcher, Institute of Personalized Psychiatry and Neurology, Federal State Budgetary Institution "V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology" of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation. SPIN-code RSCI 6713-0375. Author ID RSCI 1200419. ORCID iD 0009-0006-8999-9296 alla.kid@mail.ru

✉ Kidyaeva Alla V., alla.kid@mail.ru

УДК 616.89-008.441:616.891.6:615.214:534.87:616-036.8

Для цитирования: Караваева Т.А., Васильева А.В., Старунская Д.А., Радионов Д.С., Андрианова А.Е. Оценка эффективности комбинированной терапии с использованием СИОЗС и биоакустической коррекции у пациентов с паническим и генерализованным тревожным расстройствами: фокус на соматовегетативные нарушения. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2025. № 2 (127). С. 70-83. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-2\(127\)-70-83](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-2(127)-70-83)

Оценка эффективности комбинированной терапии с использованием СИОЗС и биоакустической коррекции у пациентов с паническим и генерализованным тревожным расстройствами: фокус на соматовегетативные нарушения

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

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Россия, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3

² ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

³ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»
Россия, 199034, Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7-9

⁴ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

⁵ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

РЕЗЮМЕ

Материалы. Исследование проводилось на базе отделения лечения пограничных психических расстройств и психотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» с февраля 2024 г. по февраль 2025 г. **Цель:** сравнительная оценка динамики симптоматики у пациентов с паническим (ПР) и генерализованным тревожным (ГТР) расстройствами, получающих фармакотерапию СИОЗС и её комбинацию с биоакустической коррекцией (БАК). В клиническую выборку включены пациенты (n=60) с ПР и ГТР, разделенные на две группы: основная (n=30) – принимавшие препараты и 15 сеансов БАК; контрольная (n=30) – принимавшие только препараты (сертралин, пароксетин, флувоксамин, флуоксетин). **Задачи:** оценить влияние фармакотерапии СИОЗС и БАК на выраженность у пациентов с ПР и ГТР, имеющих субклиническую депрессивную симптоматику, тревожно-депрессивных проявлений, астеновегетативных и диссомнических нарушений. Для психодиагностической оценки применялись специализированные тесты, шкалы и опросники: HARS (тревога), PHQ-9 (депрессия), опросник Вейна (вегетативные нарушения), ISI (инсомния) и CGI (клиническое состояние). **Результаты.** В основной группе на фоне сочетанной терапии зарегистрировано значительное снижение тревоги (HARS: с 26,03 до 14,16 балла) и депрессии (PHQ-9: с 14,37 до 4,18), улучшение вегетативных показателей (статистически значимое снижение вегетативных нарушений по опроснику Вейна на 34,5% – с 35,20±12,66 до 23,06±12,52, p<0,001) и качества сна (ISI: с 15,00 до 8,46). В контрольной группе с использованием только психофармакотерапии обнаружено менее выраженное улучшение (HARS: с 22,33 до 17,63; PHQ-9: с 13,10 до 9,43). Межгрупповой анализ выявил статистически значимые преимущества комбинированной терапии, особенно в коррекции эмоциональных симптомов. БАК усиливает эффект фармакотерапии, эффективно уменьшая тревожно-депрессивные и вегетативные симптомы, а также улучшая сон. Метод безопасен и может быть рекомендован пациентам с резистентностью к стандартному лечению.

Ключевые слова: паническое расстройство, генерализованное тревожное расстройство, депрессия, коморбидные расстройства, соматовегетативные нарушения, стабилизация ремиссии, антидепрессивная терапия, биоакустическая коррекция.

ВВЕДЕНИЕ

Паническое (ПР) и генерализованное тревожное (ГТР) расстройства представляют собой гетерогенную группу психических патологий, характеризующихся сложной клинической структурой, включающей не только аффективные (тревога, страх, паника), но и соматоформные проявления (вегетативные дисфункции, кардиалгии, головокружения) [1, 2, 3, 4]. Ранее нами были представлены подходы и алгоритмы психотерапии тревожных расстройств невротического уровня, сформулированы основные противопоказания, мишени и этапы [2].

Согласно современным литературным данным, ПР и ГТР занимают лидирующие позиции среди психической патологии по уровню заболеваемости, что обусловлено их высокой распространенностью (10-20% в общей популяции) и значительным влиянием на качество жизни пациентов [5, 6]. Снизить бремя тревожных расстройств может контроль потенциальных факторов риска (повышение знаний о психическом здоровье и эффективных стратегиях вмешательства [5]). Показано, что ранняя диагностика и персонализированные модели помощи могут улучшить психическое здоровье и благополучие европейской молодежи [6].

Патогенез панических и тревожных расстройств связан с дисрегуляцией лимбико-ретикулярного комплекса, нарушением нейротрансмиттерного баланса (серотонинергической, норадренергической и ГАМКергической систем) и гиперреактивностью гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Подчеркивается значимость оценки нейроанатомических изменений при социофобии и ГТР для установления связи этих структурных изменений с тревогой и когнитивными нарушениями [7]. Методы нейростимуляции (например, транскраниальной магнитной стимуляции) могут быть использованы для улучшения эффектов современных фармацевтических методов лечения и способов выбора алгоритмов терапии пациентов с ГТР [8].

Возникающие изменения приводят к формированию стойких патологических паттернов, определяющих клиническую структуру расстройств и их неполный ответ на стандартную терапию. Так как медианный возраст начала ГТР часто приходится на раннюю взрослую жизнь, многие пациенты принимают бензодиазепины, СИОЗС, СИОЗСН с молодого возраста; их прием у пожилых можно продолжать, корректируя дозу лекарств и методы лечения, а если их потенциальный вред превышает пользу, оправдан переход на другие препараты [9]. Пациенты с ГТР подвержены коморбидности с соматическими заболеваниями, риску попыток самоубийства. Целевая установка долгосрочного клинического ведения –

достижение ремиссии, т.е. снижение выраженности тревожных симптомов и функциональных нарушений. СИОЗС и СИОЗСН имеют ряд ограничений эффективности (задержка на 2-4 недели до начала облегчения симптомов, отсутствие ответа и полной ремиссии, риск рецидива, нежелательные последствия) [10]. Назначение СИОЗС при ПР может сопровождаться задержкой в несколько недель в начале терапии и даже с усилением тревоги и паники на ранних этапах терапии. Исследования стратегий лечения ПД должны включать сравнение рисков, преимуществ и ограничений, что улучшит научно обоснованную фармакотерапию ПР [11].

Клиническая структура ПР и ГТР отличается значительной гетерогенностью, включая психопатологические (тревога, фобии, инсомния, субсиндромальные депрессивные расстройства и др.) и соматические (вегетативные, кардиоваскулярные, гастроинтестинальные и др.) симптомы [1, 12]. В соответствии с экспертными рекомендациями по лечению панического расстройства, агорафобии, ГТР, социального тревожного расстройства, специфических фобий, смешанных тревожных расстройств у детей и подростков, тревоги и разлуки СИОЗС и СИОЗСН считаются препаратами первой линии, КПТ – психотерапией первого выбора в психокоррекции тревожных расстройств [12].

Наблюдается высокая распространенность коморбидной депрессии у пациентов с ПР и ГТР, что существенно усугубляет клиническую картину, усиливает выраженность симптомов и снижает результативность стандартных методов лечения [13]. В тех случаях, когда обнаруживается депрессивная симптоматика при ПР и ГТР, диагностика усложняется и продолжительность лечения увеличивается. Ранее вмешательство при субклинических проявлениях депрессии способно снизить риск формирования коморбидных патологий. В ряде исследований отмечена эффективность применения нейрообратной связи, что позволяет пациентам управлять активностью собственного мозга в случаях беспричинного ощущения тревоги [14].

Первостепенный сегмент занимает разработка комплексных подходов к лечению, направленных не только на купирование симптомов, но и на нормализацию функционального состояния ЦНС. Многочисленные исследования подтверждают, что продолжительное воздействие патогенных факторов приводит к перенапряжению, а впоследствии к истощению центральных и периферических механизмов нервной регуляции, что вызывает дисбаланс вегетативной системы и негативно влияет на психосоматическое состояние человека [15].

Нарушения, характерные для синдрома вегетативной дисфункции (инсомнии, ухудшение памяти, головокружение, повышенная утомляемость, снижение настроения, тревожность, ощущение учащенного сердцебиения и нехватки воздуха) занимают одно из важных мест в структуре ПР и ГТР. В МКБ-10 диагноз «синдром вегетативной дисфункции» (СВД) отсутствует. Для обозначения подобных состояний используется код G90, который относится к расстройствам вегетативной (автономной) нервной системы [16]. Тем не менее СВД широко распространен среди населения. В России большой вклад в изучение этой проблемы внес А.М. Вейн, который популяризировал понятие психовегетативного синдрома как одного из наиболее частых проявлений СВД. Им был разработан опросник для скрининговых исследований по выявлению признаков вегетативных изменений в рамках СВД. Шкала Вейна, включающая 11 вопросов, описывающих основные симптомы вегетативных изменений, является опросником самооценки и заполняется испытуемым или пациентом [17].

Согласно исследованиям, психовегетативный синдром выявляется у 52% пациентов, обращающихся в амбулаторные учреждения [18]. Опрос 206 неврологов и терапевтов показал, что 97% специалистов используют диагноз СВД в своей клинической практике, причем 64% из них применяют его регулярно [19].

СВД характеризуется разнообразными нарушениями соматических (вегетативных) функций, вызванными сбоями в их нейрогенной регуляции. Симптоматика может варьироваться от головной боли и головокружения до хронической усталости. 33% соматических симптомов являются хроническими или рецидивирующими у 20-25% пациентов и тесно связаны с сопутствующими депрессией и тревогой. Выявлены предикторы психиатрической патологии: стресс, низкая самооценка здоровья, выраженная тяжесть соматических симптомов, высокая обращаемость за медицинской помощью [20]. Среди психических проявлений часто встречаются тревожные и депрессивные состояния. Пациенты с СВД нередко обращаются за помощью к разным специалистам, что делает их частыми посетителями учреждений первичной медицинской помощи. Так, у пациентов в среднем установлено 12 симптомов, не подтвержденных медицинскими исследованиями. Психические расстройства обнаружены в 83% случаев, связанные с другими категориями заболеваемости – в 78% [21]. СВД включает соматические симптомы и функциональные синдромы, снижающие качество жизни пациентов, общее и семейное функционирование по сравнению со здоровыми. Большинство функциональных оце-

нок ниже у пациентов с соматическим симптоматическим расстройством по сравнению с группой контроля. Общая оценка качества жизни коррелировала с физической нагрузкой, оценками по шкале депрессии Бека, шкале нетрудоспособности Шихана, возрастом [22]. Врачи часто сталкиваются с трудностями при диагностике, так как клинические обследования не всегда позволяют установить точные причины симптомов. Необъяснимые симптомы относятся к телесным жалобам, не имеющим при обследовании подтвержденной структурной патологии; на них приходится до 45% консультаций общей практики, во вторичной медицинской помощи около 50% пациентов не имели четкого диагноза в течение 3 месяцев [23].

Примерно у 20-25% пациентов с СВД развиваются хронические формы заболевания, что затрудняет процесс лечения и выздоровления. В состоянии покоя у пациентов с первичной бессонницей выявлены структурные и функциональные аномалии таламуса (снижение объема), снижение активности передней поясной коры, орбитофронтальной коры, гиппокампа, хвостатого ядра и скорлупы [24].

Вегетативные изменения также могут быть следствием нарушения суточного ритма и сбоями в цикле «сон-бодрствование». Изменения циркадных ритмов могут быть связаны с нарушениями секреции мелатонина и таламокортикальных ритмов. У лиц с бессонницей выражено снижение кортикоталамической связи (областей, ассоциированных с эмоциями, interoцепцией, сенсомоторными процессами) предсказывало большее время в фазе медленного (глубокого) сна; кортикоталамическое регулирование может быть полезным для лечения бессонницы [25]. По данным обзора (20 статей, n=1833), мелатонинергические антидепрессанты могут способствовать снижению депрессивной и тревожной симптоматики, влечения к употреблению алкоголя, выраженности двигательных симптомов болезни Паркинсона, улучшению сна [26]. Мелатонин можно рассматривать как уникальный биорегулятор, адаптоген и стабилизатор деятельности всего организма, в частности функций ЦНС. Доказано, что нарушение его синтеза приводит к неврологическим и психическим расстройствам, нарушениям структуры и качества сна. По данным полисомнографии, у пациентов с ГТР и ПР можно определить характерные для инсомнии изменения: трудности с засыпанием, частые ночные пробуждения, снижение эффективности сна, увеличение его общей продолжительности [27]. Нарушения сна являются частым симптомом при ГТР и ПР и может привести к тяжелым последствиям для психического и физического состояния человека.

При ПР и ГТР часто встречаются симптомы астении как следствие хронического нервно-психического напряжения. Согласно работам А.Т. Немчина, астенический синдром в таком случае формируется на фоне затяжной гиперфункции психофизиологических систем, что приводит к их истощению. При ГТР и ПР астения носит гиперстенический характер на начальных этапах (чрезмерная реактивность, тревожная взвинченность), но по мере истощения резервов переходит в гипостеническую фазу (апатия, вялость, ощущение «выжатости»). Астения носит персистирующий характер из-за постоянного фонового напряжения (хроническая готовность к угрозе). Преобладают жалобы на «непрерывную усталость» в сочетании с невозможностью расслабиться. Состояние не улучшается с помощью отдыха и не является простой усталостью, а представлено дисфункцией регуляторных систем на фоне длительного стресса. Лечение требует симптоматической коррекции и снижения уровня нервно-психического напряжения путем психотерапии, релаксационных методик, других немедикаментозных способов улучшения телесного и психического состояния [28].

Традиционные методы терапии, такие как КПТ и фармакотерапия первой линии (антидепрессанты из группы СИОЗС), демонстрируют ограниченную эффективность у части пациентов, что связано с резистентностью к лечению, побочными эффектами лекарственных препаратов. В связи с этим актуальным направлением в лечении тревожных расстройств является внедрение немедикаментозных, неинвазивных методов коррекции, способных воздействовать на различные компоненты клинической структуры расстройств.

Оценка восприятия предъявляемых звуков более позитивная у испытуемых, слышавших акустический образ собственной ЭЭГ в реальном времени, чем у слышавших акустический образ чужой ЭЭГ в виде записи. Повышение активности в диапазонах θ и δ в затылочных отведениях во время прослушивания акустического образа ЭЭГ в реальном времени коррелировало с исходной активностью в диапазонах α , β , θ биоэлектрической активности мозга в лобных и затылочных отведениях, т.е. предъявление синхронизированных и согласованных с текущей биоэлектрической активностью звуков активизирует регуляторные структуры мозга [29, 30].

Одним из таких методов является биоакустическая коррекция (БАК) – технология, интегрирующая принципы нейрофидбэка, аудиовизуальной стимуляции и музыкотерапии. БАК основана на преобразовании электроэнцефалографических сигналов пациента в акустические паттерны, воспроизводимые в режиме реального времени. Этот процесс обеспечивает формирование обратной

связи, способствующей активации механизмов саморегуляции и нормализации функционального состояния ЦНС. БАК воздействует на нейропластичность мозга, модулируя активность лимбической системы, префронтальной коры и других структур, вовлечённых в патогенез ТР. Преимуществами метода являются неинвазивность, отсутствие побочных эффектов, возможность применения у пациентов с противопоказаниями к фармакотерапии. Актуальность исследования влияния БАК на клиническую структуру ПР и ГТР обусловлена необходимостью поиска новых подходов к коррекции полиморфных проявлений данных расстройств. Традиционные методы терапии часто оказываются недостаточно эффективными в отношении соматоформных и вегетативных симптомов, которые играют ключевую роль в клинической картине тревожных расстройств.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнительная оценка динамики симптоматики у пациентов с паническим и генерализованным тревожным расстройствами, получающих фармакотерапию СИОЗС и её комбинацию с биоакустической коррекцией (БАК) [31].

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить влияние фармакотерапии СИОЗС и БАК на выраженность у пациентов с ПР и ГТР, имеющих субклиническую депрессивную симптоматику, тревожно-депрессивных проявлений, астеновегетативных и диссомнических нарушений.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа состояла из 4 этапов. Включение пациентов в исследование происходило в строгом соответствии с критериями включения и исключения. Все процедуры выполнялись после подписания пациентами информированного согласия. Для диагностики применялись специализированные тесты, шкалы и опросники. Процедуры БАК проводились на аппарате Синхро-С (регистрационное удостоверение аппарата Синхро-С № ФСР 2010/07223 от 19.11.20) и заключались в прослушивании пациентами акустических сигналов, предъявление которых синхронизировали и коррелировали с текущей ЭЭГ пациента. Для этого проводили регистрацию ЭЭГ по четырём каналам в точках Fp1, Fp2, O1, O2 униполярно относительно объединённых ушных электродов с частотой дискретизации 250 Гц. Преобразование ЭЭГ в последовательность звуков выполняли по каждому отведению независимо и одновременно. Полученные звуки от всех отведений микшировали. Сформированный акустический сигнал, синхронизированный и согласованный с собственной ЭЭГ пациента в реальном времени, предъявляли через стереонаушники в соответствии со стороной отведения: Fp1 и O1 – левое

ухо, Fr2 и O2 – правое ухо. Для каждого пациента устанавливали комфортный уровень громкости. Продолжительность сеанса составляла 20 минут, курс включал 15 процедур.

Критерии включения: подписанное датированное добровольное информированное согласие на участие в исследовании, возраст 18-60 лет, наличие подтвержденного диагноза: ПР (F41.0, n=30) или ГТР (F41.2, n=30), общий балл по шкале Гамильтона для оценки тревоги (The Hamilton Anxiety Rating Scale, HARS) ≥ 24 , согласие и возможность следовать процедурам протокола исследования.

Критерии невключения: отказ от подписания добровольного информированного согласия, наличие других психических заболеваний в настоящее время/в анамнезе, острые соматические заболевания (инфаркт миокарда, ОНМК, гипертонический криз, астматический статус, острые кровотечения, менингит, менингит, острые травмы черепа и др.), хронические заболевания в фазе обострения и стадии декомпенсации (декомпенсированная внутрисерпная гипертензия, гидроцефалия, с осторожностью в субкомпенсированной форме и др.), злокачественные опухоли, интеллектуально-мнестическое снижение.

Критерии исключения: отказ от участия в исследовании (пациент мог отказаться или прервать участие в исследовании в любое время без объяснения причин своего решения, отказ принять участие в программе не влияет на качество оказываемой пациенту медицинской помощи), манифестация острой психопатологии или острой соматической патологии, обострение или декомпенсация хронических соматических заболеваний, острые инфекционные заболевания (включая протекающие с повышенной температурой тела), выраженные нежелательные явления на фоне проводимой терапии

Опросники и шкалы оценки, применявшиеся в ходе исследования (сбор информации при клиническом интервью, клиническом обследовании, психологическом обследовании): 1) шкала М. Гамильтона для оценки тревоги (The Hamilton Anxiety Rating Scale, HARS), 2) субъективная шкала оценки астении (Multidimensional Fatigue Inventory, MFI) [32], 3) шкала оценки здоровья пациента (Patient Health Questionnaire, PHQ-9), 4) опросник вегетативных нарушений Вейна, 5) индекс тяжести инсомнии (Insomnia Severity Index, ISI) [33], 6) шкала сонливости Эпворта (Epworth Sleepiness Scale, ESS) [34], 7) шкала общего клинического впечатления (Clinical Global Impression Scale, CGI).

Ответом на терапию было снижение общего балла по шкале Гамильтона для оценки тревоги

(The Hamilton Anxiety Rating Scale, HARS) $\geq 50\%$ и/или уменьшение на 2 пункта по шкале CGI-I.

СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА

Для статистического анализа использованы методы описательной статистики качественных и количественных данных. Произведена оценка соответствия распределения показателей нормальному закону с помощью критерия Шапиро-Уилка. Сравнение групп с использованием методов аналитической статистики проводилась с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни, критерия знаковых рангов Вилкоксона, t-критерия Стьюдента (в случае соответствия закону нормального распределения) для двух независимых и зависимых выборок. Для сравнения качественных переменных применялся χ^2 Пирсона. В случаях получения значения $p < 0,05$ различия считались статистически значимыми. Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программы для работы с электронными таблицами Microsoft Office Excel, статистического программного обеспечения IBM SPSS Statistics 27.0.

МАТЕРИАЛЫ

Исследование выполнено на базе отделения лечения пограничных психических расстройств и психотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России.

Скрининг и набор пациентов проводились с февраля 2024 г. по февраль 2025 г. после одобрения исследования этическим комитетом.

В клиническую выборку включены пациенты (n=60) с ПР и ГТР. Общая выборка была разделена на две группы: основная (n=30) – принимавшие препараты, 15 сеансов БАК; контрольная (n=30) – принимавшие только препараты (сертралин, пароксетин, флувоксамин, флуоксетин).

МЕТОДЫ

Клинико-психопатологический, клинико-динамический, электроэнцефалографический, статистический.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сроки, порядок и этапы выполнения исследования представлены в таблице 1.

Изучение социально-демографических и клинико-anamnestических характеристик показало незначительное превышение в основной группе по сравнению с контрольной группой среднего возраста пациентов ($36,07 \pm 12,00$ года против $35,00 \pm 10,70$ года), преобладание женщин над мужчинами в обеих группах (n=21, 70% и n=19, 63,3% против n=9, 30% и n=11, 36,7%). Группы были сопоставимы по уровню образования, социальному статусу и семейному положению ($p > 0,05$). Большинство участников обеих групп имели высшее образование, работали и состояли в браке.

Т а б л и ц а 1. Содержание психотерапевтических визитов по устранению эмоциональных и поведенческих трудностей у пациентов с ПР и ГТР

Визит/день	Содержание визитов
Визит 1 к врачу (2-3 часа)	Информированное согласие, клиническое обследование (осмотр, измерение массы тела, АД, пульса, дыхания, температуры), клиническое интервью, оценка критериев отбора, анализ приема текущих/прошлых препаратов
Визит 2 к врачу (1-2 часа). В течение 1-7 дней после первого визита	Психологическое обследование (HARS, MFI, PHQ-9, опросник Вейна, ISI, ESS, CGI), повторная оценка критериев отбора
Визиты 3-17, процедуры БАК (30 минут длительность процедуры)	Курс 15 процедур БАК, 3 раза в неделю, в течение 5 недель
Визит 18 к врачу	Повторное клиническое и психологическое обследование (HARS, MFI, PHQ-9, опросник Вейна, ISI, ESS, CGI)
Визит 19 к врачу	Через 30 календарных дней после визита 3 к врачу. Клиническое обследование

Результаты межгруппового сравнительного исследования клинко-психопатологических показателей представлены в таблице 2. Перед анализом распределение количественных переменных проверялось с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для показателей с нормальным распределением (HARS, PHQ-9, опросник Вейна, ISI) результаты показаны как среднее значение ± стандартное отклонение (M±SD), для ненормального распределения (ESS, CGI, MFI-20) – как медиана и интерквартильный размах [Q1; Q3]. Сравнение проводилось с использованием t-критерия Стьюдента относительно нормально распределённых данных и U-критерия Манна-Уитни для не соответствующих закону нормального распределения данных.

дартное отклонение (M±SD), для ненормального распределения (ESS, CGI, MFI-20) – как медиана и интерквартильный размах [Q1; Q3]. Сравнение проводилось с использованием t-критерия Стьюдента относительно нормально распределённых данных и U-критерия Манна-Уитни для не соответствующих закону нормального распределения данных.

Т а б л и ц а 2. Межгрупповое сравнение результатов клинко-психопатологического обследования до начала терапии пациентов с ПР и ГТР

Шкала/интервью	Основная группа	Контрольная группа	p-уровень
HARS, M±SD	26,03±6,06	22,33±6,86	p=0,118 ¹
PHQ, M±SD	14,37±5,72	13,10±6,60	p=0,060 ¹
Опросник Вейна для выявления признаков вегетативных изменений, M±SD	35,20±12,66	32,5±12,00	p=0,418 ¹
ISI, M±SD	15,00±6,11	14,67±5,36	p=0,478 ¹
ESS, Me [Q1; Q3]	7,50 [3,00; 6,50]	5,5 [2,75; 9,25]	p=0,427 ¹
CGI, Me [Q1; Q3]	4 [4; 5]	4 [4; 5]	p=0,129 ²

Примечание. Использованы критерии: ¹ – t-критерий Стьюдента для независимых выборок, ² – критерий U Манна-Уитни для независимых выборок.

Анализ показал, что средние баллы по шкале тревоги Гамильтона (HARS) в основной группе были выше (26,03±6,06), чем в контрольной группе (22,33±6,86). Уровень депрессивных симптомов (PHQ-9) в основной группе также был выше (14,37±5,72 против 13,10±6,60), что указывает на наличие сочетанной субдепрессивной симптоматики в обеих группах, при этом значимых различий не выявлено (p=0,06). Вегетативные нарушения согласно опроснику Вейна не имели значимых различий (35,20±12,66 против 32,5±12,00; p=0,418). Показатели диссомнии по индексу тяжести бессонницы (ISI) в основной группе были выше по сравнению с контрольной группой (14,17±4,43 против 13,25±4,36; p=0,478), без значимых различий. По шкале измерения дневной сонливости (ESS) различия также отсутствовали: медиана 9 [7; 12] в обеих группах (p=0,427). Оценка общего клинического состояния (CGI) в основной и контроль-

ной группах соответствовала умеренно выраженному расстройству (медиана 4 [4; 5] в обеих группах, p=0,129). До начала терапии выявлена сопоставимость основной и контрольной групп по всем аспектам астении, поскольку ни один из показателей шкалы MFI-20 не показал статистически значимых различий (p>0,05). Общий балл астении (71,5 против 62) подтвердил исходную однородность групп (табл. 3).

Таким образом, до начала терапии группы были статистически сопоставимы по выраженности тревожно-депрессивной и астенической симптоматики, вегетативных нарушений, диссомнии, общему клиническому состоянию (p>0,05). Получаемая пациентами фармакотерапия (СИОЗС и небензодиазепиновые анксиолитики) была идентична в обеих группах, что обеспечивало корректность дальнейшего анализа влияния биоакустической коррекции на динамику симптомов.

Т а б л и ц а 3. Межгрупповое сравнение показателей по шкале MFI-20 для измерения степени астенического синдрома до начала терапии пациентов с ПР и ГТР

MFI-20	Основная группа	Контрольная группа	p ¹
Общая астения, Me [Q1; Q3]	16 [14,75; 18,00]	14 [13; 16,25]	0,073
Пониженная активность, Me [Q1; Q3]	14 [11; 16,25]	13 [11; 18,25]	0,727
Снижение мотивации, Me [Q1; Q3]	12 [9,75; 14]	12 [9; 16,25]	0,947
Физическая астения, Me [Q1; Q3]	13,5 [10,75; 16,25]	11 [8; 13,25]	0,065
Психическая астения, Me [Q1; Q3]	16 [11,75; 17]	13,5 [11; 17]	0,427
Шкала астении, Me [Q1; Q3]	71,5 [60; 78]	62 [55,75; 77,5]	0,290

П р и м е ч а н и е. Использован критерий: ¹ – U Манна–Уитни для независимых выборок.

Таблица 4 демонстрирует значимую положительную динамику клинических параметров у пациентов основной группы после сеансов БАК. По данным шкалы Гамильтона для оценки тревоги (HARS), средний балл статистически значимо ($p < 0,001$) снизился с $26,03 \pm 6,06$ до $14,16 \pm 8,02$, что соответствует переходу от тяжелой к субклинической/отсутствующей тревоге. В соответствии с критериями ремиссии выявлено снижение баллов по HARS до ≤ 7 и уровня PHQ-9 < 5 . Аналогично статистически значимо ($p < 0,001$) уменьшилась выраженность депрессивной симптоматики по шкале PHQ-9 – с $14,37 \pm 5,72$ до $4,18 \pm 0,76$, что коррелирует с редукцией субдепрессивных проявлений до минимального уровня. Вегетативные нарушения по опроснику Вейна статистически значимо ($p < 0,001$) регрессировали на 34,5% (с $35,20 \pm 12,66$ до $23,06 \pm 12,52$), что согласуется с данными о модуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси при тревожных расстройствах, где акустическая нейрообратная связь снижает гиперреактивность кортикотропин-рилизинг-факторов CRH-нейронов и продукцию кортизола [30, 35]. Улучшение диссомнических показателей подтверждается статистически значимым снижением ($p < 0,001$) по индексу тяжести бессонницы (ISI) – с $15,00 \pm 6,11$ до $8,46 \pm 5,58$ и по шкале измерения дневной сонливости (ESS) – с 7,50 до 4,20, что может быть связа-

но с нормализацией таламокортикальных ритмов, регулирующих цикл «сон-бодрствование», что подтверждается исследованиями полисомнографии при применении нейрофидбэка [36, 37, 38, 39, 40]. Клиническое статистически значимое ($p < 0,001$) улучшение по шкале CGI (медиана снизилась с 4 до 2 баллов) отражает не только симптоматическую ремиссию, но и восстановление функциональной адаптации, что исключительно важно для пациентов с коморбидными соматовегетативными нарушениями.

Указанные изменения коррелируют с нейробиологическими механизмами БАК, такими как усиление серотонинергической передачи в дорсальном шве и модуляция ГАМКергической активности в префронтальной коре, что подтверждается исследованиями фМРТ и спектроскопии [41, 42, 43]. Эти данные согласуются с гипотезой о нейропластичности, где акустическая стимуляция, синхронизированная с ЭЭГ, потенцирует реорганизацию функциональных сетей, вовлеченных в эмоциональную регуляцию (лимбико-ретикулярный комплекс, островковая кора) [44, 45]. Таким образом, БАК не только дополняет фармакотерапию, но и воздействует на ключевые патогенетические звенья тревожно-депрессивных расстройств, обеспечивая устойчивый клинический ответ.

Т а б л и ц а 4. Сравнение показателей пациентов основной группы с ПР и ГТР до и после терапии

Шкалы/интервью	Визит 2 до процедуры БАК	Визит 18 после процедуры БАК	p-уровень
HARS, M \pm SD	26,03 \pm 6,06	14,16 \pm 8,02	p<0,001 ^{1*}
PHQ, M \pm SD	14,37 \pm 5,72	4,18 \pm 0,76	p<0,001 ^{1*}
Опросник для выявления признаков вегетативных изменений Вейна, M \pm SD	35,20 \pm 12,66	23,06 \pm 12,52	p<0,001 ^{1*}
ISI, M \pm SD	15,00 \pm 6,11	8,46 \pm 5,58	p<0,001 ^{1*}
ESS, Me [Q1; Q3]	7,50 [3,00; 6,50]	4,20 [2,00; 4,68]	p<0,001 ^{1*}
CGI, Me [Q1; Q3]	4 [4; 5]	2 [2; 5]	p<0,001 ^{2*}

П р и м е ч а н и е. Использованы критерии: ¹ – t-критерий Стьюдента для парных выборок, ² – критерий знаковых рангов Вилкоксона. Статистическая значимость различий: * – $p < 0,001$.

В таблица 5 отражена динамика состояния пациентов контрольной группы с ПР и ГТР до и после применения монотерапии препаратами СИОЗС. В контрольной группе также зарегистрировано клиническое объективное и субъективное улучшение симптомов и функционирования организма, но

оно было менее выраженным, чем у пациентов основной группы. Показатели интенсивности тревоги (HARS) продолжали находиться в диапазоне средней выраженности, улучшение по шкале общего клинического впечатления (CGI) было статистически значимым.

Т а б л и ц а 5. Сравнение показателей пациентов контрольной группы с ПР и ГТР до и после терапии

Шкала/интервью	Визит 2 до рутинной терапии	Визит 18 после рутинной терапии	p-уровень
HARS, M±SD	22,33±6,86	17, 63±7,77	p<0,001 ^{1*}
RHQ M±SD	13,10±6,60	9,43±5,93	p<0,001 ^{1*}
Опросник для выявления признаков вегетативных изменений Вейна M±SD	32,5±12,00	23,8±10,45	p<0,001 ^{1*}
ISI M±SD	14,67±5,36	8,56±5,59	p<0,001 ^{1*}
ESS Me [Q1; Q3]	5,5 [2,75; 9,25]	4,30 [2,10; 4,50]	p<0,001 ^{1*}
CGI, Me [Q1; Q3]	4 [4; 5]	4 [2; 4]	p=0,037 ^{2*}

П р и м е ч а н и е. Использованы критерии: ¹ – t-критерий Стьюдента для парных выборок, ² – критерий знаковых рангов Вилкоксона. Статистическая значимость различий: * – p<0,001.

Сравнительный анализ показателей после терапии (табл. 6) выявил статистически значимые межгрупповые различия: пациенты основной группы, получавшие комбинированную терапию (фармакотерапия первой линии ПР и ГТР + БАК), продемонстрировали более выраженную редукцию клинической симптоматики по сравнению с контрольной группой. В основной группе зафиксировано статистически значимое (p<0,001) снижение средних баллов по шкале HARS (с 26,03±6,06 до 14,16 (±8,02) и по шкале RHQ-9 (с 14,37±5,72 до 4,18±0,76). Параметры тяжести диссомнии (ISI: 15,00±6,11 против 8,46±5,58; p<0,001) и выраженности дневной сонливости (ESS: 7,50 против 4,20; p<0,001) также продемонстрировали клинически значимую положитель-

ную динамику. Выявленные различия по шкале оценки астении (MFI-20) были незначимыми, что подтверждает более сильное воздействие БАК на эмоциональные симптомы, чем на физическую утомляемость. Преимущество БАК в минимизации эмоциональных симптомов может быть связано с её способностью к нормализации активности префронтальной коры, ответственной за регуляторные функции, включая контроль эмоций [46, 47]. Полученные данные свидетельствуют, что добавление БАК в алгоритм терапии повышает эффективность фармакотерапии ПР и ГТР, особенно в отношении тревожных и депрессивных симптомов, а также улучшает качество сна и общее состояние пациентов [48, 49, 50].

Т а б л и ц а 6. Межгрупповое сравнение показателей пациентов основной и контрольной групп с ПР и ГТР после терапии

Шкала/интервью	Основная группа	Контрольная группа	p-уровень
HARS, M±SD	14,16±8,02	17, 63±7,77	p=0,030 ^{1*}
RHQ, M±SD	4,18±0,76	9,43±5,93	p=0,044 ^{1*}
Опросник для выявления признаков вегетативных изменений Вейна, M±SD	23,06±12,52	23,8 10,45	p=0,806 ¹
ISI, M±SD	8,46±5,58	8,56±5,59	p=0,945 ¹
MFI-20			
Общая астения, Me [Q1; Q3]	12 [9; 12,25]	12 [10; 15]	p=0,474 ²
Пониженная активность, Me [Q1; Q3]	11,5 [7,75; 15,25]	11 [10; 16]	p=0,212 ²
Снижение мотивации, Me [Q1; Q3]	10 [7; 12]	10 [7; 14,25]	p=0,377 ²
Физическая астения, Me [Q1; Q3]	9,5 [6; 13,5]	10 [7; 13]	p=0,767 ²
Психическая астения, Me [Q1; Q3]	10 [8; 13,25]	11,5 [8; 15,25]	p=0,385 ²
CGI, Me [Q1; Q3]	2 [2; 4]	4 [2; 4]	p=0,062 ²

П р и м е ч а н и е. Использованы критерии: ¹ – t-критерий Стьюдента для независимых выборок, ² – критерий U Манна–Уитни для независимых выборок. Статистическая значимость различий: * – p<0,05.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование свидетельствует, что комбинированная терапия, сочетающая фармакотерапию первой линии с биоакустической коррекцией, обеспечивает статистически значимое преимущество в снижении эмоциональных симптомов (физических и поведенческих) у пациентов с ПР и ГТР. В основной группе (назначение психофармакотерапии и БАК) средние баллы по шкале Гамильтона (HARS) снизились на 45% (до уровня субклинической тревоги), а показатели де-

прессии по опроснику самодиагностики депрессии RHQ-9 – до минимальных значений. Это подтверждает гипотезу о синергическом эффекте БАК в успешном купировании тревожно-депрессивной симптоматики. Вместе с тем анализ других исследованных параметров показал ограниченность воздействия метода. Например, снижение выраженности вегетативных нарушений по опроснику Вейна (на 34,5%) и улучшение качества сна (по ISI и ESS) наблюдалось в обеих группах без статистически значимых межгрупповых различий.

Это указывает на то, что БАК не усиливает эффективность фармакотерапии в отношении соматовегетативных и диссомнических проявлений, однако может способствовать их нормализации за счет модуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и таламокортикальных ритмов. Анализ показателей астении по шкале субъективной оценки тяжести состояния (MFI-20) не выявил статистически значимых межгрупповых различий, что подчеркивает избирательное воздействие БАК на эмоциональные, но не на физические компоненты расстройств. Данный факт требует интеграции метода в комплексные программы, включающие психотерапию и физические нагрузки для коррекции утомляемости (снижение усталости, повышение выносливости). Межгрупповые сравнения подтвердили преимущества комбинированного подхода по шкалам HARS и PHQ-9: уровень тревоги в основной группе оказался на 20% ниже, а депрессивная симптоматика – в 2 раза менее выраженной по сравнению с контрольной группой. Это позволяет рассматривать БАК как альтернативный дополнительный метод, усиливающий эффект медикаментозной терапии за счет нейропластичности и нормализации серотонинергической передачи.

Практическая значимость исследования заключается в доказательствах безопасности БАК и целесообразности применения у пациентов с резистентностью к стандартной терапии или ограничениями по приёму лекарственных препаратов. Полученные данные открывают перспективы для дальнейших исследований персонализированных подходов к коррекции полиморфной симптоматики тревожных расстройств. Таким образом, БАК представляет собой перспективный немедикаментозный инструмент, эффективный в снижении эмоциональных симптомов, однако для достижения комплексного терапевтического эффекта необходима его интеграция в мультимодальные схемы лечения. В целом за время исследования, в том числе в катамнестическом периоде, нами не было зафиксировано нежелательных явлений, что подтверждает безопасность процедуры БАК.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России 2024–2026 гг. (XSOZ 2024 0014).

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование соответствует этическим стандартам Хельсинкской декларации ВМА и одобрено этическим комитетом ФГБУ НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева (от 01.02.2024 № ЭК-И-2/24).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Психотерапия: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2023. 992 с. Psychotherapy: National Handbook. Moscow: GEOTAR-Media, 2023:992 (in Russian).
2. Караваева Т.А., Васильева А.В., Полторак С.В. Принципы и алгоритмы психотерапии тревожных расстройств невротического уровня (тревожно-фобических, панического и генерализованного тревожного расстройств). Обзорные психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2016. № 4. С. 42-51. Karavaeva TA, Vasilieva AV, Poltorak SV. Principles and algorithms of neurotic level anxiety disorders (anxiety-phobic, panic and generalized anxiety disorders) psychotherapy. V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology. 2016;(4):42-51 (in Russian).
3. Генерализованное тревожное расстройство: электронное издание / Васильева А.В., Зинченко Ю.П., Исаева Е.Р. и др. М.: Минздрав России, 2024. 121 с. Generalized anxiety disorder: electronic publication / Vasilieva AV, Zinchenko YuP, Isaeva ER. et al. Moscow: Ministry of Health of Russia, 2024:121 (in Russian).
4. Паническое расстройство: Взрослые / А.В. Васильева, Ю.П. Зинченко, Е.Р. Исаева и др. М.: Минздрав России, 2024. 140 с. Panic disorder: Adults / AV Vasilieva, YuP Zinchenko, ER Isaeva et al. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation, 2024:140 (in Russian).
5. Yang X, Fang Y, Chen H, Zhang T, Yin X, Man J, Yang L, Lu M. Global, regional and national burden of anxiety disorders from 1990 to 2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2021 May 6;30:e36. <https://doi.org/10.1017/S2045796021000275>. PMID: 33955350; PMCID: PMC8157816.
6. Sacco R, Camilleri N, Umla-Runge K. The prevalence of anxiety disorders among young people in Europe: A systematic review and meta-analysis. *Eur Psychiatry.* 2021 Aug 13;64(Suppl 1):S617. <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2021.1640>. PMCID: PMC9480391.
7. Jeanne M, Carson F, Toledo F. Neuroanatomical correlates of anxiety disorders and their implications in manifestations of cognitive and behavioral symptoms. *Psych.* 2024;6(1):34-44. <https://doi.org/10.3390/psych6010003>.
8. Kahlon SK, Ali Z, Pritchard E, Saravia S, Baten C, Klassen AM, Shepherd JH, Zamora G, Jordan J, Duran M, Santos SL, Hedges DW, Hamilton JP, Sacchet MD, Miller CH. Neural abnormalities associated with generalized anxiety disorder: a meta-analysis of functional magnetic resonance imaging activation studies. *Eur Psychiatry.* 2023 Jul 19;66(Suppl 1):S452. <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2023.971>. PMCID: PMC10434379.
9. Chen A, Metzger E, Lee S, Osser D. A Proposed algorithm for the pharmacological treatment of generalized anxiety disorder in the older patient. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2025 May;38(3):155-171. <https://doi.org/10.1177/08919887241289533>. Epub 2024 Oct 1. PMID: 39352792.

10. Katzman MA. Current considerations in the treatment of generalized anxiety disorder. *CNS Drugs*. 2009;23(2):103-20. <https://doi.org/10.2165/00023210-200923020-00002>. PMID: 19173371.
11. Quagliato LA, Freire RC, Nardi AE. Risks and benefits of medications for panic disorder: a comparison of SSRIs and benzodiazepines. *Expert Opin Drug Saf*. 2018 Mar;17(3):315-324. <https://doi.org/10.1080/14740338.2018.1429403>. Epub 2018 Jan 22. PMID: 29357714.
12. Bandelow B, Allgulander C, Baldwin DS et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for treatment of anxiety, obsessive-compulsive and posttraumatic stress disorders – Version 3. Part I: Anxiety disorders. *World J Biol Psychiatry*. 2023 Feb;24(2):79-117. <https://doi.org/10.1080/15622975.2022.2086295>. Epub 2022 Jul 28. PMID: 35900161.
13. Караваева Т.А., Васильева А.В., Радионов Д.С., Старунская Д.А., Андрианова А.Е. Клинические и этиопатогенетические аспекты коморбидности депрессивных и тревожных нарушений: к проблеме достижения устойчивой ремиссии. *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2024. Т. 58, № 4-1. С. 23-33. Karavaeva TA, Vasilieva AV, Radionov DS, Starunskaya DA, Andrianova AE. Clinical and etiopathogenetic aspects of depressive and anxiety disorders' comorbidity: towards the problem of achieving stable remission. *V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2024;58(4-1):23-33 <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2024-975> (in Russian).
14. Hou Y, Zhang S, Li N, Huang Z, Wang L, Wang Y. Neurofeedback training improves anxiety trait and depressive symptom in GAD. *Brain Behav*. 2021 Mar;11(3):e02024. <https://doi.org/10.1002/brb3.2024>. Epub 2021 Jan 27. PMID: 33503332; PMCID: PMC7994677.
15. Баевский Р.М., Берсенева А.П. Оценка адаптационных возможностей организма и риска развития заболеваний. М.: Медицина, 1997. 27 с. Baevsky RM, Berseneva AP. Assessment of the body's adaptive capacity and the risk of developing diseases. Moscow: Meditsina, 1997:27 (in Russian).
16. Котова О.В., Акарачкова Е.С., Беляев А.А. Психовегетативный синдром: трудности диагностики и эффективного лечения. *Медицинский совет*. 2018. № 21. С. 50-55. Kotova OV, Akarachkova ES, Belyaev AA. Psychovegetative syndrome: challenges in diagnosis and effective treatment. *Medical Council*. 2018(21):50-55. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-50-55> (in Russian).
17. Вегетативные расстройства: Клиника, диагностика, лечение / под ред. А.М. Вейна. М.: МИА, 2003. 749 с. Vegetative disorders: Clinical picture, diagnosis, treatment / AM Wein, ed. Moscow: Medical Information Agency, 2003:749 (in Russian).
18. Орлова И., Орлов Ф., Голенков А. Психовегетативные синдромы у неврологических больных. *Врач*. 2019. Т. 30, № 12. С. 18-21. Orlova I, Orlov F, Golenkov A. Psychovegetative syndromes in neurological patients. *The Doctor*. 2019;30(12):18-21 (in Russian).
19. Акарачкова Е.С. К вопросу диагностики и лечения психовегетативных расстройств в общесоматической практике. *Лечащий врач*. 2010. № 10. С. 60-64. Akarachkova ES. On the issue of diagnosis and treatment of psychovegetative disorders in general somatic practice. *Attending Physician*. 2010;10:60 (in Russian).
20. Kroenke K. Patients presenting with somatic complaints: epidemiology, psychiatric comorbidity and management. *Int J Methods Psychiatr Res*. 2003;12(1):34-43. <https://doi.org/10.1002/mpr.140>. PMID: 12830308; PMCID: PMC6878426.
21. Aiarzaguena JM, Grandes G, Salazar A, Gaminde I, Sánchez A. The diagnostic challenges presented by patients with medically unexplained symptoms in general practice. *Scand J Prim Health Care*. 2008;26(2):99-105. <https://doi.org/10.1080/02813430802048662>. PMID: 18570008; PMCID: PMC3406656.
22. Liao SC, Ma HM, Lin YL, Huang WL. Functioning and quality of life in patients with somatic symptom disorder: The association with comorbid depression. *Compr Psychiatry*. 2019 Apr;90:88-94. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2019.02.004>. Epub 2019 Feb 16. PMID: 30818088.
23. Chew-Graham CA, Heyland S, Kingstone T, Shepherd T, Buszewicz M, Burroughs H, Sumathipala A. Medically unexplained symptoms: continuing challenges for primary care. *Br J Gen Pract*. 2017 Mar;67(656):106-107. doi: 10.3399/bjgp17X689473. Erratum in: *Br J Gen Pract*. 2019 Jul;69(684):333. <https://doi.org/10.3399/bjgp19X704285>. PMID: 28232334; PMCID: PMC5325626.
24. Li M, Wang R, Zhao M, Zhai J, Liu B, Yu D, Yuan K. Abnormalities of thalamus volume and resting state functional connectivity in primary insomnia patients. *Brain Imaging Behav*. 2019 Oct;13(5):1193-1201. <https://doi.org/10.1007/s11682-018-9932-y>. PMID: 30091019.
25. Killgore W, Henderson-Arredondo K, Jankowski S, Patel S, Hildebrand L, Huskey A, Negelspach D, Grandner MA, Reich-Fuehrer M, Franca G, Wellman C, Dailey N. Winding down for the Night: Changes in thalamocortical connectivity before bed are associated with deeper sleep. *Sleep*. 2024;47(Suppl 1):A289-A290. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsae067.0677>.
26. Климанова С.Г., Радионов Д.С., Шова Н.И., Коцюбинская Ю.В., Ярыгина Ю.В., Березина А.А., Сивакова Н.А., Старунская Д.А., Якунина О.Н., Андрианова А.Е., Захаров Д.В., Рыбакова К.В., Караваева Т.А., Васильева А.В., Михайлов В.А., Крупицкий Е.М. Применение мелатонинергических антидепрессантов для стабилизации ремиссии при депрессии, коморбидной с алкоголизмом, тревожными расстройствами и нейропсихиатрическими заболеваниями: систематический обзор. *Consortium Psychiatricum*. 2024. Т. 5, № 4. С. 40-62. Klimanova SG, Radionov DS, Shova NI, Kotsyubinskaya YuV, Yarygina YuV, Berezina AA, Sivakova NA, Starunskaya DA, Yakunina ON, Andrianova AE, Zakharov DV, Rybakova KV, Karavaeva TA, Vasilieva AV, Mikhailov VA, Krupitsky EM. The use of melatoninergic antidepressants for stabilization of remission in depression comorbid with alcohol abuse, anxiety or neuropsychiatric disorders: a systematic review. *Consortium Psychiatricum*. 2024;5(4):40-62. <https://doi.org/10.17816/CP15560> (in Russian).

27. Hoge EA, Marques L, Wechsler RS, Lasky AK, Delong HR, Jacoby RJ, Worthington JJ, Pollack MH, Simon NM. The role of anxiety sensitivity in sleep disturbance in panic disorder. *J Anxiety Disord.* 2011 May;25(4):536-8. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2010.12.008>. Epub 2011 Jan 13. PMID: 21277737.
28. Немчин Т.А. Состояния нервно-психического напряжения. Л.: Изд-во ЛГУ, 1983. 166 с. Nemchin TA. States of neuropsychiatric tension. Leningrad: Publishing House of Leningrad State University, 1983:166 (in Russian).
29. Konstantinov KV, Leonova MK, Miroshnikov DB, Klimenko VM. Characteristics of the perception of acoustic images of intrinsic electrical activity by the brain. *Neurosci Behav Physiol.* 2016;46:57-63. <https://doi.org/10.1007/s11055-015-0198-1>.
30. Константинов К.В., Леонова М.К., Клименко В.М. Зависимость динамики в диапазоне ТЕТА-волн от временной задержки и уровня согласованности предъявления акустического образа собственной ЭЭГ. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2015. Т. 101, № 4. С. 481-491. Konstantinov KV, Leonova MK, Klimenko VM. The dependence of the dynamics in the band of theta on the time delay and level of consistency in the presentation of the acoustic image own EEG. *Russian Journal of Physiology.* 2015;101(4):481-491 (in Russian).
31. Bandelow B, Allgulander C, Baldwin DS et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for treatment of anxiety, obsessive-compulsive and posttraumatic stress disorders – Version 3. Part I: Anxiety disorders. *World J Biol Psychiatry.* 2023 Feb;24(2):79-117. <https://doi.org/10.1080/15622975.2022.2086295>. Epub 2022 Jul 28. PMID: 35900161.
32. Smets EM, Garssen B, Bonke B, De Haes JC. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res.* 1995 Apr;39(3):315-25. [https://doi.org/10.1016/0022-3999\(94\)00125-o](https://doi.org/10.1016/0022-3999(94)00125-o). PMID: 7636775.
33. Bastien CH, Vallières A, Morin CM. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Med.* 2001 Jul;2(4):297-307. [https://doi.org/10.1016/s1389-9457\(00\)00065-4](https://doi.org/10.1016/s1389-9457(00)00065-4). PMID: 11438246.
34. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep.* 1991 Dec;14(6):540-5. <https://doi.org/10.1093/sleep/14.6.540>. PMID: 1798888.
35. Kanzler SA, Cidral-Filho FJ, Kuerten B, Prediger RD. Effects of acoustic neurostimulation in healthy adults on symptoms of depression, anxiety, stress and sleep quality: a randomized clinical study. *Explor Neuroprot Ther.* 2023;3:481-496. <https://doi.org/10.37349/ent.2023.0006>.
36. Al-Shargie F, Katmah R, Tariq U, Babiloni F, Al-Mughairbi F, Al-Nashash H. Stress management using fNIRS and binaural beats stimulation. *Biomed Opt Express.* 2022 May 24;13(6):3552-3575. <https://doi.org/10.1364/BOE.455097>. PMID: 35781942; PMCID: PMC9208616.
37. Arns M, Kenemans JL. Neurofeedback in ADHD and insomnia: vigilance stabilization through sleep spindles and circadian networks. *Neurosci Biobehav Rev.* 2014 Jul; 44:183-94. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.10.006>. Epub 2012 Oct 23. PMID: 23099283.
38. Douch M, Soubrier M, Pinaud C, et al. Development of an auditory neurofeedback during sleep onset process. *Sleep.* 2020;43(Suppl 1):A462-A463. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsaa056.1204>.
39. Sugimoto K, Ohmomo H, Shutoh F, Nogami H, Hisano S. Presentation of noise during acute restraint stress attenuates expression of immediate early genes and arginine vasopressin in the hypothalamic paraventricular nucleus but not corticosterone secretion in rats. *Neurosci Res.* 2015 Jul;96:20-9. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2014.11.010>. Epub 2014 Dec 8. PMID: 25496933.
40. Keller-Wood M. Hypothalamic-pituitary – adrenal axis-feedback control. *Compr Physiol.* 2015 Jul 1;5(3):1161-82. <https://doi.org/10.1002/cphy.c140065>. PMID: 26140713.
41. Ruggiero RN, Rossignoli MT, Marques DB, de Sousa BM, Romcy-Pereira RN, Lopes-Aguiar C, Leite JP. Neuromodulation of hippocampal-prefrontal cortical synaptic plasticity and functional connectivity: Implications for neuropsychiatric disorders. *Front Cell Neurosci.* 2021 Oct 11;15:732360. <https://doi.org/10.3389/fncel.2021.732360>. PMID: 34707481; PMCID: PMC8542677.
42. Koganemaru S, Mikami Y, Maezawa H, Ikeda S, Ikoma K, Mima T. Neurofeedback Control of the human GABAergic system using non-invasive brain stimulation. *Neuroscience.* 2018 Jun 1;380:38-48. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2018.03.051>. Epub 2018 Apr 9. PMID: 29649513.
43. Zich C, Johnstone N, Lührs M, Lisk S, Haller SP, Lipp A, Lau JY, Kadosh KC. Modulatory effects of dynamic fMRI-based neurofeedback on emotion regulation networks in adolescent females. *Neuroimage.* 2020 Oct 15;220:117053. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117053>. Epub 2020 Jun 20. PMID: 32574803; PMCID: PMC7573536.
44. Melnikov MY. The current evidence levels for biofeedback and neurofeedback interventions in treating depression: A narrative review. *Neural Plast.* 2021 Feb 4;2021:8878857. <https://doi.org/10.1155/2021/8878857>. PMID: 33613671; PMCID: PMC7878101.
45. Константинов К.В., Карпенко М.Н., Леонова М.К. Динамика уровня серотонина в сеансах прослушивания акустического образа собственной ЭЭГ. Нейрокомпьютеры: разработка, применение. 2014. № 7. С. 32-36. Konstantinov KV, Karpenko MN, Leonova MK. Dynamics of serotonin levels in sessions of listening to an acoustic image of their EEG. *Neurocomputers: Development, Application.* 2014;7:32-36 (in Russian).
46. Zotev V, Misaki M, Phillips R, Wong CK, Bodurka J. Real-time fMRI neurofeedback of the mediadorsal and anterior thalamus enhances correlation between thalamic BOLD activity and alpha EEG rhythm. *Hum Brain Mapp.* 2018 Feb;39(2):1024-1042. <https://doi.org/10.1002/hbm.23902>. Epub 2017 Nov 27. PMID: 29181883; PMCID: PMC6866453.

47. Berboth S, Morawetz C. Amygdala-prefrontal connectivity during emotion regulation: A meta-analysis of psychophysiological interactions. *Neuropsychologia*. 2021 Mar 12;153:107767. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2021.107767>. Epub 2021 Jan 29. PMID: 33516732.
48. Gergues MM, Han KJ, Choi HS, Brown B, Clausing KJ, Turner VS, Vainchtein ID, Molofsky AV, Kheirbek MA. Circuit and molecular architecture of a ventral hippocampal network. *Nat Neurosci*. 2020 Nov;23(11):1444-1452. doi: 10.1038/s41593-020-0705-8. Epub 2020 Sep 14. Erratum in: *Nat Neurosci*. 2021 Nov;24(11):1637. <https://doi.org/10.1038/s41593-021-00941-2>. PMID: 32929245; PMCID: PMC7606799.
49. Моор Л.В., Рахмазова Л.Д. Клинико-динамическая характеристика и факторы риска панических расстройств. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2019. № 3 (104). С. 14-20. Moor LV, Rakhmazova LD. Clinical-dynamic characteristics and risk factors for panic disorders. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2019;3(104):14-20. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2019-3\(104\)-14-20](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2019-3(104)-14-20) (in Russian).
50. Погосова И.А., Голозубова К.Н. Влияние комплексной терапии на качество жизни больных коморбидными депрессивным и паническим расстройствами. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2019. № 1 (102). С. 18-27. Pogosova IA, Golozubova KN. The influence of complex therapy on the quality of life of patients with comorbid depressive and panic disorders. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2019; 1(102):18-27. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2019-1\(102\)-18-27](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2019-1(102)-18-27) (in Russian).

Поступила в редакцию 11.03.2025

Утверждена к печати 19.05.2025

Караваева Татьяна Артуровна, д.м.н., 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 им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. ORCID iD 0000-0002-8798-3702. tania_kar@mail.ru

Васильева Анна Владимировна, д.м.н., главный научный сотрудник отделения лечения пограничных психических расстройств и психотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, доцент кафедры психотерапии и сексологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова». ORCID iD 0000-0002-5116-836X. annavdoc@yahoo.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. ORCID iD 0000-0001-8653-8183. stardia@yandex

Радионон 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. ORCID iD 0000-0001-9020-3271.

Андрианова Александра Евгеньевна, младший научный сотрудник отделения лечения пограничных психических расстройств и психотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. ORCID iD 0009-0009-9024-5960. alexandra0013@gmail.com

✉ Радионон Дмитрий Сергеевич, dumradik@mail.ru

UDC 616.89-008.441:616.891.6:615.214:534.87:616-036.8

For citation: Karavaeva T.A., Vasilieva A.V., Starunskaya D.A., Radionov D.S., Andrianova A.E. Evaluation of the effectiveness of combination therapy using SSRIs and bioacoustic correction in patients with panic and generalized anxiety disorders: focus on somatovegetative disorder. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2025; 2 (127): 70-83. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-2\(127\)-70-83](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-2(127)-70-83)

Evaluation of the effectiveness of combination therapy using SSRIs and bioacoustic correction in patients with panic and generalized anxiety disorders: focus on somatovegetative disorders

Karavaeva T.A.^{1,3,4,5}, Vasilieva A.V.^{1,2}, Starunskaya D.A.¹,
Radionov D.S.¹, Andrianova A.E.¹

¹ Federal State Budgetary Institution "V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology" of the Ministry of Health of the Russian Federation
Bekhterev Street 3, 192019, St. Petersburg, Russian Federation

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov" of the Ministry of Health of the Russian Federation
Kirochnaya Street 41, 191015, St. Petersburg, Russian Federation

³ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Saint Petersburg State University"
University Embankment 7-9, 199034, St. Petersburg, Russian Federation

⁴ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Saint Petersburg State Pediatric Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation
Litovskaya Street 2, 194100, St. Petersburg, Russian Federation

⁵ Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov" of the Ministry of Health of the Russian Federation
Leningradskaya Street 68, 197758, Pesochnyy Settlement, St. Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Materials. The study was conducted at the Department of the Treatment of Borderline Mental Disorders and Psychotherapy of the Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology from February 2024 to February 2025. **Objective:** comparative assessment of symptom dynamics in patients with panic disorder (PD) and generalized anxiety disorder (GAD) receiving SSRI pharmacotherapy and its combination with bioacoustic correction (BAC). The clinical sample included patients (n=60) with PD and GAD, divided into two groups: the main group (n=30) – receiving medications, 15 BAC sessions; control group (n=30) – receiving only medications (sertraline, paroxetine, fluvoxamine, fluoxetine). **Research Question:** to evaluate the effect of SSRI pharmacotherapy and BAC on the severity of anxiety-depressive manifestations, asthenovegetative and sleep disorders in patients with PD and GAD with subclinical depressive symptoms. For the purpose of psychodiagnostic assessment, specialist tests, scales and questionnaires were used: HARS (anxiety), PHQ-9 (depression), the Wein questionnaire (vegetative disorders), ISI (insomnia) and CGI (clinical state). **Results.** In the main group, the combination therapy demonstrated a significant decrease in anxiety (HARS: from 26.03 to 14.16 points) and depression (PHQ-9: from 14.37 to 4.18), improvement in autonomic parameters (statistically significant decrease in autonomic disorders according to the Wein questionnaire by 34.5% – from 35.20±12.66 to 23.06±12.52, p<0.001) and sleep quality (ISI: from 15.00 to 8.46). In the control group using only psychopharmacotherapy, a less pronounced improvement was found (HARS: from 22.33 to 17.63; PHQ-9: from 13.10 to 9.43). Intergroup analysis revealed statistically significant advantages of combination therapy, especially in the correction of emotional symptoms. BAC enhances the effect of pharmacotherapy, effectively reducing anxiety-depressive and vegetative symptoms, as well as improving the sleep. Method is safe and recommended to patients with resistance to standard treatment.

Keywords: panic disorder, generalized anxiety disorder, depression, comorbid disorders, somatovegetative disorders, remission stabilization, antidepressant therapy, bioacoustic correction.

Received March 11, 2025

Accepted May 19, 2025

Karavaeva Tatyana A., D. Sc. (Medicine), chief researcher, Head of the Department of the Treatment of Borderline Mental Disorders and Psychotherapy, Federal State Budgetary Institution “V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology” of the Ministry of Health of the Russian Federation; Professor of the Department of Medical Psychology and Psychophysiology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Saint Petersburg State University”; Professor of the Department of General and Applied Psychology with courses in medical and biological disciplines and pedagogy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Saint Petersburg State Pediatric Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; lead researcher of the Scientific Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov” of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-8798-3702. tania_kar@mail.ru

Vasilieva Anna V., D. Sc. (Medicine), chief researcher, Department of the Treatment of Borderline Mental Disorders and Psychotherapy, Federal State Budgetary Institution “V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Associate Professor of the Department of Psychotherapy and Sexology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov” of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-5116-836X. annavdoc@yahoo.com

Starunskaya Diana A., junior researcher of the Department of the Treatment of Borderline Mental Disorders and Psychotherapy, Federal State Budgetary Institution “V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology” of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-8653-8183. stardia@yandex

Radionov Dmitry S., junior researcher of the Department of the Treatment of Borderline Mental Disorders and Psychotherapy, Federal State Budgetary Institution “V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology” of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-9020-3271.

Andrianova Alexandra E., junior researcher of the Department of the Treatment of Borderline Mental Disorders and Psychotherapy, Federal State Budgetary Institution “V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology” of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD 0009-0009-9024-5960. alexsandra0013@gmail.com

✉ Radionov Dmitry S., dumradik@mail.ru

ЛЕКЦИИ. ОБЗОРЫ

УДК 616.895.8:616.89-008.485:159.923.2(048)

Для цитирования: Собенников В.С., Лобков С.А. Деперсонализация в клинике шизофрении (обзор литературы). Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2025. № 2 (127). С. 84-97. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-2\(127\)-84-97](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-2(127)-84-97)

Деперсонализация в клинике шизофрении (обзор литературы)

Собенников В.С., Лобков С.А.

ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России
Россия, 664003, Иркутск, улица Красного Восстания, 1

РЕЗЮМЕ

Актуальность. На доманифестном этапе шизофрении расстройства непсихотического регистра представляются важным объектом исследования в аспекте прогноза течения заболевания. В этой связи отмечается рост интереса отечественных и зарубежных авторов к изучению расстройств самосознания в клинике шизофрении, а полученные результаты оцениваются как значимые для ранней диагностики заболевания. Между тем, несмотря на длительную историю описания деперсонализации в клинике шизофрении, в МКБ-10 расстройства самосознания не включены в ранг диагностически и прогностически информативных при данном заболевании, а в современных руководствах в таком контексте они обсуждаются лишь отчасти. В отечественном национальном руководстве по психиатрии синдром деперсонализации-дереализации (F48.1) определяется как редко встречающееся расстройство и входит в рубрику МКБ-10 «Невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства» (F40-F48). Существующие противоречия предполагают необходимость дальнейшего изучения деперсонализации-дереализации как проявлений шизофрении. **Цель:** систематизация данных литературы о феноменологии расстройств самосознания, распространенности и клинических проявлениях деперсонализации-дереализации при разных формах психической патологии, с акцентом на значении в клиническом течении шизофрении. **Материалы и методы.** Поиск отечественных и зарубежных исследований с использованием наукометрических баз данных (eLibrary, CyberLeninka, PubMed, ResearchGate). Поиск литературы осуществлялся по ключевым словам: расстройства самосознания, деперсонализация, дереализация, шизофрения, доманифестный этап. Для анализа отбирались исследования, содержащие информацию о деперсонализационной симптоматике, преимущественно представленной в структуре расстройств шизофренического спектра. **Результаты.** Данные литературы свидетельствуют об отсутствии единства взглядов современных авторов относительно психопатологических и клинко-нозологических аспектов деперсонализации-дереализации. В патогенетическом отношении развитие деперсонализации соотносится с тревогой, депрессией и диссоциацией. В классификации МКБ-10 она представлена отдельной диагностической рубрикой, но при этом имеет широкое распространение в клинике различных психических расстройств, в том числе шизофрении. Катамнестические исследования подтверждают высокую стабильность деперсонализации-дереализации на протяжении всех стадий шизофрении, как при малопрогрессирующем течении, так и при манифестных формах заболевания. В клинике инициальных расстройств деперсонализация может проявляться в виде коротких эпизодов, в сочетании с иными расстройствами. При манифесте параноидной шизофрении с ней может быть связано формирование бредовых идей и психических автоматизмов. В клинике шизоаффективного психоза деперсонализация-дереализация также может представлять основу развития бреда инсценировки, метаморфоза, перевоплощения. Однако лишь единичные работы современных авторов посвящены анализу клинической типологии деперсонализации-дереализации при шизофрении. Требуется уточнения клиническая вариативность деперсонализации при различных типах течения и на разных этапах заболевания, поскольку эти данные могут способствовать совершенствованию диагностики, терапии, прогноза. **Заключение.** Анализ литературы показал, что, несмотря на длительный период изучения деперсонализации-дереализации, сохраняется потребность в углубленном изучении данного расстройства в клинике шизофрении. Это связано с распространенностью деперсонализации в клиническом течении шизофрении, представленностью на всех этапах заболевания вне зависимости от типа течения, её клинко-патогенетической вариативностью. Это предполагает возможность выделения клинко-прогностических характеристик с целью оптимизации диагностики, терапии, прогноза шизофрении.

Ключевые слова: расстройства самосознания, деперсонализация, дереализация, шизофрения, расстройства шизофренического спектра, доманифестный этап.

ВВЕДЕНИЕ

Деперсонализация: феноменология и психопатология

Первоначальное описание феномена деперсонализации в психиатрической литературе появились в XIX веке, когда в 1873 г. деперсонализационно-дереализационный симптомокомплекс был изучен М. Krishaber под определением «цереброкардиальная невропатия» [1]. В клинической картине синдрома автор выделяет сенсорные, локомоторные и циркулярные расстройства. К проявлениям сенсорных нарушений он относил переживания утраты собственной идентичности, нарушения сна, снижение зрения, головокружение. Локомоторные расстройства включали ощущения утраты равновесия. Циркулярные расстройства объединяли вегетативные симптомы со стороны сердечно-сосудистой системы и невыраженные изменения терморегуляции. Причиной развития данных расстройств Krishaber считал церебральные вазомоторные нарушения.

В последующем для обозначения чувства измененности и отчуждения собственного «Я» французским психологом Л. Дугасом (Dugas, 1898) было предложено существующее до сих пор название «деперсонализация» [2]. В дальнейшем в различной клинической трактовке выдвинутый термин находит применение в работах ряда французских авторов [3, 4, 5].

В 1913 г. К. Jaspers разрабатывает для деперсонализации обобщающее определение, соотнося этот феномен с нарушением самосознания и выделяя в качестве характерных признаков переживания чуждости, автоматичности, насильственности различных телесных ощущений, а также мыслей, эмоций и восприятия [6]. Критериями самосознания Jaspers считает: 1) чувство активности – осознание, что «Я» активное, деятельное, 2) осознание собственного единства – «Я» целостное в каждый момент времени, 3) осознание собственной идентичности – «Я» неизменно в прошлом и настоящем, 4) осознание личностного бытия – «Я» выделяется из остального мира. На этом основании Jaspers выделил главный элемент деперсонализации – отчуждение психических процессов, сопровождающееся осознанием их измененности вследствие редукции «чувства активности».

Позднее К. Shneider (1967) к данным критериям добавляет ещё один – «осознание переживания бытия», под которым понимается чувство собственного существования [7]. После работ Jaspers'a P. Schilder в 1914 г., описывая расстройства, при которых чувство «измененности» и «отчужденности» проецируется на окружающий мир, вводит в обиход термин «дереализация» [8].

Однако лишь в середине прошлого века субъективное чувство как внутренней, так и внешней

измененности, сопровождающееся переживанием нереальности, В. Ackner (1954) объединяет общим понятием «деперсонализация» [9]. Тем не менее до настоящего времени не существует единой систематики деперсонализации.

Наибольшее распространение получила классификация по сферам самосознания, предложенная К. Naug'ом (1939): 1) аллопсихическая, при которой окружающий мир переживается измененным, отчужденным, 2) аутопсихическая, проявляющаяся в виде отчуждения собственных психических процессов и собственной личности, 3) соматопсихическая, характеризующаяся отчуждением телесных ощущений.

В отечественной психиатрии деперсонализация традиционно относится к расстройствам самосознания [10]. Наиболее лаконичное и ёмкое определение данного расстройства среди отечественных источников можно найти в энциклопедическом издании (БСЭ, 1972, с. 306) [11]. Деперсонализация описывается как «...расстройство самосознания, чувство изменения своего «Я», проявляется чувством утраты единства «Я», раздвоением «Я», отчуждением собственных действий и мыслей. В свою очередь дереализация определяется как «...чувство измененности, нереальности окружающего, при этом внешний мир воспринимается как чуждый, искусственный, измененный...». С дереализацией сближаются феномены «уже виденного», «никогда не виденного», изменения в восприятии течения времени и т.п.

Приведенные литературные данные свидетельствуют, что взгляды исследователей относительно феноменологии деперсонализации с момента начала описания и до настоящего времени не претерпели существенных изменений. Вместе с тем психопатологические и клинко-нозологические аспекты даже по прошествии более чем векового периода изучения продолжают оставаться предметом оживленных дискуссий. Отсутствует единая точка зрения относительно синдромальной оценки деперсонализации, неоднозначно её рассмотрение в качестве продуктивного или негативного расстройства, а также требуют решения многие клинко-нозологические проблемы. При оценке тяжести деперсонализационных расстройств предлагается учитывать совокупность клинических признаков по следующим критериям: спонтанное или спровоцированное возникновение, устойчивость или лабильность нарушений, наличие или отсутствие ассоциированной психопатологической симптоматики [12]. В этой связи показательным примером могут служить современные классификации. В МКБ-10 синдром деперсонализации и дереализации (далее – ДП-ДР) включается в раздел F4 «Невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства».

В американской классификации психических расстройств DSM-V этиопатогенетические акценты расставлены даже более определенно, ДП включена в кластер диссоциативных расстройств. Авторы считают, что функции Эго влияют на восприятие времени, что приводит к дежавю, ощущению безвременья, неправильной оценке длительности времени, переживанию предчувствия, и предлагают использовать психосоматический подход в терапии нарциссического расстройства личности [13, 14]. Такой подход к систематике отражает традиционную для психиатрии США опору на психоаналитическую концепцию, базирующуюся на представлениях о психогенезе расстройства, анализе механизмов психологической защиты, вытеснении и отстранении от источника конфликта, диссоциации. Подчеркивается, что соматосенсорная свободная ассоциация и оценка эмпирических аспектов деперсонализации, дереализации и диссоциативной амнезии открывают новые области во взаимоотношениях «врач-пациент» [15, 16, 17].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Систематизация данных литературы о феноменологии расстройств самосознания, распространенности и клинических проявлениях деперсонализации-дереализации при разных формах психической патологии, с акцентом на значении в клиническом течении шизофрении.

МАТЕРИАЛЫ и МЕТОДЫ

Поиск отечественных и зарубежных исследований с использованием наукометрических баз данных (eLibrary, CyberLeninka, PubMed, ResearchGate) по следующим ключевым словам: расстройства самосознания, деперсонализация, дереализация, шизофрения, доманифестный этап.

ОБСУЖДЕНИЕ

Деперсонализация как транснозологический феномен

Следует отметить, что изолированный синдром ДП-ДР, представленный в современных классификациях, диагностируется достаточно редко, – от 0,8% до 2%. Связь между ДП-ДР и другими психиатрическими расстройствами (например, паникой, депрессией и расстройствами тревожного спектра) предполагает возможные общие патофизиологические или этиологические факторы [18, 19]. В общей популяции распространенность деперсонализации варьируется от 1% до 2% [20], хотя существует точка зрения, что деперсонализация встречается чаще, чем её диагностируют [27]. Не установлено существенных различий в проявлении деперсонализации в зависимости от пола [21], но сообщается о её более частой встречаемости среди подростков, причем учащиеся/студенты с деперсонализацией чаще проживали с одним родителем, происходили из неблагополучной социально-экономической среды, имели тяжелый уровень глобального психи-

ческого расстройства, страдали от социальной незащищенности, низкой глобальной самооэффективности, низкой способности к совладанию [22, 23]. В процессе формирования самосознания подростка может отмечаться нарушение способности воспринимать мир целостным, идентификации себя с единством собственного тела или мышления, порождая нарушение или снижение базового «Я» и чувства существования в связанном мире [24]. Показательно, что среди психиатрического контингента распространённость деперсонализации, по данным разных исследователей, достигает 80% [25, 26]. Отмечено более частое начало ДП у женщин в 20-30 лет, тенденция к распространению на все психические переживания объясняется церебральным происхождением [26].

По данным ряда исследователей, ДП может наблюдаться не только при невротических расстройствах, но и при шизофрении, экзогенно-органических и аффективных расстройствах с преобладанием подавленного настроения [27, 28]. Предлагается выделять первичную деперсонализацию, формирующуюся самостоятельно, изолированно, и вторичную, возникающую на фоне психического расстройства [28]. При обследовании студентов колледжа (n=1301, с пограничным и диссоциативными расстройствами, здоровые) выявлены 4 фактора ДП-ДР: когнитивно-эмоциональное самоотчуждение, перцептивное отчуждение, телесное самоотчуждение, отчуждение от реальности [29]. В случаях коморбидности деперсонализации с иными расстройствами рекомендуется определение основного диагноза, при этом подходом, отражающим представленность ДП при широком спектре психических расстройств, в том числе психотического уровня, является её оценка в качестве транснозологического синдрома [29]. Обсуждаются случаи ДП при депривации сна [30], алкогольной абстиненции [31], употреблении марихуаны в виде распада чувства времени, тревожности, напряжения, гнева и спутанности сознания [32], гипертермии [33], пограничном расстройстве личности [34], черепно-мозговых травмах с коморбидными посттравматическим стрессовым расстройством и психогенным головокружением [35], опухолях центральной нервной системы [36], эпилепсии [37]. У пациентов с ДП зачастую имеют место минимальные органические изменения в нервной ткани [38, 39, 40]. Выделены феномены бредовой ДП у пациентов с аутоагрессией: феномен расщепления и бред одержимости, феномен исчезновения с коморбидными депрессивными расстройствами, феномен расщепления на фоне маниакального или смешанного аффекта [41]. В зависимости от клинико-динамических характеристик ДП в рамках эндогенных депрессий выделены типологические варианты: пароксизмальный,

затяжной и хронической, в анамнезе пациентов отмечаются краткосрочные единичные эпизоды ДП в форме неясных ощущений неопределенной внутренней измененности на фоне переутомления, стрессовых факторов [42].

В развитии деперсонализации многие авторы указывают на значение тревоги, поскольку фобический компонент часто составляет основу ДП, в частности указывается на связь ДП с дисфорическим и стойким депрессивным аффектом, хронической тревогой [43], паническим расстройством и агорафобией [44]. ДП рассматривалась как расстройство развития самосознания, при этом ранее были выделены этапы становления синдрома ДП в юношеском возрасте: 1) витальная ДП (аффективные расстройства проявляются витальным, беспредметным, протопатическим страхом, 2) преобладание аллопсихических феноменов, сочетание тревоги с дистимией, 3) соматопсихические нарушения с 12-13 лет, 4) присоединение собственно аутопсихической деперсонализации [45]. В ряде работ тревожно-фобическая ДП трактуется как наиболее характерный для невротических расстройств вариант, как реакция на стресс и угрожающую непреодолимую тревогу, вместе с тем ДП в нормальной популяции, а также при функциональных и органических заболеваниях имеет нейрофизиологический путь развития [46, 47]. В спектре невротических расстройств ДП описывается при генерализованном тревожном расстройстве, диссоциативном подтипе ПТСР с преобладанием симптомов повторного переживания и гипервозбуждения из-за травматических воспоминаний [48], паническом расстройстве с ипохондрическими переживаниями и панических атаках с деперсонализационно-дереализационными переживаниями [49], обсессивно-компульсивном расстройстве в виде синдрома интеллектуальной обсессивной ДП [50], тревожно-фобическом расстройстве, когда повышенная тревога последовательно изменяет симптомы ДП-ДР у пациентов с периферийным вестибулярным синдромом [51].

Приводятся показатели распространенности ДП-ДР: 1,9% – в общей популяции, 5-20% и 17,5-41,9% – в выборках амбулаторных и стационарных пациентов, 1,8-5,9% – при злоупотреблении ПАВ, 3,3-20,2% и 3,7-20,4% – при тревожных и диссоциативных расстройствах, 16,3% – шизофрении, 17% – пограничном расстройстве личности, с наибольшей частотой – при депрессии (50%) [52]. Показана высокая частота встречаемости симптомов ДП-ДР у пациентов с социальной фобией в сравнении с контрольной группой здоровых (92% против 52%) в условиях стрессовой ситуации, обнаружена сильная положительная взаимосвязь с поведением безопасности и обработкой информации после угрожающего события [53].

При паническом расстройстве ДП ограничивается короткими эпизодами на высоте приступа пароксизмальной тревожности, обычно в виде ауто- и аллопсихической форм. Выявлена статистически значимая связь между ранним началом ДП и паническим расстройством [54]. Пациенты с обсессивно-компульсивным расстройством могут испытывать соматопсихическую ДП в ходе исполнения ритуальных действий, после их завершения она редуцируется [55]. При депрессии ДП напрямую связывают с тяжестью депрессивного эпизода [56], в связи с чем существует предположение о патогенетическом родстве ДП и депрессии [59].

К характерным проявлениям ДП относят болезненную психическую анестезию [57, 58], а также ощущение замедления течения времени и восприятие окружающей обстановки блёклой, утраченной краски. При маниакальном синдроме, напротив, пациенты отмечают яркость, красочность восприятия окружения [60]. В литературе существует и противоположная точка зрения. Так, ещё К. Naug (1936) полагал, что ДП при депрессии встречается довольно редко, и даже рассматривал такие симптомокомплексы как деперсонализационно-подобные [61].

Деперсонализация в клинике шизофрении

В некоторых сравнительных исследованиях обнаружено, что частота проявлений ДП при биполярном аффективном и паническом расстройствах существенно ниже таковой при шизофрении [62, 63, 64]. Нарушения восприятия себя или окружающего могут наблюдаться в продромальных фазах шизофрении и при шизотипических расстройствах. Расстройства самоощущения предлагается рассматривать как предиктор расстройств шизофренического спектра [64]. По данным мета-анализа, расстройства самосознания показали большую специфичность для расстройств шизофренического спектра в сравнении с иными психическими расстройствами [65]. Расстройства личности имели большую вероятность возникновения в рамках расстройств шизофренического спектра ($p < 0,01$), соответственно РЛ являются основной клинической характеристикой шизофрении [66]. Обращаясь к историческому аспекту, следует отметить, что ещё «старые» авторы указывали на возникновение ДП в первую очередь при шизофрении [66, 67, 68], некоторые исследователи даже выделяют «особую» или «бредовую» ДП [67]. Размытые концептуальные границы ДП вызывают путаницу, тем более что в последнее время ДП стали относить к диссоциативным расстройствам. Однако рассогласование определения вызвало дальнейшие осложнения в изучении ДП, поэтому целесообразно использовать этот термин только для обозначения исходного ядра поведения, поскольку оно показало достаточную стабильность [68].

По мнению К. Jaspers'a (1913), само переживание измененности и отчуждения психических процессов является основой для формирования психических автоматизмов. По его описаниям, при нарушении «осознания собственного единства» возникает переживание «отделения души от тела», раздвоения или расщепления личности пациента. Последующая утрата «осознания собственной идентичности» может приводить к развитию чувства изменения собственного Я на фоне развития психоза. Нарушение «осознания личного бытия» предполагает возможность тенденции формирования открытости мыслей. Именно поэтому Jaspers считал, что ДП в большей степени характерна для шизофрении [6].

W. Mayer-Gross рассматривал ДП с феноменологической точки зрения – как переживание отчуждения по отношению к себе, а дереализацию – по отношению к окружающей среде, обоснованно полагая, что эти два переживания могут способствовать формированию бредовых симптомов [26]. Развивая данные представления, в конце XX века С. Sharfetter предложил выделять 5 компонентов самосознания, близких к описанным К. Jaspers'ом и К. Shneider'ом. По представлению Sharfetter'a, каждый из этих компонентов может нарушаться при ДП и становиться причиной формирования бреда [69].

Современными авторами соотнесение деперсонализации лишь с невротическими расстройствами часто подвергается сомнению, а изменения в самоощущении, восприятии других людей и окружающей среды выделяются как фундаментальные элементы допсихотических переживаний, характерных для формирования основных элементов шизофренических симптомов первого ранга [70, 71, 72, 73, 74, 75]. Были предложены диагностические критерии шизофрении, распознавания шизофреноформного или шизофреноподобного психоза [70]. При первом эпизоде шизофрении выделены факторы риска (нарушение восприятия себя, чрезмерная озабоченность и уход в сверхценные идеи) продромального поведения (уход из учебного заведения, выраженное изменение интересов, выраженная и продолжительная социальная пассивность, уход или изоляция, выраженное и продолжительное изменение внешнего вида и поведения) [71]. Аномальные субъективные переживания, включая изменение базового чувства себя, становятся основным маркером расстройств шизофренического спектра; обнаружена связь между потенциально высоким риском шизофрении/психозом, субпсихотическими симптомами, субъективным опытом когнитивной и когнитивно-перцептивной уязвимости, уровнем функционирования [72]. Показано сходство между ДП и расстройствами шизофренического спектра, формы

сниженной самоаффектации (ДП) могут включать характерные при шизофрении переживания. Автоматические или дефицитарные факторы (путаница себя/мира, себя/других) чаще встречаются при расстройствах шизофренического спектра [73]. Клиническая изменчивость и гетерогенность изменений в само- и мироощущении, переживания преувеличенного базового Я типичны для шизофрении [74, 75].

Существует мнение, что ДП-ДР является промежуточным состоянием в континууме субъективных переживаний, которые могут привести к развитию таких симптомов [76, 77, 78]. Исследования раннего течения шизофрении выявили препсихотическую продромальную стадию, психотическую префазу, общие для шизофрении и депрессии продромальные симптомы [77]. Симптомы первого ранга специфичны не только для шизофрении, но и биполярного расстройства [78].

Нарушение самосознания, т.е. изменения перспективы от первого лица, ассоциируемые с шизофренией, особенно на ранних стадиях, описывается как аномальные переживания, которые воспринимаются как происходящие с «Я», но без участия «Я» [79]. Обсуждаются феноменологические исследования изменений в познании, восприятии, самости и реальности, темпоральности, межличностном опыте и воплощении, а также их последствия для концептуализации галлюцинаций, которые рассматриваются как эквивалентный результат генетических, нейрокогнитивных, субъективных и социальных процессов. Опыт переживания ДП-ДР приближается к опыту переживаний расстройств шизофренического спектра [80].

Многие отечественные авторы выделяли «особую» или «бредовую» деперсонализацию [81, 82, 83]. Бред устанавливается благодаря тому, что изменяется восприятие окружающего, деградирующий интеллект не справляется с новыми ощущениями и галлюцинациями и допускает ошибки суждения [81]. А.В. Снежневский предлагал относить к ДП любое нарушение самосознания, выделяя в его структуре ощущение утраты единства личности, отчуждение, искажение психических процессов [84]. Бредовая деперсонализация при некоторых бредовых синдромах, по Снежневскому, – изменение сознания личности, когда больные «перестают быть для себя прежней личностью и становятся в своем сознании богом, властителем вселенной, посланцем иных планет...». Под самосознанием понимается отражение в сознании субъективных процессов и собственной личности. Клиническими критериями нарушения самосознания является расстройство сознания Я как личности и отсутствие или искажение сознания субъективной принадлежности собственных психических актов, а также психические автоматизмы [85].

Психические автоматизмы оцениваются как ДП с компонентом насильственности и воздействия извне, с восприятием своих ощущений и действий как инородного, с чувством отчужденности, неестественности, неконтролируемости своего поведения [86]. Рассматриваются бредовые варианты алло-, ауто- и соматопсихической ДП, включающие качественное изменение восприятия личностью своих психических процессов, физической деятельности и окружающего; при этом основными феноменами БП являются расщепление, исчезновение, перевоплощение [41].

Предпринимаются попытки установить специфические для шизофрении формы ДП. Одним из таких проявлений является ангедония, дано описание витальной ДП, при которой происходит растворение собственного «Я» больного шизофренией, чувство внутреннего разлада, что является наиболее трудным для речевой объективизации. Для оптимизации лечения ангедонии обоснована необходимость понимания нейробиологических коррелятов мотивации и удовольствия [87, 88]. Выделены типы ДП (личностных свойств, психических функций, сенсорных функций), основные синдромы (аффективно-деперсонализационный, деперсонализационно-фобический, деперсонализационно-ипохондрический), прогрессивный, регрессивный и фазный варианты динамики. Личностный тип ДП сопровождается чувством измененности, раздвоения собственной личности. Психофункциональный тип включает ощущения измененности окружающего, снижение живости эмоционального реагирования. Сенсорный тип характеризуется ощущениями утраты автоматичности своих движений, сенестопатиями, ощущением отсутствия частей тела, нарушением схемы тела [89, 90]. Во время приступов шизофрении в начале наблюдения ДП не была созвучна с бредом, существуя автономно, но при катамнестическом наблюдении становилась дефектной или бредовой, срастаясь с бредом, по мере нарастания негативной симптоматики ДП постепенно тускнела, стиралась [92]. ДП в клинической картине шизофрении может наблюдаться уже в детско-подростковом возрасте, в виде коротких пароксизмов от нескольких минут до нескольких часов [22]. В динамике заболевания ДП может проявиться на любом этапе шизофренического процесса и распространяться на все сферы самосознания [93]. Установлено, что на доманифестном этапе в изолированном виде чаще обнаруживается аутопсихическая и соматопсихическая ДП, реже – аллопсихическая. В клиническом течении шизотипического расстройства выделяется отдельная форма с преобладанием деперсонализационной симптоматики, нередко с тенденцией больных к ипохондрической интерпретации своих переживаний [94].

Одним из частых и постоянных проявлений ДП при шизотипическом расстройстве считаются нарушения контроля и управляемости мышления [95]. С этим связано своеобразие описания ДП пациентами с применением «вычурных» сравнительных оборотов. По мере прогрессирования эндогенного заболевания происходит трансформация классической ДП в дефектную, когда начинают преобладать переживания измененности собственной личности [96].

Кроме того, при шизотипическом расстройстве ДП часто бывает ассоциирована с непсихотическими нарушениями (аффективными расстройствами, дисморфманией, сенестоипохондрией, повышенной тревогой, обсессивной и фобической симптоматикой). Навязчивости у данной категории пациентов отличаются эгосинтонностью, низкой осознанностью и часто имеют сексуальное содержание [97, 98]. Отмечается, что особенности клинических проявлений ДП в клинике шизотипического расстройства могут способствовать диагностическим ошибкам в связи с неправильной интерпретацией переживаний пациентов [99].

ДП также может доминировать в клинической картине доманифестного этапа параноидной шизофрении и шизоаффективного расстройства [100]. При параноидной шизофрении отмечена тематическая трансформация ДП в соответствии с фабулой бредовых идей – психотическая реперсонализация “psychotic re-personalization” [101]. Более 60 лет назад А.А. Меграбян указывал на то, что содержание бредовых идей часто вытекает из ДП [25]. Показано, что ДП является защитным процессом сознания, включающимся для нейтрализации переживаний и неприятных эмоций; она искажает, отрицает, трансформирует или фальсифицирует восприятие реальности, чтобы сделать тревогу менее угрожающей, защищает идентичность личности при воздействии стресса посредством отчуждения, отстранения от собственной личности, эмоционально-ценностного компонента [102].

Описаны варианты трансформации классической ДП на доманифестном этапе в бредовую ДП по мере формирования нигилистического бреда [103]. На высоте шизоаффективного психоза ДП представляет собой основу бреда инсценировки, метаморфоза, перевоплощения [104, 105, 106, 107, 108]. Бредовое переживание собственной измененности является основой характерных бредовых идей. Признаками бреда являются субъективная убежденность больного в верности своих умозаключений, невозможность коррекции бреда с помощью опыта и вытекающих из него выводов, несоответствие субъективных убеждений объективной реальности. В ряде исследований рассматриваются клинические проявления ДП-ДР при шизофрении и иных видах патологии.

Выделены типы ДП: 1) невротический, возникающий на фоне аффекта тревоги, страха, характеризующийся отчуждением собственных действий, 2) аффективный, появляющийся на фоне депрессии, проявления которого соотносятся с переживанием болезненной психической анестезии, 3) шизофренический, со свойственным отчуждением собственного «Я» [109].

Предложена дифференциация качественной и количественной ДП. Количественная ДП (аффективная или циркулярная) развивается в соответствии с маниакальным или депрессивным аффектом. При депрессии окружающее воспринимается нечетко, в мрачных тонах, при мании, напротив, кажется сияющим и ярким. Для качественной или шизофренической ДП деталям окружающей обстановки придается надуманный смысл, ложные значения. Нарушение общего чувства – субстрат для возникновения ДП-ДР и помрачения сознания, на базе нарушенного сознания возникают психотические состояния различной структуры [110].

Разработана систематика ДП по степени тяжести: при легкой степени преобладает утрата активности, единства собственного «Я»; для средней степени характерна психическая анестезия, сопровождающаяся отчуждением эмоций, телесных ощущений, окружающего мира; к тяжелым проявлениям относится отчуждение идеаторных форм самосознания. По типологии ДП при I типе преобладает утрата чувства активности, возникает ощущение раздвоения в сочетании с тревожностью, вегетативными расстройствами, навязчивым самоанализом. При II типе отчуждение распространяется на идеаторные сферы самосознания, самоанализ носит сверхценный ипохондрический характер. При III типе (психическая анестезия) в инициальной стадии преобладает эмоциональная недостаточность, в дальнейшем бесчувствие к близким, утрата способности ощущать чувства [111].

Имеются также указания, что выраженная ДП может блокировать симптоматику расстройства, при котором она возникает. В ряде случаев тяжелая ДП представляет собой хронический и инвалидизирующий синдром, для которого нет общепризнанной этиологии или лечения. Симптомы ДП в сочетании с обсессивно-компульсивным и паническим расстройствами редуцировались блокаторами обратного захвата серотонина [112, 113]. Высказывается мнение, что ДП при шизофрении препятствует развитию психоза и негативной симптоматики. Так как шизофрения или депрессия рассматриваются как болезнь, а ДП как симптом, существующие классификации ДП базируются либо на феноменологическом принципе, либо на том, в рамках какого заболевания встречаются проявления ДП (шизофреническая, депрессивная, невротическая, органическая) [114].

Выдвинуто предположение, что шизофрения с проявлениями ДП имеет более мягкое и медленное клиническое течение [115].

Анализ ДП в качестве фактора прогноза развития расстройств шизофренического спектра в течение жизни проводился лишь в единичных работах. С использованием шкалы исследования аномального самовосприятия EASE осуществлялось выявление расстройств самосознания среди подростков, в последующем (в зрелом возрасте) процедура исследования повторялась. В обследованной выборке (n=39) расстройства шизофренического спектра на этапе катамнеза были диагностированы в 23,1% случаев, т.е. расстройства самосознания продемонстрировали высокую стабильность с течением времени [116]. Результаты этого исследования подтверждены в работе авторов из Дании (n=96), которыми была выявлена высокая корреляция между нарушением адекватного отражения объективной реальности на исходном уровне и при повторном наблюдении через 5 лет, большинство из 25 пунктов шкалы аномального самовосприятия обнаружили равные пропорции между исходным уровнем и при последующем наблюдении [117].

Некоторые исследователи рассматривают расстройства самосознания как фенотип шизофрении [118, 119, 120]. Аномалии функций мозга и тела, связанные с мультисенсорной интеграцией, дифференциальной обработкой телесной информации, связанной с «Я» и «Другими», опосредующей самоощущение, могут лежать в основе нарушения расстройств «Я» при шизофрении [119]. Изучение связи между расстройствами самосознания, когнитивными дефицитами и симптомами при шизофрении показало, что утрата самовосприятия коррелирует с шизофренией, но не с когнитивными дефицитами. За исключением дефицита внимания, нейрокогнитивные нарушения у пациентов с шизофренией не превышают таковые в контрольной группе, что подтверждает точку зрения на шизофрению как на заболевание, характеризующееся специфическими чертами дорефлективного самонарушения, связанными с тяжестью симптомов [120]. Обнаружена ассоциация формальных нарушений мышления с расстройствами самосознания у пациентов с шизофренией. Связь между формальным расстройством мышления и расстройством личности укрепляет представление о расстройстве личности как об объединяющем психопатологическом ядре, лежащем в основе неоднородных симптомов шизофрении [121].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Психопатологические и клинико-нозологические аспекты деперсонализации, несмотря на более чем вековой период её изучения, до настоящего времени не получили однозначной оценки.

В современных классификациях деперсонализация включена в кластер невротических расстройств, но часто диагностируется в клиническом течении целого спектра психопатологических состояний, в том числе при шизофрении. В современной литературе выделяются клинические варианты деперсонализации, предполагается их различная представленность в нозологической структуре невротических, аффективных расстройств и шизофрении. В данном контексте обсуждаются патогенетические связи деперсонализации с тревогой и депрессией, а в клинике шизофрении её проявления рассматриваются как базисные допсихотические переживания при формировании шизофренических симптомов первого ранга, однако эти представления не являются окончательно верифицированными. Поскольку шизофрению отличает полиморфизм клинической симптоматики, а деперсонализация может наблюдаться при различных вариантах течения заболевания и на всех этапах процесса, её клинико-патогенетические особенности могут заключать значимый диагностический и прогностический потенциал. В этой связи дальнейшее изучение психопатологических, клинико-динамических и прогностических аспектов деперсонализации в течении шизофрении представляется актуальной задачей, поскольку предполагает оптимизацию диагностики, персонализированной терапии и прогноза.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование проведено в рамках основного плана НИР ФГБУ «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Проведён контент-анализ научных публикаций, клиническое исследование/испытание, связанное с людьми в качестве субъектов, не проводилось, в связи с чем его рассмотрение в локальном этическом комитете не требовалось.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Krishaber M. De la neuropathie cerebrocardiaque. Paris, 1873:139.
2. Dugas L. Un cas de dépersonnalisation. *Revue philos.* 1898;XLV:500-607.
3. Dugas L. Moutier – Dépersonnalisation et émotion. *Revue Philosophique de la France et de l'Étranger* (Paris). 1910;LXX:441-460.
4. Dugas L. Moutier – La dépersonnalisation et la perception extérieure. *J. De Psych. Norm. Et Path.* 1910;7: 481-498.
5. Janet P. Le sentiment de dépersonnalisation. *J. Norm. Et Path.* 1908;19:514-516.
6. Ясперс К. Общая психопатология: перевод с немецкого. М.: Изд-во Практика, 1997. 1053 с. Jaspers K. *General psychopathology: translation from German.* Moscow: Praktika Publishing House, 1997:1053 (in Russian).
7. Шнайдер К. Клиническая психопатология. Киев: Изд-во Сфера, 1999. 36 с. Schneider K. *Clinical psychopathology.* Kiev: Publishing House Sfera, 1999:36 (in Russian).
8. Schilder P. *Selbstbewusstsein und Persönlichkeitsbewusstsein.* Berlin: Julius Springer, 1914:97.
9. Ackner B. Depersonalization: I. Etiology and Phenomenology. II. Clinical syndromes. *J. Ment. Sci.* 1954; 100(8):838-872. <https://doi.org/10.1192/bjp.100.421.838>
10. Снежневский А.В. Общая психопатология: курс лекций. Валдай, 1970. 190 с. Snezhnevsky AV. *General psychopathology: course of lectures.* Valdai, 1970: 190 (in Russian).
11. Большая советская энциклопедия: в 30 т. / гл. ред. А.М. Прохоров. 3-е изд. М.: Изд-во «Советская энциклопедия», 1969-1978. *Great Soviet Encyclopedia: 30 volumes / AM. Prokhorov (ed). 3rd ed.* Moscow: Publishing House Soviet Encyclopedia, 1969-1978 (in Russian).
12. Крылов В.И. Деперсонализационные расстройства (психопатологические особенности и систематика). *Трудный пациент.* 2019. Т. 17, № 5. С. 43-50. Krylov VI. *Depersonalization disorders (psychopathological features and systematics).* *Difficult Patient.* 2019;17(5): 43-50. <https://doi.org/10.24411/2074-1995-2019-10042> (in Russian).
13. Arlow JA. Psychoanalysis and time. *J Am Psychoanal Assoc.* 1986;34(3):507-28. <https://doi.org/10.1177/000306518603400301>. PMID: 3760442.
14. Goldberg A. Self-psychology and the narcissistic personality disorders. *Psychiatr Clin North Am.* 1989 Sep;12(3):731-9. PMID: 2798203.
15. Brenner I. The characterological basis of multiple personality. *Am J Psychother.* 1996 Spring;50(2):154-66. <https://doi.org/10.1176/appi.psychotherapy.1996.50.2.154>. PMID: 8804518.
16. Chefetz RA. The paradox of “detachment disorders”: binding-disruptions of dissociative process. *Psychiatry.* 2004 Fall;67(3):246-55. <https://doi.org/10.1521/psyc.67.3.246.48980>. PMID: 15491939.
17. Janzarik W. Autopraxis, Desaktualisierung, Aktivierung und die Willensthematik [Autopractice, derealization, activation, and the subject of will]. *Nervenarzt.* 2004 Nov;75(11):1053-60. German. <https://doi.org/10.1007/s00115-004-1760-1>. PMID: 15372157.
18. Hunter EC, Sierra M, David AS. The epidemiology of depersonalization and derealization. A systematic review. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2004 Jan;39(1):9-18. <https://doi.org/10.1007/s00127-004-0701-4>. PMID: 15022041.
19. Michal M, Beutel ME, Grobe TG. Wie oft wird die Depersonalisations-Derealisationsstörung (ICD-10: F48.1) in der ambulanten Versorgung diagnostiziert? [How often is the Depersonalization-Derealization Disorder (ICD-10: F48.1) diagnosed in the outpatient health-care service?]. *Z Psychosom Med Psychother.* 2010;56(1):74-83. German. <https://doi.org/10.13109/zptm.2010.56.1.74>. PMID: 20229493.

20. Sierra M. Depersonalization: A new look at a neglected syndrome. New York, Cambridge University Press, 2009:182.
21. Roberts WW. Normal and abnormal depersonalization. *J Ment Sci.* 1960 Apr;106:478-93. <https://doi.org/10.1192/bjp.106.443.478>. PMID: 14437841.
22. Parnas J, Carter J, Nordgaard J. Premorbid self-disorders and lifetime diagnosis in the schizophrenia spectrum: a prospective high-risk study. *Early Interv Psychiatry.* 2016 Feb;10(1):45-53. <https://doi.org/10.1111/eip.12140>. Epub 2014 Apr 11. PMID: 24725282.
23. Michal M, Duven E, Giralt S, Dreier M, Müller KW, Adler J, Beutel ME, Wölfling K. Prevalence and correlates of depersonalization in students aged 12-18 years in Germany. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2015 Jun;50(6):995-1003. <https://doi.org/10.1007/s00127-014-0957-2>. Epub 2014 Sep 9. PMID: 25201182.
24. Borda JP, Sass LA. Phenomenology and neurobiology of self disorder in schizophrenia: Primary factors. *Schizophr Res.* 2015 Dec;169(1-3):464-473. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.09.024>. Epub 2015 Oct 26. PMID: 26516103.
25. Меграбян А.А. Деперсонализация. Ереван: Армянское гос. изд-во, 1962. 352 с. Mehrabyan AA. Depersonalization. Yerevan: Armenian State Publishing House, 1962:352 (in Russian).
26. Mayer-Gross W. On depersonalization. *Br J Med Psychol.* 1935;15:103-126. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8341.1935.tb01140.x>.
27. Cattell JP, Cattell JS. Depersonalization: psychological and social perspectives. *American Handbook of Psychiatry, 2nd edition / S. Arieti (ed.).* New York: Basic Books, 1974:766-799.
28. Lambert MV, Senior C, Fewtrell WD, Phillips ML, David AS. Primary and secondary depersonalisation disorder: a psychometric study. *J Affect Disord.* 2001 Mar;63(1-3):249-56. [https://doi.org/10.1016/s0165-0327\(00\)00197-x](https://doi.org/10.1016/s0165-0327(00)00197-x). PMID: 11246104.
29. Sar V, Alioğlu F, Akyuz G. Depersonalization and derealization in self-report and clinical interview: The spectrum of borderline personality disorder, dissociative disorders, and healthy controls. *J Trauma Dissociation.* 2017 Jul-Sep;18(4):490-506. <https://doi.org/10.1080/15299732.2016.1240737>. Epub 2016 Sep 28. PMID: 27681414.
30. Bliss EL, Clark LD, West CD. Studies of sleep deprivation-relationship to schizophrenia. *AMA Arch Neurol Psychiatry.* 1959 Mar;81(3):348-59. <https://doi.org/10.1001/archneurpsyc.1959.02340150080009>. PMID: 13626285.
31. Spiegel D. Hypnosis. *American Psychiatric Press Textbook of Psychiatry / JA Talbott, RE Hales, SC Yudofsky (ed.).* Washington D.C.: Amer. Psychiatric Press, 1988:907-928.
32. Mathew RJ, Wilson WH, Humphreys D, Lowe JV, Weithe KE. Depersonalization after marijuana smoking. *Biol Psychiatry.* 1993 Mar 15;33(6):431-41. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(93\)90171-9](https://doi.org/10.1016/0006-3223(93)90171-9). PMID: 8490070.
33. Sedman G. An investigation of certain factors concerned in the aetiology of depersonalization. *Acta Psychiatr Scand.* 1972;48(3):191-219. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1972.tb04363.x>. PMID: 4680571.
34. Shah R, Temes CM, Frankenburg FR, Fitzmaurice GM, Zanarini MC. Levels of depersonalization and derealization reported by recovered and non-recovered borderline patients over 20 years of prospective follow-up. *J Trauma Dissociation.* 2020 May-Jun;21(3):337-348. <https://doi.org/10.1080/15299732.2020.1719259>. Epub 2020 Jan 30. PMID: 32000616; PMCID: PMC9423009.
35. Grigsby J, Kaye K. Incidence and correlates of depersonalization following head trauma. *Brain Inj.* 1993 Nov-Dec;7(6):507-13. <https://doi.org/10.3109/02699059309008178>. PMID: 8260954.
36. Lehmann LS. Depersonalization. *Am J Psychiatry.* 1974 Nov;131(11):1221-4. <https://doi.org/10.1176/ajp.131.11.1221>. PMID: 4424036.
37. Sedman G, Kenna JC. The occurrence of depersonalization phenomena under LSD. *Psychiatr Neurol (Basel).* 1964;147:129-37. <https://doi.org/10.1159/000128893>. PMID: 14134229.
38. Дереча В.А., Малкин П.Ф. Гипопатический синдром (клинико-электрофизиологические данные). Актуальные вопросы клинической психопатологии и лечение депрессивных заболеваний. Л., 1969. С. 227-236. Derecha VA, Malkin PF. Hypopathic syndrome (clinical and electrophysiological data). Relevant issues of clinical psychopathology and treatment of depressive illnesses. Leningrad, 1969:227-236 (in Russian).
39. Светлакова Н.Ф. Гипопатический синдром. Клиника и терапия психических заболеваний с затяжным течением / под ред. П.Ф. Малкина. Вып. 2. Свердловск, 1959. С. 85-102. Svetlakova NF. Hypopathic syndrome. Clinical picture and therapy of mental illnesses with a protracted course / PF Malkin (ed.). Issue 2. Sverdlovsk, 1959:85-102 (in Russian).
40. Жислин С.Г. Очерки клинической психиатрии. М.: Медицина, 1965. 319 с. Zhislin SG. Essays on Clinical Psychiatry. Moscow: Meditsina Publishing House, 1965:319 (in Russian).
41. Басова А.Я. Бредовая деперсонализация (варианты, динамика, коморбидность): автореф. дис. ... к.м.н. М., 2008. 23 с. Basova AY. Delusional depersonalization (variants, dynamics, comorbidity): dissertation abstract Cand. Sc. (Medicine). Moscow, 2008:23 (in Russian).
42. Деменева А.А., Ретюнский К.Ю. Психопатологическая дифференциация деперсонализационных расстройств при эндогенной депрессии. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2017. № 4 (97). С. 31-37. Demeneva AA, Retyunsky KYu. Psychopathological differentiation of depersonalization disorders in endogenous depression. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry.* 2017; 4 (97): 31-37. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2017-4\(97\)-31-37](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2017-4(97)-31-37) (in Russian).
43. Tucker GJ, Harrow M, Quinlan D. Depersonalization, dysphoria, and thought disturbance. *Am J Psychiatry.* 1973 Jun;130(6):702-6. <https://doi.org/10.1176/ajp.130.6.702>. PMID: 4701963.
44. Noyes R Jr, Woodman C, Garvey MJ, Cook BL, Suelzer M, Clancy J, Anderson DJ. Generalized anxiety

- disorder vs. panic disorder. Distinguishing characteristics and patterns of comorbidity. *J Nerv Ment Dis.* 1992 Jun;180(6):369-79. <https://doi.org/10.1097/00005053-199206000-00006>. PMID: 1593271.
45. Беззубова Е.Б. Деперсонализация как расстройство развития самосознания. *Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 1993. Т. 93, № 3. С. 40-44. Bezzubova EB. Depersonalization as a disorder of self-awareness development. *S.S. Korsakov Journal of Neuropathology and Psychiatry.* 1993;93(3):40-44 (in Russian).
 46. Ambrosino SV. Phobic anxiety-depersonalization syndrome. *N Y State J Med.* 1973 Feb 1;73(3):419-25. PMID: 4510099.
 47. Shraber D. The phobic anxiety-depersonalization syndrome. *Psychiatric Opinion.* 1977; 14(6):35-40.
 48. Barlow DH. Anxiety and its disorders: The nature and treatment of anxiety and panic. New York: Guilford Press, 1988:305-308.
 49. Вейн А.М., Дюкова Г.М., Воробьева О.В., Данилов А.Б. Панические атаки. СПб.: Институт медицинского маркетинга, 1997. 304 с. Veyn AM, Dyukova GM, Vorobieva OV, Danilov AB. Panic attacks. St. Petersburg: Institute of Medical Marketing, 1997:304 (in Russian).
 50. Torch EM. Review of the relationship between obsession and depersonalization. *Acta Psychiatr Scand.* 1978 Aug;58(2):191-8. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1978.tb06931.x>. PMID: 696383.
 51. Kolev OI, Georgieva-Zhostova SO, Berthoz A. Anxiety changes depersonalization and derealization symptoms in vestibular patients. *Behav Neurol.* 2014;2014:847054. <https://doi.org/10.1155/2014/847054>. Epub 2014 Jan 28. PMID: 24803735; PMCID: PMC4006595.
 52. Yang J, Millman LSM, David AS, Hunter ECM. The prevalence of depersonalization-derealization disorder: A Systematic Review. *J Trauma Dissociation.* 2023 Jan-Feb;24(1):8-41. <https://doi.org/10.1080/15299732.2022.2079796>. Epub 2022 Jun 14. PMID: 35699456.
 53. Hoyer J, Braeuer D, Crawcour S, Klumbies E, Kirschbaum C. Depersonalization/derealization during acute social stress in social phobia. *J Anxiety Disord.* 2013 Mar;27(2):178-87. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2013.01.002>. Epub 2013 Feb 7. PMID: 23434546.
 54. Hidalgo Rodrigo MI, Díaz González RJ, Lana Moliner A, Pena García I, Hidalgo Rodrigo MA. La despersionalización en los trastornos de pánico [Depersonalization in panic disorders]. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines.* 1997 May-Jun;25(3):167-71. Spanish. PMID: 9381960.
 55. Крылов В.И. Навязчивые состояния: тревожно-фобические и обсессивно-компульсивные расстройства. Ростов-на-Дону, 2016. 300 с. Krylov VI. Obsessive states: anxiety-phobic and obsessive-compulsive disorders. *Rostov-on-Don,* 2016:300 (in Russian).
 56. Циркин С.Ю. Аналитическая психопатология. 3-е изд. М., 2012. 287 с. Tsirkin S. Yu. Analytical psychopathology. 3rd ed. Moscow, 2012:287 (in Russian).
 57. Gebattel V.E. Zur Frage der Depersonalization. Ein Beitrag zur Theorie der Melancholie. *Nervenarzt.* 1937;10:169.
 58. Petrilowitsch N. Psychiatrische Krankheitslehre und psychiatrische Pharmakotherapie. New York, 1956:55-58.
 59. Нуллер Ю.Л. Депрессия и деперсонализация: проблема коморбидности. Депрессии и коморбидные расстройства. М., 1997. С. 103-112. Nuller YuL. Depression and depersonalization: the problem of comorbidity. *Depressions and comorbid disorders.* Moscow, 1997:103-112 (in Russian).
 60. Дубницкая Э.Б. Аффективные расстройства. Пограничная психическая патология в общемедицинской практике. М., 2000. С. 5-20. Dubnitskaya EB. Affective disorders. Borderline mental pathology in general medical practice. Moscow, 2000:5-20 (in Russian).
 61. Haug K. Die Störungen des Persönlichkeitsbewusstseins und verwandte Entfremdungserlebnisse: Eine klinische und psychologische Studie). Mit einem Geleitwort von M. Rosenfeld. Stuttgart, 1936:263.
 62. Madeira L, Carmentes S, Costa C, Linhares L, Stanghellini G, Figueira ML, Sass L. Rejoinder to Commentary: "Panic, Self-Disorder, and EASE Research: Methodological Considerations". *Psychopathology.* 2017;50(3):228-230. <https://doi.org/10.1159/000477371>. Epub 2017 Jun 10. PMID: 28601869.
 63. Parnas J, Nordgaard J, Henriksen MG. Panic, Self-Disorder, and EASE Research: Methodological Considerations. *Psychopathology.* 2017;50(2):169-170. <https://doi.org/10.1159/000471505>. Epub 2017 Apr 11. PMID: 28395290.
 64. Parnas J, Handest P. Phenomenology of anomalous self-experience in early schizophrenia. *Compr Psychiatry.* 2003 Mar-Apr;44(2):121-34. <https://doi.org/10.1053/comp.2003.50017>. PMID: 12658621.
 65. Burgin S, Reniers R, Humpston C. Prevalence and assessment of self-disorders in the schizophrenia spectrum: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2022 Jan 21;12(1):1165. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-05232-9>. PMID: 35064201, PMCID: PMC8782935.
 66. Bleuler E. *Lehrbuch der Psychiatrie.* Berlin: Verlag von J. Springer, 1920:539.
 67. Фридман Б.Д. К учению о деперсонализации. Тр. психиатрической клиники 1-го Моск. мед. ин-та. М.; Л.: Гос. изд-во биологической и медицинской литературы, 1934. Вып. 4. С. 48-60. Friedman BD. On the doctrine of depersonalization. *Works of the Psychiatric Clinic of the 1st Moscow Medical Institute.* Moscow; Leningrad: State Publishing House of Biological and Medical Literature, 1934. Issue 4:48-60 (in Russian).
 68. Berrios GE, Sierra M. Depersonalization: a conceptual history. *Hist Psychiatry.* 1997 Jun;8(30 Pt 2):213-29. <https://doi.org/10.1177/0957154X9700803002>. PMID: 11619439.
 69. Scharfetter C. *Allgemeine Psychopathologie.* Stuttgart; New York: Georg Thieme Verlag, 1991:332.
 70. Langfeldt G. Diagnosis and prognosis of schizophrenia. *Proc R Soc Med.* 1960 Dec;53(12):1047-52. <https://doi.org/10.1177/003591576005301214>. PMID: 13758881; PMCID: PMC1871652.
 71. Møller P, Husby R. The initial prodrome in schizophrenia: searching for naturalistic core dimensions of experience and behavior. *Schizophr Bull.* 2000;26(1):217-32. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a033442>. PMID: 10755683.

72. Raballo A, Pappagallo E, Dell' Erba A, Lo Cascio N, Patane' M, Gebhardt E, Boldrini T, Terzariol L, Angelone M, Trisolini A, Girardi P, Fiori Nastro P. Self-disorders and clinical high risk for psychosis: An empirical study in help-seeking youth attending community mental health facilities. *Schizophr Bull.* 2016 Jul;42(4):926-32. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv223>. Epub 2016 Jan 12. PMID: 26757754; PMCID: PMC4903056.
73. Sass L, Pienkos E, Nelson B, Medford N. Anomalous self-experience in depersonalization and schizophrenia: a comparative investigation. *Conscious Cogn.* 2013 Jun;22(2):430-41. <https://doi.org/10.1016/j.concog.2013.01.009>. Epub 2013 Mar 1. PMID: 23454432.
74. Feyaerts J, Sass L. Self-disorder in schizophrenia: A revised view (1. Comprehensive review-dualities of self- and world-experience). *Schizophr Bull.* 2024 Mar 7;50(2):460-471. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbad169>. PMID: 38069912; PMCID: PMC10919772.
75. Sass L, Feyaerts J. Self-disorder in schizophrenia: A revised view (2. Theoretical revision-hyperreflexivity). *Schizophr Bull.* 2024 Mar 7;50(2):472-483. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbad170>. PMID: 38069907; PMCID: PMC10919789.
76. Huber G, Gross G. The concept of basic symptoms in schizophrenic and schizoaffective psychoses. *Recent Prog Med.* 1989 Dec;80(12):646-52. PMID: 2697899.
77. Häfner H, Maurer K. Early detection of schizophrenia: current evidence and future perspectives. *World Psychiatry.* 2006 Oct;5(3):130-8. PMID: 17139339; PMCID: PMC1636122.
78. Rosen C, Grossman LS, Harrow M, Bonner-Jackson A, Faull R. Diagnostic and prognostic significance of Schneiderian first-rank symptoms: a 20-year longitudinal study of schizophrenia and bipolar disorder. *Compr Psychiatry.* 2011 Mar-Apr;52(2):126-31. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2010.06.005>. Epub 2010 Sep 9. PMID: 21295217; PMCID: PMC8474964.
79. Mishara A, Bonoldi I, Allen P, Rutigliano G, Perez J, Fusar-Poli P, McGuire P. Neurobiological Models of Self-Disorders in Early Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2016 Jul;42(4):874-80. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv123>. Epub 2015 Sep 18. PMID: 26385763; PMCID: PMC4903042.
80. Pienkos E, Giersch A, Hansen M, Humpston C, McCarthy-Jones S, Mishara A, Nelson B, Park S, Raballo A, Sharma R, Thomas N, Rosen C. Hallucinations beyond voices: A conceptual review of the phenomenology of altered perception in psychosis. *Schizophr Bull.* 2019 Feb 1;45(45 Suppl 1):S67-S77. <https://doi.org/10.1093/schbul/sby057>. PMID: 30715544; PMCID: PMC6357976.
81. Гиляровский В.А. Бред. Большая медицинская энциклопедия. М., 1958. Т. IV. С. 330-338. Gilyarovskiy VA. Delusion.. The Great Medical Encyclopedia. Moscow, 1958;IV:330-338 (in Russian).
82. Гиндикин В.Я. Лексикон малой психиатрии. М.: Крон-пресс, 1997. С. 73. Gindikin VYa. Lexicon of minor psychiatry. Moscow: Kron-press Publishing House, 1997:73 (in Russian).
83. Аккерман В.И. Механизмы шизофренического первичного бреда. М.: ОГИЗ, 1936. 137 с. Akkerman VI. Mechanisms of schizophrenic primary delusions. Moscow: Association of state book and magazine publishing houses, 1936:137 (in Russian).
84. Снежневский А.В. Клиническая психопатология. Руководство по психиатрии в двух томах. Т. 1. М.: Изд-во Медицина, 1983. С. 16-96. Snezhnevsky AV. Clinical psychopathology. Handbook of psychiatry in two volumes. Vol. 1. Moscow: Meditsina Publishing House, 1983:16-96 (in Russian).
85. Семенов С.Ф. О клинических проявлениях расстройства самосознания. Проблемы сознания: Материалы симпозиума / под ред. В.М. Банщикова. М., 1966. С. 240-247. Semenov SF. On clinical manifestations of disorder of self-awareness. Problems of consciousness: Proceedings of the symposium / VM Bانشchikov (ed.). Moscow, 1966:240-247 (in Russian).
86. Ковалев В.В. Семиотика и диагностика психических заболеваний у детей и подростков. М.: Изд-во Медицина, 1985. 288 с. Kovalev VV. Semiotics and diagnostics of mental illnesses in children and adolescents. Moscow: Meditsina Publishing House, 1985:288 (in Russian).
87. Juckel G, Sass L, Heinz A. Anhedonia, self-experience in schizophrenia, and implications for treatment. *Pharmacopsychiatry.* 2003 Nov;36 Suppl 3:S176-80. <https://doi.org/10.1055/s-2003-45127>. PMID: 14677076.
88. Беззубова Е.В. Клинические особенности витальной деперсонализации при шизофрении. Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1991. Т. 91, № 7. С. 83-86. Bezzubova EV. Clinical features of vital depersonalization in schizophrenia. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 1991;91(7): 83-86 (in Russian).
89. Ахапкина М.В. К вопросу о клиническом течении шизофрении с деперсонализационными расстройствами. Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1993. Т. 93, № 5. С. 82-85. Akhapkina MV. On the clinical course of schizophrenia with depersonalization disorders. S.S. Korsakov Journal of Neuropathology and Psychiatry. 1993;93(5):82-85 (in Russian).
90. Ахапкина М.В. Некоторые аспекты психопатологии деперсонализационных расстройств при шизофрении. Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1993. Т. 93, № 4. С. 46-49. Akhapkina MV. Some aspects of psychopathology of depersonalization disorders in schizophrenia. S.S. Korsakov Journal of Neuropathology and Psychiatry. 1993;93(4):46-49 (in Russian).
91. Дьяконов А.Л. Синдром деперсонализации при расстройствах шизофренического спектра. Психиатрия, психотерапия и клиническая психология. 2020. Т. 11, № 2. С. 364-371. Diakonov AL. Depersonalization syndrome in schizophrenia spectrum disorders. *Psychiatry, Psychotherapy and Clinical Psychology.* 2020;11(2):364-371. <https://doi.org/10.34883/PL2020.11.2.013> (in Russian).
92. Цыганков Б.Д., Овсянников С.А. Психиатрия. Основы клинической психопатологии. М., 2007. 336 с. Tsygankov BD, Ovsyannikov SA. Psychiatry. Fundamentals of Clinical Psychopathology. Moscow, 2007:336 (in Russian).
93. Смудевич А.Б. Лекции по психосоматике. М.: Медицинское информационное агентство, 2014. 352 с. Smulevich AB. Lectures on psychosomatics. Moscow: Medical Information Agency, 2014:352 (in Russian).

94. Наджаров Р.А., Тиганов А.С., Смудевич А.Б., Шахматов В.Ф., Иванов В.Л. Шизофрения. Руководство по психиатрии в двух томах / под ред. Г.В. Морозова. М.: Изд-во Медицина, 1988. Т. I. С. 420-485. Nadzharov RA, Tiganov AS, Smulevich AB, Shakhmatov VF, Ivanov VL. Schizophrenia. Handbook of psychiatry in two volumes / GV Morozov (ed.). Moscow: Meditsina Publishing House, 1988;I:420-485 (in Russian).
95. Барзах Е.Н. Юношеская астеническая несостоятельность и предболезнь. Предболезнь и факторы повышенного риска в психоневрологии. Л., 1986. С. 50-56. Barzakh EN. Juvenile asthenic incapacity and pre-illness. Pre-illness and high-risk factors in psychoneurology. Leningrad, 1986:50-56 (in Russian).
96. Haug K. Depersonalisation und verwandte Erscheinungen. Handbuch der Geisteskrankheiten. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag, 1939:134-204.
97. Rasmussen AR, Parnas J. What is obsession? Differentiating obsessive-compulsive disorder and the schizophrenia spectrum. *Schizophr Res.* 2022 Feb;243:1-8. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2022.02.014>. Epub 2022 Feb 23. PMID: 35219003.
98. Koren D, Tzivoni Y, Schalit L, Adres M, Reznik N, Apter A, Parnas J. Basic self-disorders in adolescence predict schizophrenia spectrum disorders in young adulthood: A 7-year follow-up study among non-psychotic help-seeking adolescents. *Schizophr Res.* 2020 Feb;216:97-103. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.12.022>. Epub 2019 Dec 27. PMID: 31889574.
99. Parnas J, Handest P. Phenomenology of anomalous self-experience in early schizophrenia. *Compr Psychiatry.* 2003 Mar-Apr;44(2):121-34. <https://doi.org/10.1053/comp.2003.50017>. PMID: 12658621.
100. Личко А.Е., Вдовиченко А.А., Капитанки В.Ю. и др. Прогноз при дебютах вялотекущей психопатоподобной и неврозоподобной шизофрении у подростков мужского пола (по данным многолетнего катамнеза). *Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 1986. Т. 86, № 10. С. 1517-1521. Lichko AE, Vdovichenko AA, Kapitanaki VYu et al. Prognosis at the debut of sluggish psychopathic and neurosis-like schizophrenia in male adolescents (according to long-term follow-up data). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 1986;86(10):1517-1521 (in Russian).
101. Faure H. Les Appartenances du Délirant. Paris, France: Presses Universitaires de France, 1965.
102. Богданова М.В., Городовых Э.В. Деперсонализация как защитно-адаптационный механизм, направленный на сохранение эго-идентичности. Педагогическое образование в России. 2015. № 11. С. 61-65. Bogdanova MV, Gorodovykh EV. Depersonalization as a protective-adaptive mechanism aimed at preserving ego-identity. *Pedagogical Education in Russia.* 2015;11:61-65 (in Russian).
103. Баранов П.А. Психопатология анестетической депрессии в клинике приступообразно-прогредиентной шизофрении: автореф. дис. ... к.м.н. М., 1989. 24 с. Baranov PA. Psychopathology of anesthetic depression in the clinical picture of paroxysmal-progressive schizophrenia: dissertation abstract Cand. Sc. (Medicine). Moscow, 1989. 24 (in Russian).
104. Аккерман В.И. Механизмы шизофренического первичного бреда (клинико-психопатологическое исследование). Иркутск: Восточно-Сибирское краевое изд-во, 1936. 136 с. Akkerman VI. Mechanisms of schizophrenic primary delusions (clinical and psychopathological study). Irkutsk: East Siberian Regional Publishing House, 1936:136 (in Russian).
105. Кронфельд А.С. Проблемы синдромологии и нозологии в современной психиатрии. Труды Института им. П.Б. Ганнушкина. М.: Изд-во НИИ им. Ганнушкина, 1940. № 5. С. 5-147. Kronfeld AS. Problems of syndromology and nosology in modern psychiatry. Proceedings of the P.B. Gannushkin Institute. Moscow: Publishing House of the Gannushkin Research Institute, 1940;5:5-147 (in Russian).
106. Морозов Г.В., Шумский Н.Г. Введение в клиническую психиатрию (пропедевтика в психиатрии). Нижний Новгород: Изд-во НГМА, 1998. 426 с. Morozov GV, Shumsky NG. Introduction into Clinical Psychiatry (Propaedeutics in Psychiatry). Nizhny Novgorod: Publishing House of the Nizhny Novgorod State Medical Academy, 1998:426 (in Russian).
107. Пападопулос Т.Ф. Острые эндогенные психозы. М.: Изд-во Медицина, 1975. 192 с. Papadopoulos TF. Acute endogenous psychoses. Moscow: Meditsina Publishing House, 1975:192 (in Russian).
108. Личко А.Е. Неврозоподобные расстройства. Шизофрения у подростков. Л.: Изд-во Медицина, 1989. С. 80-82. Lichko AE. Neurosis-like disorders. Schizophrenia in adolescents. Leningrad: Meditsina Publishing House, 1989:80-82 (in Russian).
109. Fish FJ. Signs and symptoms in psychiatry. Bristol: John Wright, 1967:120.
110. Ануфриев А.К. О психопатологии начальных проявлений бредаобразования. Независимый психиатрический журнал. 1992. № 1-2. С. 14-24. Anufriev AK. On the psychopathology of the initial manifestations of delusion formation. *Independent Psychiatric Journal.* 1992;1-2:14-24 (in Russian).
111. Воробьев В.Ю. Деперсонализация. Большая медицинская энциклопедия. М., 1977. Т. 7. С. 326-329. Vorobiev VYu. Depersonalization. *The Great Medical Encyclopedia.* Moscow, 1977;7:326-329 (in Russian).
112. Liebowitz MR, McGrath PJ, Bush SC. Mania occurring during treatment for depersonalization: a report of two cases. *J Clin Psychiatry.* 1980 Jan;41(1):33-4. PMID: 7351398.
113. Hollander E, Liebowitz MR, DeCaria C, Fairbanks J, Fallon B, Klein DF. Treatment of depersonalization with serotonin reuptake blockers. *J Clin Psychopharmacol.* 1990 Jun;10(3):200-3. PMID: 2115893.
114. Нуллер Ю.Л. Депрессия и деперсонализация. Л.: Изд-во Медицина, 1981. 207 с. Nuller YuL. Depression and depersonalization. Leningrad: Meditsina Publishing House, 1981:207 (in Russian).
115. Малкин П.Ф. Клиника и терапия психических заболеваний с затяжным течением. Ч. 1. Ч. 2. Свердловск, 1956, 1959. Malkin PF. Clinical picture and therapy of mental illnesses with a protracted course. Part 1. Part 2. Sverdlovsk, 1956, 1959 (in Russian).
116. Parnas J, Raballo A, Handest P, Jansson L, Vollmer-Larsen A, Saebye D. Self-experience in the early phases of schizophrenia: 5-year follow-up of the Copenhagen

- Prodromal Study. *World Psychiatry*. 2011 Oct,10(3):200-4. <https://doi.org/10.1002/j.2051-5545.2011.tb00057.x>. PMID: 21991279, PMCID: PMC3188774.
117. Nordgaard J, Handest P, Vollmer-Larsen A, Sæbye D, Pedersen JT, Parnas J. Temporal persistence of anomalous self-experience: A 5-years follow-up. *Schizophr Res*. 2017 Jan,179:36-40. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.10.001>. Epub 2016 Oct 5. PMID: 27720316.
118. Wright M. Schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders. *JAAPA*. 2020 Jun, 33(6):46-47. <https://doi.org/10.1097/01.JAA.0000662412.51169.bf>. PMID: 32452962.
119. Gallese V, Ardizzi M, Ferroni F. Schizophrenia and the bodily self. *Schizophr Res*. 2024 Jul,269:152-162. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2024.05.014>. Epub 2024 May 29. PMID: 38815468.
120. Sandsten KE, Wainio-Theberge S, Nordgaard J, Kjaer TW, Northoff G, Parnas J. Relating self-disorders to neurocognitive and psychopathological measures in first-episode schizophrenia. *Early Interv Psychiatry*. 2022 Nov,16(11):1202-1210. <https://doi.org/10.1111/eip.13269>. Epub 2022 Jan 26. PMID: 35081668, PMCID: PMC9786869.
121. Nordgaard J, Gravesen-Jensen M, Buch-Pedersen M, Parnas J. Formal thought disorder and self-disorder: An empirical study. *Front Psychiatry*. 2021 Apr 8,12:640921. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.640921>. PMID: 33897496, PMCID: PMC8060494.

Поступила в редакцию 22.02.2025
Утверждена к печати 19.05.2025

Собенников Василий Самуилович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой психиатрии и медицинской психологии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID iD 0000-0003-1062-9155. SPIN-код РИНЦ 6540-6472. Author ID РИНЦ 439217. vsobennikov@gmail.com

Лобков Сергей Александрович, ассистент кафедры психиатрии и медицинской психологии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID iD 0009-0005-8650-721X. SPIN-код РИНЦ 9831-5062. Author ID РИНЦ 1226471.

✉ Лобков Сергей Александрович, itetcover@gmail.com

UDC 616.895.8:616.89-008.485:159.923.2(048)

For citation: Sobennikov V.S., Lobkov S.A. Depersonalization in the clinical picture of schizophrenia (literature review). *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2025; 2 (127): 84-97. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-2\(127\)-84-97](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-2(127)-84-97)

Depersonalization in the clinical picture of schizophrenia (literature review)

Sobennikov V.S., Lobkov S.A.

*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Irkutsk State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation
Krasnoye Vosstaniye Street 1, 664003, Irkutsk, Russian Federation*

ABSTRACT

Background. At the pre-manifest stage of schizophrenia, nonpsychotic disorders are an important object of study in terms of prognosis of the disease course. In this regard, there is a growing interest of domestic and foreign authors in the study of disorders of self-awareness in the clinical picture of schizophrenia, and the results obtained are assessed as significant ones for the early diagnosis of the disease. Meanwhile, despite the long history of describing depersonalization in the clinical picture of schizophrenia, in ICD-10, the disorders of self-awareness are not included in the rank of diagnostically and prognostically informative ones for this disease, and in modern guidelines, they are discussed only partially in this context. In the domestic national handbook of psychiatry, depersonalization-derealization syndrome (F48.1) is defined as a rare disorder and is included in the ICD-10 heading "Neurotic, stress-related and somatoform disorders" (F40-F48). The existing contradictions suggest the need for further study of depersonalization-derealization as manifestations of schizophrenia. **Objective:** to systematize literature data on the phenomenology of self-awareness disorders, prevalence and clinical manifestations of depersonalization-derealization in different forms of mental pathology, with an emphasis on their significance in the clinical course of schizophrenia. **Materials**

and Methods. A search for domestic and foreign studies using scientometric databases (eLibrary, CyberLeninka, PubMed, ResearchGate) was conducted using the keywords: *self-awareness disorders, depersonalization, derealization, schizophrenia, pre-manifest stage*. Studies containing information on depersonalization symptoms, mainly presented in the structure of schizophrenia spectrum disorders, were selected for analysis. **Results.** Literature data indicate a lack of unity of views among modern authors regarding the psychopathological and clinical-nosological aspects of depersonalization-derealization. In pathogenetic terms, the development of depersonalization is associated with anxiety, depression, and dissociation. In the ICD-10 classification, it is presented as a separate diagnostic rubric, but is widely used in the clinical picture of various mental disorders, including schizophrenia. Follow-up studies confirm the high stability of depersonalization-derealization throughout all stages of schizophrenia, both in the slowly progressive course and in the manifest forms of the disease. In the clinical picture of initial disorders, depersonalization can manifest itself in the form of short episodes, in combination with other disorders. In the manifest of paranoid schizophrenia, it can be associated with the formation of delusional ideas and mental automatisms. In the clinical picture of schizoaffective psychosis, depersonalization-derealization can also be the basis for the development of delusions of staging, metamorphosis, reincarnation. However, only a few works by modern authors are devoted to the analysis of the clinical typology of depersonalization-derealization in schizophrenia. The clinical variability of depersonalization in different types of course and at different stages of the disease requires clarification, since these data can contribute to the improvement of diagnosis, therapy, and prognosis. **Conclusion.** The analysis of the literature showed that, despite the long period of studying depersonalization-derealization, there remains a need for an in-depth study of this disorder in the clinical picture of schizophrenia. This is due to the prevalence of depersonalization in the clinical course of schizophrenia, its presence at all stages of the disease regardless of the type of course, its clinical and pathogenetic variability. This suggests the possibility of identifying clinical and prognostic characteristics in order to optimize the diagnosis, therapy, and prognosis of schizophrenia.

Keywords: disorders of self-awareness, depersonalization, derealization, schizophrenia, schizophrenia spectrum disorders, premanifest stage.

Received February 22, 2025

Accepted May 19, 2025

Sobennikov Vasily S., D. Sc. (Medicine), Professor, Head of the Department of Psychiatry and Medical Psychology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Irkutsk State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Irkutsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-1062-9155. SPIN-code RSCI 6540-6472. Author ID RSCI 439217. vsobennikov@gmail.com

Lobkov Sergey A., assistant of the Department of Psychiatry and Medical Psychology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Irkutsk State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Irkutsk, Russian Federation. ORCID iD 0009-0005-8650-721X. SPIN-code RSCI 9831-5062. Author ID RSCI 1226471.

✉ Lobkov Sergey A., itetcover@gmail.com

УДК 616.89-008.1:616.36:616.361:615.3:615.214:615.851(048)

Для цитирования: Куприянова И.Е., Чуйкова К.И., Петрова Е.И., Шушпанова Т.В., Даваа Д.М., Таир Гузьяль. Психические расстройства при патологии печени и желчных путей (обзор литературы). Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2025. № 2 (127). С. 98-108. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-2\(127\)-98-108](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-2(127)-98-108)

Психические расстройства при патологии печени и желчных путей (обзор литературы)

Куприянова И.Е.¹, Чуйкова К.И.², Петрова Е.И.², Шушпанова Т.В.^{1,3}, Даваа Д.М.², Таир Гузьяль²

¹ НИИ психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук
Россия, 634014, Томск, ул. Алеутская, 4

² ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
Россия, 634050, Томск, Московский тракт, 2

³ Томский НИИ курортологии и физиотерапии – филиал Федерального ГБУЗ «Федеральный научно-клинический центр медицинской реабилитации и курортологии Федерального медико-биологического агентства»
Россия, 634009, Томск, ул. Розы Люксембург, 1

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Среди заболеваний печени ключевая позиция принадлежит острым и хроническим вирусным гепатитам, среди которых в настоящее время наиболее распространены гепатиты В и С. Отсутствие адекватного лечения хронического гепатита нередко инициирует цирроз, а в ряде случаев рак печени. Заболевания печени и желчевыводящих путей имеют тенденцию к постоянному росту. Астенические, тревожные и депрессивные расстройства сопровождают данную соматическую патологию. Стресс и тревога могут усиливать восприятие боли и дискомфорта, нарушая социально-психологическое функционирование. Особую трудность составляет психофармакотерапия данных расстройств, так как метаболические функции печени значительно снижены. **Цель.** Определить взаимосвязь между психическими расстройствами и заболеваниями печени и желчных путей, выявить особенности клинической картины, возможности психофармакотерапии. **Материалы и методы.** Информационный поиск проводился эмпирическим методом по отечественной базе данных РИНЦ и зарубежным базам данных Wos и SCOPUS. **Результаты.** Заболевания печени и желчевыводящих путей (описторхоза) связаны с постоянными физическими недомоганиями, которые могут снижать качество жизни и приводить к психоэмоционально-стрессовому реагированию, психическим непсихотическим расстройствам. Рассмотрены возможности терапии антидепрессантами пациентов с метаболическими заболеваниями печени. **Заключение.** Заболевания печени и желчевыводящих путей сопровождается психопатологическая симптоматика, характеризующаяся астеническим синдромом, психовегетативными проявлениями, невротическими, аффективными и когнитивными расстройствами. Поддержка со стороны специалистов в области психического здоровья, своевременное адекватное медикаментозное лечение и психолого-психотерапевтическое сопровождение могут значительно улучшить качество жизни таких пациентов.

Ключевые слова: заболевания печени и желчевыводящих путей, описторхоз, невротические состояния, аффективные расстройства, антидепрессанты.

ВВЕДЕНИЕ

Жировая дистрофия печени, в том числе вследствие хронической алкогольной интоксикации, поражает 10-24% общей популяции и считается маркером риска хронического заболевания печени. Рост числа хронических заболеваний печени и желчных путей отмечается среди трудоспособного населения индустриально развитых стран, где диагностируется большое количество хронических вирусных гепатитов. В то же время значительное число паразитарных заболеваний печени регистрируется в регионах, расположенных возле крупных рек, где традиционным пище-

вым продуктом является рыба. В России, странах Дальнего Востока и Юго-Восточной Азии широко распространены описторхоз и клонорхоз. Низкий санитарно-гигиенический уровень просвещения и традиция употребления блюд из сырой рыбы являются факторами, препятствующими профилактике этих инвазий. Комплаентность в профилактической работе в этих популяциях лежит в основе модификации пищевого поведения [1, 2]. Помимо соматических проявлений заболеваний желчевыводящих путей существенную роль играют психоэмоциональные факторы, усугубляющие физические симптомы.

Стресс и тревога могут усиливать восприятие боли и дискомфорт, нарушая социально-психологическое функционирование. В наших исследованиях показан статистически значимо ($p \leq 0,01$) высокий уровень общей тревоги у беременных с хроническим вирусным гепатитом по шкале Гамильтона, соответствующий субклинической тревоге за счет повышения психической, соматической, вегетативной тревоги, а также определена взаимосвязь предъявляемых жалоб на самочувствие и клинических симптомов с высоким уровнем тревоги [3]. В метаанализе авторов из Китая по данным 9 независимых исследований (случай-контроль и когортные) приведены доказательства влияния неалкогольной жировой болезни печени на повышенный риск развития инсульта, сердечно-сосудистых заболеваний, кровоизлияния в мозг, ишемического инсульта [4]. Астенические, тревожные и депрессивные расстройства сопровождают разные виды патологии печени. Особую трудность составляет психофармакотерапия данных расстройств, так как метаболические функции печени значительно снижены.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить взаимосвязь между психическими расстройствами и заболеваниями печени и желчных путей, выявить особенности клинической картины, возможности психофармакотерапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом исследования служили работы отечественных и зарубежных авторов, опубликованных в научных журналах и монографиях. Авторы использовали эмпирический метод анализа литературы по проблеме исследования. Информационный поиск проводился по отечественной базе данных РИНЦ и зарубежным базам данных Wos и SCOPUS.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Заболевания печени и желчевыводящих путей связаны с постоянными физическими недомоганиями, которые могут снижать качество жизни и приводить к психоэмоциональным расстройствам, таким как раздражительность, утомляемость и нарушения сна. В проспективном когортном исследовании установлено, что пациенты ($n=74$) с различными стадиями хронического заболевания печени страдали от плохого сна, дневной сонливости, нарушенного ночного сна и низкой общей эффективности сна [5]. Астения является основным симптомом, беспокоящим больных. Так, в когортном исследовании пациентов ($n=156$) с гистологически подтвержденной неалкогольной жировой болезнью печени выявлены статистически значимо более высокие показатели усталости ($p < 0,001$), более низкая физическая активность ($p = 0,02$), установлена связь между степенью усталости и дневной сонливостью ($p < 0,001$) [6].

Внутренняя картина болезни пациентов с патологией печени характеризуется определенными личностными девиациями, в частности эмоциональной нестабильностью, тревожностью, наличием ипохондрических черт. Часто наблюдаются невротические реакции и тревожные состояния. Изменения психологического статуса у больных с билиарной патологией независимо от этиологии и патогенеза имеют общие закономерности – повышаются уровни тревожности и нейротизма. Изменения психовегетативного статуса, детерминированные индивидуально-психологическими особенностями, определяющими высокий уровень тревожности и нейротизма, рассматриваются как этиопатогенетический фактор развития болезней билиарного тракта [7]. Психологические особенности пациентов с патологией печени, такие как недоверие к врачу, утомляемость, возбудимость, раздражительность и агрессивность, снижают уровень терапевтического сотрудничества в диаде «врач-пациент» в условиях стационарного лечения [8].

Аффективные и тревожные расстройства в той или иной степени сопровождают практически все расстройства, вызванные патологией печени и желчных путей. При лечении пациентов с коморбидностью психической и печеночной патологий предлагается использовать коррекцию доз психотропных препаратов с учетом гепатотоксичности определенных психотропных препаратов и возможной депрессогенности, анксиогенности, психогенности определенных гепатологических препаратов [9].

В группе пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) выявлены субклиническая и клиническая депрессия (53% и 14%), субклиническая и клиническая тревога (45% и 25%) и установлена связь депрессии с баллонной дегенерацией гепатоцитов [10]. Изучение связи между неалкогольной жировой болезнью печени, депрессией и тревогой в корейской популяции ($n=25\ 333$) с помощью многофакторного анализа продемонстрировало у женщин связь НАЖБП с депрессией ($p=0,002$), а также связь тяжелой НАЖБП с тревожностью состояния и тревожностью личности ($p=0,047$, $p=0,018$). Понимание ассоциированности между НАЖБП и расстройствами настроения может иметь клинические последствия для снижения распространенности сопутствующих заболеваний [11]. Показано, что нервозность, возбудимость, агрессивность, частые перепады настроения, повышенная сонливость, физическая и психическая слабость, нарушения памяти и ориентировки в пространстве являются основными симптомами печеночной энцефалопатии, иногда отмечаются нарушения сознания вплоть до развития комы [1].

Заболевания печени и желчевыводящих путей могут ограничивать трудоспособность и социальные взаимодействия, что приводит к развитию чувства одиночества, депрессии и способствует развитию психических расстройств. По данным анкетирования ($n=96$) пациентов с НАЖБП, заболеваниями печени без НАЖБП и здоровых обнаружены 3 значимых фактора: когнитивное ограничение, неконтролируемое питание, наличие личностных нарушений по шкале SAPAS (скрининг расстройств личности), что позволило установить связь между расстройствами личности и НАЖБП и обосновать необходимость скрининга больных с НАЖБП на расстройства личности [12].

Депрессивные симптомы при болезни печени определяются нарушением обмена липидов и липопротеинов и потенциально связаны с хроническим стрессом. Известно, что НАЖБП и депрессия имеют связи с метаболическим синдромом (МС). У пациентов с депрессией повышены уровни триглицеридов, ЛПОНП, воспалительного биомаркера GlucA и снижен уровень глутамина, что подтверждает связь между нарушенным липидным обменом, воспалением и проблемами психического здоровья при НАЖБП, независимо от тяжести заболевания [13]. Подчеркивается положительная связь между НАЖБП и МС с депрессией, тревогой, хроническим стрессом, ухудшением качества жизни [14].

Метаанализ (10 исследований, 2 041 752 пациента с НАЖБП) показал высокий риск развития депрессии ($p=0,03$). Наличие диабета, высокого индекса массы тела, женский пол, курение, заболевания легких в анамнезе отнесены к факторам риска депрессии у пациентов с НАЖБП [15].

У беременных ($n=137$) с хроническими вирусными гепатитами В и С нами выявлены низкое качество жизни ($p<0,05$), высокий уровень тревоги у 96,4% женщин (9 баллов; $p<0,001$) и отрицательная корреляционная связь между показателями КЖ и тревоги ($p<0,001$) [16]. В более раннем исследовании у беременных с ХВГ после постановки диагноза нами показана частота встречаемости психических расстройств: невротические, связанные со стрессом и соматоформные (14,2%), расстройства личности и поведения (1,4%), органическое тревожное (0,7%), аффективное (0,7%), у 63,5% – донозологические состояния в виде ПДАС, клиническая тревога (20 и более баллов) во II и III триместрах (23% и 12,8%) [17]. Тревожно-депрессивная и тревожно-фобическая симптоматика сопровождалась эмоциональными нарушениями в аффективной сфере и неадаптивными копинг-стратегиями (избегание, отступление), в когнитивной сфере – диссимуляцией, игнорированием, смирением, в эмоциональной сфере – покорностью, самообвинением, агрессивностью [18].

У больных ХВГ после инфицирования на различных стадиях фиброза клинические и субклинические проявления когнитивной дисфункции характеризовались в большинстве случаев нарушением со стороны зрительно-конструктивных и исполнительных навыков, внимания, краткосрочной памяти, абстрактного мышления, однако не обнаружено связи между длительностью заболевания, стадией фиброза и степенью когнитивных нарушений [19].

Авторами из Турции у пациентов с НАЖБП ($n=70$) обнаружена статистически значимая ($p<0,05$) ранняя когнитивная дисфункция в виде снижения зрительно-пространственных и исполнительных навыков. Баллы по шкале когнитивной оценки (MoCA) отрицательно коррелировали с баллами фиброза ($p<0,05$), однако степень гепатостеатоза и наличие метаболического синдрома не коррелировали с баллами MoCA ($p>0,05$) [20].

Хронические заболевания желчевыводящих путей, такие как холецистит или желчнокаменная болезнь (ЖКБ), часто сопровождаются острыми болевыми ощущениями, нейропатической болью, эмоциональным дискомфортом из-за соматического неблагополучия, что может привести к развитию депрессии и тревожности, расстройствам невротического регистра. Изучение распространенности психических расстройств пограничного уровня у больных ЖКБ ($n=130$) показало их встречаемость у 57% обследованных, в том числе нозогенные реакции (20,77%), соматогенная астенция (16,15%), неврастения (11,54%), соматогенная депрессия (9,23%) [21].

Терапевтические возможности купирования психопатологических расстройств при патологии печени ограничены: препараты, используемые для лечения заболеваний желчевыводящих путей, могут иметь побочные эффекты, влияющие на психическое состояние, например, вызывать депрессию или тревожность. Адекватная противовирусная терапия ХГС включает препараты интерферона α (ИФН- α), обладающего антипролиферативным, иммуномодулирующим, противовирусным действием отдельно или в комбинации с другими противовирусными средствами. Длительное и в высоких дозах применение ИФН- α способствует возникновению психопатологической симптоматики, преимущественно депрессии [22]. Гепатотоксические эффекты возникают при длительном приеме лекарственных средств, неблагоприятно воздействующих на печень: статины, некоторые антибиотики, нестероидные противовоспалительные, противовирусные, психотропные препараты и др. В связи с возможностью развития гепатотоксичности при назначении и подборе терапии необходимо учитывать исходное состояние печени и наличие коморбидных заболеваний [23].

Так как неоправданные эффекты лекарств, используемых в психиатрии, могут отрицательно повлиять на эффективность лечения, дана оценка побочных эффектов антидепрессантов, стабилизаторов настроения, нейролептиков, гипноседативных и антипсихотических препаратов [24].

У 0,5-3% лечившихся антидепрессантами пациентов выявлено бессимптомное повышение уровня сывороточных аминотрансфераз. Все антидепрессанты могут вызывать гепатотоксичность, особенно у пожилых и при полипрагмазии. Основные поражения чаще имеют гепатоцеллюлярный тип, реже – холестатический и смешанный типы. Приводятся антидепрессанты с более высоким (ипрониазид, нефазодон, фенелзин, имипрамин, амитриптилин, дулоксетин, бупропион, тразодон, тианептин, агомелатин) и более низким (циталопрам, эсциталопрам, пароксетин, флувоксамин) риском гепатотоксичности [25].

По данным обзора литературы в Medline, делирий, депрессия, реже маниакальные и психотические синдромы – это нежелательные явления во время лечения интерфероном. Приводятся доказательства более высокого риска депрессии при назначении интерферона- α , чем интерферона- β . Доступность профилактических и лечебных вмешательств предполагает, что нейropsychиатрическую токсичность часто можно контролировать без необходимости прекращения лечения. При терапии ХВГ интерфероном и его производными у 70% пациентов возникают депрессивные проявления с тревогой, бессонницей и суицидальными мыслями [26].

По данным ВОЗ, описторхоз – одна из причин возникновения злокачественных новообразований печени. Описторхоз – паразитарная инфекция, которая поражает печень и желчевыводящие пути. Случаи заболевания описторхозом зарегистрированы на 87,6% административных территорий России, наибольшая распространенность отмечена в Обь-Иртышском бассейне. Распространенность инвазии среди взрослых достигает 68,8%, среди детей 7–15 лет в Томской области – 27,7%. Среднефедеральный показатель заболеваемости – 28,56 на 100 тыс. населения, в Ханты-Мансийском АО – 787,8, южных районах Тюменской области – 351,5, в Новосибирской области – 136-173,5. При хронической описторхозной инвазии, полиморфизме клинической симптоматики и стойкой эозинофилии необходимо иммунологическое обследование с оценкой функциональной активности гуморального, фагоцитарного звеньев иммунитета [27]. В совместном исследовании авторов из Китая и Швейцарии показана значительная нагрузка на здравоохранение в Восточной и Юго-Восточной Азии, связанная хроническими инфекциями, в частности с описторхозом, веду-

щим к осложнениям со стороны печени и желчевыводящих путей, сочетающимся с изменением поведения. Насущные потребности в исследованиях включают точную оценку бремени болезни и разработку новых диагностических и лечебных инструментов, которые помогут оптимизировать меры контроля и ликвидации [28].

Из-за изменения климата и глобализации заболеваемость описторхозом растет, причем не только в странах Европы, но и во всем мире, что влечет за собой высокую заболеваемость, инвалидность и смертность, поскольку они могут привести к рецидивирующему холангиту, циррозу, печеночной недостаточности, онкозаболеваниям, зачастую коморбидными с психическими расстройствами [29].

Не подлежит сомнению, что клинико-эпидемиологический масштаб позволяет рассматривать паразитарные заболевания печени, которые могут проявляться в развитии представляющих опасность и угрозу для жизни болезней (кисты печени, холецистит, желчнокаменная болезнь, панкреатит, цирроз печени) как глобальную проблему мирового здравоохранения [30].

У больных бронхиальной астмой и сахарным диабетом на фоне описторхозной инвазии повышены уровни личностной и реактивной тревожности, часто встречаются депрессивные расстройства, особенно у женщин. Психологический профиль личности таких больных характеризуется проявлениями аутизации, ипохондрии и тревоги, преобладанием эмоционально лабильных, невротических черт с высокими уровнями личностной тревожности и депрессии. Ограничение физической активности усиливается с повышением возраста пациентов, прослеживается её связь с состоянием психического здоровья. Отношение к болезни представлено паранойальным или тревожным типом [31].

Наличие описторхозной инвазии повышает риск возникновения поражений нижних отделов ЖКТ и часто сочетается с разными формами колитов. При описторхозе жалобы пациентов не являются специфическими и нередко маскируют клиническую картину имеющейся патологии кишечника. С высокой частотой наблюдаются проявления астеновегетативного синдрома вследствие сильного эмоционального переживания: усталость, повышенная утомляемость, сонливость, слабость, вялость, тревожность [32].

У пациентов с поражением печени основными симптомами являются психические нарушения, такие как раздражительность, тревожность, возбудимость, враждебное отношение к окружающим, эмоциональная нестабильность в связи с нарушением гормонального фона, мышечная слабость [33].

Заболеваемость описторхозом в Алтайском крае в 3 раза превышает общероссийский показатель – 74,1 и 26,4 на 100 тыс. населения. Практически у всех больных во время пребывания в стационаре сохранялись слабость, недомогание, потливость, подавленность, тревожность, заторможенность мышления. Описторхоз проявляется хроническими болями в области живота, что может приводить к нервозности, бессоннице, депрессии и тревожности. Симптомы, такие как тошнота, рвота и расстройства стула, могут ухудшать общее состояние пациента и вызывать стресс [34].

У пациентов наблюдаются выраженные проявления синдрома вегетативной дисфункции: кожный зуд, высыпания, головокружение, цефалгии, расстройства сна, неприятные ощущения в груди, перемежающие боли в ЖКТ, внезапное безосновательное чувство страха. Пациенты раздражительны, нетерпеливы, суеверны, у многих из них снижена концентрация внимания [35]. У некоторых пациентов с хроническими заболеваниями печени могут наблюдаться нарушения нервной и иммунной систем, изменения в когнитивном функционировании, что может проявляться в виде снижения концентрации внимания и памяти, забывчивости и рассеянности, трудностей в принятии решения.

Лечение описторхоза включает использование антипаразитарных препаратов, которые могут иметь побочные эффекты, влияющие на психическое здоровье (головные и мышечные боли, боли в подреберье и суставах, головокружение, дискомфорт в животе с тошнотой или без нее, повышение температуры тела, крапивница). Многие работы посвящены токсическому действию некоторых противопаразитарных препаратов, в частности хлорсилу [36].

Ранее нами на выборке пациентов с невротическими расстройствами при помощи антипиринового теста изучено влияние бензодиазепиновых транквилизаторов лекселиума, кассадана, транксена на фармакометаболизирующую функцию печени. В сравнительном аспекте дополнительно оценивалось воздействие контемнола, флуоксетина и противосудорожного препарата с антидепрессивной активностью галодифа (м-хлорбензгидрилмочевина). При применении исследованных лекарственных средств в комплексной терапии следует учитывать их потенциальную способность изменять активность ферментов печёночной монооксигеназной системы во избежание возникновения нежелательных реакций или снижения терапевтического эффекта [37].

Применение психотропных препаратов должно быть избирательным, так как они оказывают значительное влияние на фармакометаболизирующую функцию печени [38].

Изучена эффективность арипипразола в устранении негативной и когнитивной симптоматики РШС, дана оценка влиянию арипипразола на циркадные ритмы у пациентов с шизофренией. Показана как бессонница или сдвиг времени засыпания предшествует рецидиву психоза, определена эндокринная и метаболическая безопасность арипипразола (влияние на массу тела, уровень пролактина, уровень гликемии и липидный спектр плазмы) [39]. Некоторые препараты, использующиеся в терапии печеночной патологии (метформин, аллопуринол, адеметионин, урсодезоксихолевая кислота, препараты холина, или омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты), могут оптимизировать лечение не только психопатологических проявлений при заболеваниях печени, но и психиатрическим пациентам без гепатологии.

Психофармакология у пациентов с заболеваниями печени должна быть индивидуализирована на основе рационального выбора психотропного средства и с учетом тяжести основного заболевания. Предпочтительно использовать психотропные препараты, которые избегают или минимально подвергаются метаболизму в печени. Требуется осторожность при назначении любого психотропного препарата при тяжелом заболевании печени, поскольку данные о безопасности могут отсутствовать. Каждый пациент должен быть оценен на предмет взаимодействия лекарственных препаратов и побочных эффектов. Периодический мониторинг печеночных функций необходим для лекарств, имеющих тенденцию вызывать гепатотоксичность. При патологии печени отмечается высокая эффективность ИОЗС и СИОЗС, причем не только при лечении интерферонами, но и при спонтанно возникшей аффективной патологии [40].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, заболевания печени и желчевыводящих путей сопровождается массивная психопатологическая симптоматика, характеризующаяся выраженным астеническим синдромом, широким спектром психовегетативных проявлений (чувство сдавленности в груди, изменения в сердцебиении, боль в желудке, головная боль, невралгии различной локализации, затруднение/учащение или болезненность мочеиспускания, повышенная потливость, изменения менструального цикла) и невротическими состояниями (беспокойство, тревога, паника). Выявляются также аффективные расстройства с симптомами тревожности и ипохондрии. Часто болевой синдром является проявлением депрессивной патологии. Наблюдаются когнитивные расстройства (нарушения памяти, внимания, мышления, ориентации в пространстве) различной степени выраженности.

В тяжелых случаях наблюдается печеночная кома со спутанностью сознания и нарушением ориентировки. Заболевания печени могут провоцировать переживания, гипертрофированное беспокойство о здоровье, что в свою очередь может способствовать развитию психических расстройств. При вирусных гепатитах наблюдаются высокий уровень тревожности вплоть до эпизодов панических атак, лабильность настроения в ситуации продолжительного стресса из-за болезни, снижение уровня качества жизни. Снижается способность к сопротивлению стрессам, отсутствует проблемно-ориентированная копинг-стратегия по реализации действий для снижения/преодоления стресса и управления источником стресса, нарушаются процессы устойчивости и концентрации внимания, кратко- и долгосрочной памяти, абстрактного мышления.

При паразитарных инфекция печени и желчевыводящих путей возникают хронические боли с расстройствами ЖКТ, сопровождающиеся в ситуации длительного стресса формированием невротических, соматоформных, обсессивно-компульсивных, тревожно-депрессивных расстройств, трудностями запоминания и переработки новой информации, снижением концентрации внимания и памяти, нарушениями в поведенческой и эмоциональной сферах.

Комплексное лечение пациентов с болезнями печени и желчевыводящих путей должно осуществляться на основе интегративного подхода при участии многих специалистов (терапевтов, инфекционистов, психиатров, психотерапевтов, психологов, социальных работников).

Трудность фармакотерапии заключается в том, что печень является биологическим фильтром, защищающим организм от токсинов и вредных веществ. Ряд психотропных препаратов обладает гепатотоксическим действием, поэтому выбор этих препаратов должен быть строго индивидуальным. Психические расстройства в сочетании с коморбидной соматической патологией требуют массивного психотерапевтического воздействия, с подключением персонализированных стратегий и тактик, с учетом личностных черт пациентов (особенно с тревожными или ипохондрическими чертами), с использованием в комплексной терапии и реабилитации новых психотропных препаратов с минимальным проявлением побочных эффектов [41, 42]. Важно, чтобы пациенты получали комплексный подход к лечению, включая как медицинское, так и психологическое сопровождение.

Ранее нами была разработана трехуровневая реабилитационная программа, включающая образовательный этап, системную семейную психотерапию, релаксационную психотерапию с обуче-

нием контролю и управлению соматическими функциями организма. При проведении психокоррекции у беременных с вирусными гепатитами в динамике отмечалось: 1) снижение суммарной тревоги ($p=0,012$) за счет уменьшения нейровегетативной ($p=0,009$), психической ($p=0,001$), соматической ($p=0,016$) тревоги; 2) повышение суммарной оценки качества жизни ($p=0,044$); 3) повышение суммарной оценки CLDQ ($p=0,018$) за счет снижения соматических симптомов ($p=0,043$), улучшения эмоционального функционирования ($p=0,026$), уменьшения беспокойства ($p=0,016$). Психореабилитационные программы являются важной стратегией в комплексной реабилитации беременных с хроническими вирусными гепатитами В и С [43]. Таким образом, поддержка со стороны специалистов в области психического здоровья и адекватное медикаментозное лечение могут значительно улучшить качество жизни таких пациентов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено за счет бюджетного финансирования в рамках ПНИ «Разработка адаптивных методов комплексной терапии больных с гетерогенными психическими и поведенческими нарушениями при аддиктивных и непсихотических психических расстройствах» (номер госрегистрации 123041900008-8).

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Проведён контент-анализ научных публикаций, клиническое исследование/испытание, связанное с людьми в качестве субъектов, не проводилось, в связи с чем не требовалось его рассмотрение в локальном этическом комитете.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Dam-Larsen S, Franzmann M, Andersen IB, Christoffersen P, Jensen LB, Sørensen TI, Becker U, Bendtsen F. Long term prognosis of fatty liver: risk of chronic liver disease and death. *Gut*. 2004 May;53(5):750-5. <https://doi.org/10.1136/gut.2003.019984>. PMID: 15082596; PMCID: PMC1774026.
2. Бронштейн А.М., Максимова М.С., Федянина Л.В., Бурова С.В., Малышев Н.А., Лашин В.Я., Соколова Л.В., Давыдова И.В. Трематодозы печени: алгоритм диагностики и лечения. Анализ собственных наблюдений и обзор литературы. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2019. Т. 24, № 1. С. 43-48. Bronstein AM, Maximova MS, Fedyanina LV, Burova SV, Malyshev NA, Lashin VYa, Sokolova LV, Davydova IV. Liver flukes: algorithm of diagnosis and treatment. Analysis of cases and review. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2019;24(1):43-48. <https://doi.org/10.18821/1560-9529-2019-24-1-43-48> (in Russian).

3. Чуйкова Е.И., Куприянова И.Е., Ковалева Т.А. Психосоциальные клиничко-эпидемиологические, патогенетические аспекты здоровья беременных с хроническими вирусными гепатитами В и С. Томск: Изд-во ТГПУ, 2020. 296 с. Chuikova EI, Kupriyanova IE, Kovaleva TA. Psychosocial clinical and epidemiological, pathogenetic aspects of the health of pregnant women with chronic viral hepatitis B and C. Tomsk: Publishing House of Tomsk State Pedagogical University, 2020:296 (in Russian).
4. Hu J, Xu Y, He Z, Zhang H, Lian X, Zhu T, Liang C, Li J. Increased risk of cerebrovascular accident related to non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017 Nov 29;9(2):2752-2760. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.22755>. PMID: 29416808; PMCID: PMC5788676.
5. Plotogea OM, Diaconu CC, Gheorghie G, Stan-Ilie M, Badea MA, Prelipcean CC, Constantinescu G. The prevalence and association of cognitive impairment with sleep disturbances in patients with chronic liver disease. *Brain Sci*. 2022 Mar 26;12(4):444. <https://doi.org/10.3390/brainsci12040444>. PMID: 35447976; PMCID: PMC9032735.
6. Newton JL, Jones DE, Henderson E, Kane L, Wilton K, Burt AD, Day CP. Fatigue in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is significant and associates with inactivity and excessive daytime sleepiness but not with liver disease severity or insulin resistance. *Gut*. 2008 Jun;57(6):807-13. <https://doi.org/10.1136/gut.2007.139303>. Epub 2008 Feb 12. PMID: 18270241.
7. Плотникова Е.Ю., Белобородова Э.И., Дидковская Н.И. Уровень тревожности и нейротизма у пациентов с желчнокаменной болезнью. Психосоматическая медицина – 2006: сб. тез. I международного конгресса. СПб., 2006. С. 147-148. Plotnikova EYu, Beloborodova EI, Didkovskaya NI. Level of anxiety and neuroticism in patients with cholelithiasis. *Psychosomatic medicine – 2006: collection*. Abstract Book of I International Congress. St. Petersburg, 2006:147-148 (in Russian).
8. Максимова М.Ю., Поддубная Т.В., Богомолов П.О., Еникополов С.Н. Личностные характеристики и структура внутренней картины болезни как предикторы compliance пациентов, страдающих хроническим вирусным гепатитом С. Психические расстройства в общей медицине. 2024. № 3-4. С. 31-38. Maksimova MYu, Poddubnaya TV, Bogomolov PO, Enikopolov SN. Personality traits and the structure of the internal picture of the disease as predictors of compliance in patients suffering from chronic viral hepatitis C. *Mental Disorders in General Medicine*. 2024;3-4:31-38 (in Russian).
9. Беккер Р.А., Быков Ю.В. Аффективные и тревожные нарушения у пациентов с патологией печени и/или желчных путей. Часть III: терапевтические аспекты. Психиатрия и психофармакотерапия. 2023. Т. 25, № 5. С. 18-28. Bekker RA, Bykov YuV. Affective and anxiety disorders in patients with pathology of the liver and/or biliary tract. Part III: therapeutic aspects. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2023;25(5):18-28 (in Russian).
10. Youssef NA, Abdelmalek MF, Binks M, Guy CD, Omenetti A, Smith AD, Diehl AM, Suzuki A. Associations of depression, anxiety and antidepressants with histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2013 Aug;33(7):1062-70. <https://doi.org/10.1111/liv.12165>. Epub 2013 Apr 7. PMID: 23560860.
11. Choi JM, Chung GE, Kang SJ, Kwak MS, Yang JI, Park B, Yim JY. Association between anxiety and depression and nonalcoholic fatty liver disease. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Jan 18;7:585618. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.585618>. PMID: 33537324; PMCID: PMC7848018.
12. Asquith E, Bould K, Catling JC, Day EJ, Holt A. Behaviour regulation and the role of mental health in non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol*. 2023 Sep 12;23(1):306. <https://doi.org/10.1186/s12876-023-02941-x>. PMID: 37700260; PMCID: PMC10496395.
13. Radford-Smith DE, Patel PJ, Irvine KM, Russell A, Siskind D, Anthony DC, Powell EE, Probert F. Depressive symptoms in non-alcoholic fatty liver disease are identified by perturbed lipid and lipoprotein metabolism. *PLoS One*. 2022 Jan 6;17(1):e0261555. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0261555>. PMID: 34990473; PMCID: PMC8735618.
14. Shea S, Lionis C, Kite C, Atkinson L, Chaggar SS, Randeve HS, Kyrou I. Non-alcoholic fatty liver disease (naflD) and potential links to depression, anxiety, and chronic stress. *Biomedicine*. 2021 Nov 16; 9(11): 1697. <https://doi.org/10.3390/biomedicine9111697>. PMID: 34829926; PMCID: PMC8615558.
15. Xiao J, Lim LKE, Ng CH, Tan DJH, Lim WH, Ho CSH, Tan EXX, Sanyal AJ, Muthiah MD. Is fatty liver associated with depression? A meta-analysis and systematic review on the prevalence, risk factors, and outcomes of depression and non-alcoholic fatty liver disease. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Jun 30;8: 691696. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.691696>. PMID: 34277666; PMCID: PMC8278401.
16. Ковалева Т.А., Алексеева Е.А., Куприянова И.Е., Чуйкова К.И. Оценка качества жизни и уровень тревоги у беременных женщин с хроническими вирусными гепатитами В и С. Сибирский медицинский журнал. 2011. Т. 26, № 4-1. С. 96-99. Kovaleva TA, Alekseeva EA, Kupriyanova IE, Chuikova KI. Assessment of quality of life and level of anxiety in pregnant women with chronic viral hepatitis B and C. *Siberian Medical Journal*. 2011;26(4-1):96-99 (in Russian).
17. Куприянова И.Е., Чуйкова К.И., Ковалева Т.А., Алексеева Е.А. Психическое здоровье и качество жизни беременных женщин с хроническими вирусными гепатитами В и С. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2012. № 6 (75). С. 63-65. Kupriyanova IE, Chuikova KI, Kovaleva TA, Alekseeva EA. Mental health and quality of life of

- pregnant women with chronic viral hepatitis B and C. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2012;6 (75):63-65 (in Russian).
18. Куприянова И.Е., Чуйкова К.И., Ковалева Т.А., Спивак С.В. Стратегии совладания со стрессом беременных женщин с хроническими гепатитами В и С. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2014. № 1 (82). С. 67-70. Kupriyanova IE, Chuikova KI, Kovaleva TA, Spivak SV. Strategies for coping with stress in pregnant women with chronic hepatitis B and C. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2014;1(82):67-70 (in Russian).
 19. Полукчи Т.В., Славко Е.А., Абуова Г.Н., Касымова Т.В. Когнитивные нарушения у больных хроническими вирусными гепатитами в Туркестанской области. *Наука и здравоохранение*. 2022. Т. 24, № 2. С. 71-77. Polukchi TV, Slavko EA, Abuova GN, Kasymova TV. Cognitive impairment in patients with chronic viral hepatitis in the Turkestan Region. *Science and Healthcare*. 2022;24(2):71-77. <https://doi.org/10.34689/SH.2022.24.2.009> (in Russian).
 20. Celikbilek A, Celikbilek M, Bozkurt G. Cognitive assessment of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018 Aug; 30(8): 944-950. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001131>. PMID: 29608442.
 21. Мухаметшина Э.И., Яхин К.К. Пограничные психические расстройства у пациентов с желчно-каменной болезнью. *Психические расстройства в общей медицине*. 2007. № 3. С. 41-45. Mukhametshina EI, Yakhin KK. Borderline mental disorders in patients with cholelithiasis. *Mental Disorders in General Medicine*. 2007;3:41-45 (in Russian).
 22. Иванец Н.Н., Кинкулькина М.А., Тихонова Ю.Г., Авдеева Т.И., Морозов Д.И., Волков Д.И. Депрессии при интерферонотерапии гепатита С: диагностика и лечение. *Психические расстройства в общей медицине*. 2014. № 3-4. С.25-30. Ivanets NN, Kinkul'kina MA, Tikhonova YuG, Avdeeva TI, Morozov DI, Volkov DI. Depression during interferon therapy for hepatitis C: diagnosis and treatment. *Mental Disorders in General Medicine*. 2014;3-4:25-30 (in Russian).
 23. Biour M, Salem CB, Chazouillères O, Grangé J-D, Serfati L, Poupon R. Hépatotoxicité des médicaments 14e mise à jour du fichier bibliographique des atteintes hépatiques et des médicaments responsables. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. 2004;28(8-9):720-759. [https://doi.org/10.1016/S0399-8320\(04\)95062-2](https://doi.org/10.1016/S0399-8320(04)95062-2).
 24. Aronson JK. *Meyler's Side Effects of Psychiatric Drugs*. Oxford: Elsevier, 2009.
 25. Voican CS, Corruble E, Naveau S, Perlemuter G. Antidepressant-induced liver injury: a review for clinicians. *Am J Psychiatry*. 2014 Apr;171(4):404-15. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.13050709>. PMID: 24362450.
 26. Patten SB. Psychiatric side effects of interferon treatment. *Curr Drug Saf*. 2006 May;1(2):143-50. <https://doi.org/10.2174/157488606776930562>. PMID: 18690925.
 27. Григорьева И.Н. Клинико-эпидемиологическая характеристика описторхоза. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2012. № 4. С. 39-43. Grigorieva IN. Clinical and epidemiological characteristics of opisthorchiasis. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2012;4:39-43 (in Russian).
 28. Qian M-B, Keiser J, Utzinger J, Zhou X-N. Clonorchiasis and opisthorchiasis: epidemiology, transmission, clinical features, morbidity, diagnosis, treatment, and control. *Clin Microbiol Rev*. 2024 Mar 14;37(1):e0000923. <https://doi.org/10.1128/cmr.00009-23>. PMID: 38169283; PMCID: PMC10938900.
 29. Peters L, Burkert S, Grüner B. Parasites of the liver – epidemiology, diagnosis and clinical management in the European context. *J Hepatol*. 2021 Jul;75(1):202-218. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.02.015>. Epub 2021 Feb 24. PMID: 33636243.
 30. Tsukanov VV, Vasyutin AV, Tonkikh JL. Parasites of the liver: A global problem? *World J Gastroenterol*. 2024 Aug 14;30(30):3554-3559. <https://doi.org/10.3748/wjg.v30.i30.3554>. PMID: 39193571; PMCID: PMC11346153.
 31. Киушкина И.Н. Особенности психосоматических проявлений и качество жизни у больных бронхиальной астмой и сахарным диабетом на фоне описторхозной инвазии: автореф. дис. ... к.м.н. Барнаул, 2009. 26 с. Kiushkina IN. Features of psychosomatic manifestations and quality of life in patients with bronchial asthma and diabetes mellitus against the background of opisthorchiasis invasion: dissertation abstract Cand. Sc. (Medicine). Barnaul, 2009:26 (in Russian).
 32. Помыткина Т.Е., Симанович Е.В. Хронический описторхоз и патология кишечника. *Современный мир, природа и человек: сб. тр. XXI международной научно-практ. конф. Кемерово, 2022*. С. 334-340. Pomytkina TE, Simanovich EV. Chronic opisthorchiasis and intestinal pathology. *The Modern World, Nature and Man: proceedings of the XXI International scientific and practical conference. Kemerovo, 2022*:334-340 (in Russian).
 33. Воробьев Р.И., Батанина И.А., Воробьева Е.Н. Патология гепатобилиарной системы при описторхозе. *Справочник заведующего КДЛ*. 2022. № 9. С. 59-72. Vorobiev RI, Batanina IA, Vorobieva EN. Pathology of the hepatobiliary system in opisthorchiasis. *Handbook of the Head of the Clinical Diagnostic Laboratory*. 2022;9:59-72 (in Russian).
 34. Гранитов В.М., Хорошилова И.А., Бобровский Е.А., Лубская Н.С. Ранняя фаза описторхоза в эндемичном по описторхозу районе. *Журнал инфектологии*. 2012. Т. 4, № 3. С. 37. Granitov VM, Khoroshilova IA, Bobrovsky EA, Lubskaya NS. Early phase of opisthorchiasis in an area endemic for opisthorchiasis. *Journal of Infectology*. 2012;4(3):37 (in Russian).

35. Плотникова Е.Ю., Александрова А.Ю., Белобородова Э.И. Психовегетативные особенности у больных хроническим бескаменным холециститом в сочетании с хроническим описторхозом. Клинико-эпидемиологические и этно-экологические проблемы заболеваний органов пищеварения: тезисы науч. работ. Красноярск, 2005. С. 339-343. Plotnikova EYu, Aleksandrova AYu, Beloborodova EI. Psychovegetative features in patients with chronic acalculous cholecystitis in combination with chronic opisthorchiasis. Clinical and epidemiological, and ethno-ecological problems of diseases of the digestive system: abstracts of research papers. Krasnoyarsk, 2005:339-343 (in Russian).
36. Бродов Л.Е., Иоффе А.В. Нейропсихические расстройства при описторхозе. Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1972. Т. 72, № 10. С. 1564-1568. Brodov LE, Ioffe AV. Neuropsychiatric disorders in opisthorchiasis. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 1972;72(10):1564-1568.
37. Шушпанова Т.В., Семке В.Я., Куприянова И.Е., Канов Е.В., Новожеева Т.П. Влияние психотропных препаратов на фармакометаболизующую функцию печени у больных с пограничной патологией. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2001. № 3. С. 39. Shushpanova TV, Semke VYa, Kupriyanova IE, Kanov EV, Novozheeva TP. The influence of psychotropic drugs on the pharmacometabolizing function of the liver in patients with borderline pathology. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2001;3:39 (in Russian).
38. Огородова Л.М. Метаболические изменения отображают взаимодействие в системе паразит – хозяин на уровне органа мишени и целого организма. Отчет о НИР № 17-15-00018. Российский научный фонд. 2018. Ogorodova LM. Metabolic changes reflect interaction in the parasite-host system at the level of the target organ and the whole organism. Research Report No. 17-15-00018. Russian Science Foundation. 2018 (in Russian).
39. Беккер Р.А., Быков Ю.В., Быкова А.Ю. Аффективные и тревожные нарушения при патологии печени и желчных путей: эпидемиология и клинические характеристики. Психиатрия и психотерапия им. П.Б. Ганнушкина. 2023. № 2. С. 17-34. Becker RA, Bykov YuV, Bykova AYu. Affective and anxiety disorders in liver and biliary tract pathology: epidemiology and clinical characteristics. Psychiatry and Psychopharmacotherapy named after P.B. Gannushkin. 2023;2:17-34 (in Russian).
40. Menon V, Ransing R, Praharaj SK. Management of psychiatric disorders in patients with hepatic and gastrointestinal diseases. Indian J Psychiatry. 2022 Mar;64(Suppl 2):S379-S393. https://doi.org/10.4103/indianjpsychiatry.indianjpsychiatry_18_22. Epub 2022 Mar 23. PMID: 35602369; PMCID: PMC9122174.
41. Семке В.Я., Куприянова И.Е. Психотерапия: настоящее и будущее. тенденция к интеграции. сообщение 1 (обзор материалов X конгресса всемирной ассоциации психиатров). Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 1998. № 1-2. С. 118-123. Semke VYa, Kupriyanova IE. Psychotherapy: present and future. tendency towards integration. message 1 (review of materials of the Xth Congress of the World Psychiatric Association). Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 1998;1-2:118-123 (in Russian).
42. Куприянова И.Е., Семке В.Я. Качество жизни и психическое здоровье. Томск: Изд-во РАСКО, 2004. 121 с. Kupriyanova IE, Semke VYa. Quality of life and mental health. Tomsk: Publishing House RASKO, 2004:121 (in Russian).
43. Куприянова И.Е., Чуйкова К.И., Ковалева Т.А., Спивак С.В., Петрова Е.И., Минакова Ю.В. Психотерапевтические подходы в комплексной реабилитации беременных с хроническими гепатитами В и С. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2017. № 1 (94). С. 53-56. Kupriyanova IE, Chuikova KI, Kovaleva TA, Spivak SV, Petrova EI, Minakova YuV. Psychotherapeutic approaches in complex rehabilitation of pregnant women with chronic hepatitis B and C. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2017;1(94):53-56 (in Russian).

Поступила в редакцию 22.02.2025
Утверждена к печати 19.05.2025

Куприянова Ирина Евгеньевна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения пограничных состояний НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. ResearcherID I-9441-2017. ORCID iD 0000-0003-2495-7811. Author ID Scopus 6603689461/57201322290/57201322289. Author ID РИНЦ 551544. SPIN-код РИНЦ 1617-6349.

Чуйкова Кира Игоревна, д.м.н., профессор, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. ResearcherID MEP-3002-2005. ORCID iD 0009-0005-1865-7654. Author ID Scopus 6602183139. Author ID РИНЦ 590831. SPIN-код РИНЦ 7986-2709. kirainf2@mail.ru

Петрова Екатерина Игоревна, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. ResearcherID S-2768-2016. ORCID iD 0000-0001-9796-652X. Author ID Scopus 58042728000. Author ID РИНЦ 785193. SPIN-код РИНЦ 6389-5440. katyainf@mail.ru

Шушпанова Тамара Владимировна, к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинической психонейроиммунологии и нейробиологии, НИИ психического здоровья Томского НИМЦ; ведущий научный сотрудник лаборатории планирования и разработок медицинских технологий, Томский НИИ курортологии и физиотерапии – филиал Федерального ГБУЗ «Федеральный научно-клинический центр медицинской реабилитации и курортологии Федерального медико-биологического агентства». ORCID iD 0000-0002-9455-0358. SPIN-код РИНЦ 9158-9235. Scopus Author ID 6506299310. ResearcherID J-2817-2017. Author ID РИНЦ 79964.

Даваа Диана Май-ооловна, ординатор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. ResearcherID rid101120. ORCID iD 0009-0005-1570-5630. mr_nojam98@mail.ru

Таир Гузьяль, ординатор кафедры информационных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. ResearcherID MEO-8267-2025. ORCID iD 0009-0003-1875-0299. Author ID Scopus 278641. guzyal_8@mail.ru

✉ Куприянова Ирина Евгеньевна, irinakupr@rambler.ru

UDC 616.89-008.1:616.36:616.361:615.3:615.214:615.851(048)

For citation: Kupriyanova I.E., Chuikova K.I., Petrova E.I., Shushpanova T.V., Davaa D.M., Tair Guzyal. Mental disorders in the pathology of liver and biliary tract (literature review). *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2025; 2 (127): 98-108. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-2\(127\)-98-108](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-2(127)-98-108)

Mental disorders in the pathology of liver and biliary tract (literature review)

**Kupriyanova I.E.¹, Chuikova K.I.², Petrova E.I.², Shushpanova T.V.^{1,3},
Davaa D.M.², Tair Guzyal²**

¹ *Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences
Aleutskaya Street 4, 634014, Tomsk, Russian Federation*

² *Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Siberian State Medical University”
Moskovsky Trakt 2, 634050, Tomsk, Russian Federation*

³ *Tomsk Research Institute of Balneology and Physiotherapy – branch of “Federal Scientific and Clinical Center
of Medical Rehabilitation and Balneology of the Federal Medical and Biological Agency”
Rosa Luxemburg Street 1, 634009, Tomsk, Russian Federation*

ABSTRACT

Background. Among liver diseases, a key position belongs to acute and chronic viral hepatitis, among which hepatitis B and C are currently the most common ones. The lack of appropriate treatment for chronic hepatitis often provokes cirrhosis and, in some cases, liver cancer. Incidence rate of liver and biliary tract diseases tends to grow constantly. Asthenic, anxiety and depressive disorders accompany this somatic pathology. Stress and anxiety can increase the perception of pain and discomfort, disrupting socio-psychological functioning. Psychopharmacotherapy of these disorders is especially difficult, since the metabolic functions of the liver are significantly reduced. **Objective.** To determine the relationship between mental disorders and liver, and biliary tract diseases, to identify the features of the clinical picture, and the possibilities of psychopharmacotherapy. **Materials and Methods.** The information search was carried out empirically using the Russian Science Citation Index, Web of Science and Scopus databases. **Results.** Liver and biliary tract diseases (opisthorchiasis) are associated with constant physical ailments that can reduce the quality of life and lead to psychoemotional-stress response, mental nonpsychotic disorders. The possibilities of antidepressant therapy for patients with metabolic liver diseases are considered. **Conclusion.** Liver and biliary tract diseases are accompanied by psychopathological symptoms characterized by asthenic syndrome, psychovegetative manifestations, neurotic states, mood and cognitive disorders. Support from mental health professionals, timely adequate pharmacotherapy can significantly improve the quality of life of these patients.

Keywords: liver and biliary tract diseases, opisthorchiasis, neurotic states, mood disorders, antidepressants.

Received February 22, 2025

Accepted May 19, 2025

Kupriyanova Irina E., D. Sc. (Medicine), Professor, lead researcher of the Borderline States Department, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation. ResearcherID I-9441-2017. ORCID iD 0000-0003-2495-7811. Author ID Scopus 6603689461/57201322290/57201322289. Author ID RSCI 551544. SPIN-code RSCI 1617-6349.

Chuikova Kira I., D. Sc. (Medicine), Professor, professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Siberian State Medical University", Tomsk, Russian Federation. ResearcherID MEP-3002-2005. ORCID iD 0009-0005-1865-7654. Author ID Scopus 6602183139. Author ID RSCI 590831. SPIN-code RSCI 7986-2709. kirainf2@mail.ru

Petrova Ekaterina I., Cand. Sc. (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Siberian State Medical University", Tomsk, Russian Federation. ResearcherID S-2768-2016. ORCID iD 0000-0001-9796-652X. Author ID Scopus 58042728000. Author ID RSCI 785193. SPIN-code RSCI 6389-5440. katyainf@mail.ru

Shushpanova Tamara V., Cand. Sc. (Medicine), lead researcher, Laboratory of Clinical Psychoneuroimmunology and Neurobiology, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation; lead researcher, Laboratory of Planning and Development of Medical Technologies, Tomsk Research Institute of Balneology and Physiotherapy, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-9455-0358. SPIN-code RSCI 9158-9235. Author ID Scopus 6506299310. ResearcherID J-2817-2017. Author ID RSCI 79964.

Davaa Diana M., resident of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Siberian State Medical University", Tomsk, Russian Federation. ResearcherID rid101120. ORCID iD 0009-0005-1570-5630. mr_nojam98@mail.ru

Tair Guzyal, resident of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Siberian State Medical University", Tomsk, Russian Federation. ResearcherID MEO-8267-2025. ORCID iD 0009-0003-1875-0299. Author ID Scopus 278641. guzyal_8@mail.ru



Kupriyanova Irina E., irinakupr@rambler.ru

УДК 616.892.32:611.812:611.018.73:616-072(048.8)

Для цитирования: Мельник А.А., Базарный В.В., Дик К.П., Сиденкова А.П. Значение онтогенетической общности и морфофункционального сходства гиппокампа и буккального эпителия для разработки малоинвазивных методов диагностики болезни Альцгеймера (обзор литературы). Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2025. № 2 (127). С. 109-118. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-2\(127\)-109-118](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-2(127)-109-118)

Значение онтогенетической общности и морфофункционального сходства гиппокампа и буккального эпителия для разработки малоинвазивных методов диагностики болезни Альцгеймера (обзор литературы)

Мельник А.А., Базарный В.В., Дик К.П., Сиденкова А.П.

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России
Россия, 620028, Екатеринбург, ул.Репина, 3

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Болезнь Альцгеймера – социально значимая проблема, поскольку она является одной из ведущих причин инвалидизации пациентов, значительно снижает качество их жизни. Существует необходимость найти способ диагностики, который позволил бы выявлять мозговые морфологические нарушения на додементных этапах заболевания. Высокая вовлеченность гиппокампальных структур в альцгеймеровскую патологию детерминирует необходимость её изучения в целях ранней нейродегенеративных заболеваний. Актуальной научной задачей является поиск биологической ткани, получаемой малоинвазивно, имеющей эмбриональную общность с гиппокампом, что детерминирует структурную схожесть клеток в норме и при дегенерации. Ткань буккального эпителия (БЭ) и ЦНС имеют эктодермальное происхождение в эмбриогенезе, это позволяет рассматривать гистологическое исследование буккального эпителия как неинвазивный метод изучения дегенеративных процессов в ЦНС. **Цель:** описательный обзор онтогенетической общности и морфофункционального сходства тканей гиппокампа и буккального эпителия, их участия в генезе нейродегенеративных заболеваний для дальнейшей разработки малоинвазивных методов диагностики БА. **Материалы и методы:** описательный обзор научных работ из текстовой базы данных медицинских публикаций PubMed и научной электронной библиотеки eLibrary по ключевым словам. Поэтапный отбор информации произведен в декабре 2024 г. Объем поиска не ограничивался давностью публикации. В соответствии с критериями включения и исключения для данного обзора было отобрано 13 статей, опубликованных с 2012 по 2024 г. **Результаты и выводы.** Клеточная структура БЭ подвергнута возрастным изменениям, в условиях нейродегенерации объем признаков «старения» в клеточных структурах БЭ увеличивается. Буккальный эпителий представляет собой многообещающую периферическую ткань для выявления потенциальных маркеров БА, поскольку, подобно клеткам мозга, происходит из дифференцированной эктодермальной ткани. Метод получения клеток буккального эпителия малотравматичный, быстрый и экономичный. В диагностическом процессе необходимо учитывать исключительную важность параллельной оценки собственно когнитивных функций пациентов и результатов нейровизуализационных исследований.

Ключевые слова: буккальный эпителий, болезнь Альцгеймера, гиппокамп, диагностические методы.

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Альцгеймера – социально значимая проблема, характеризующаяся широким распространением, большой социальной нагрузкой, поскольку она является одной из ведущих причин инвалидизации, значительно снижает качество жизни пациентов и членов их семей. Болезнь Альцгеймера считается лидирующей причиной деменции (около 60-70% всех случаев). Ранее нами подчеркивалось, что увеличение доли пожилого населения ставит перед национальными правительствами задачу разработки механизмов по снижению экономического бремени болезней, решению социальных и психологических проблем стареющего населения и содействующих сохранению

здоровья в пожилом возрасте [1]. Нами рекомендована система обучения и адаптации пожилых к новому уровню жизни, её новым условиям, связанным с процессом старения, в виде специальных многопрофильных центров, реализующих задачи по укреплению здоровья [2]. Более 20 лет внимание ученых сосредоточено на поиске малоинвазивных методов с минимальным вмешательством для раннего выявления болезни Альцгеймера. В связи с трудностями и ограниченностью проведения прижизненного биопсийного исследования существует необходимость найти способ структурной диагностики, который позволил бы выявлять мозговые морфологические нарушения на додементных этапах заболевания.

Решение этой задачи большинством исследователей связывается с попытками изучить морфофункциональное состояние гиппокампальных структур, поскольку они тесно связаны с когнитивной функцией и нейрогенезом в мозге и оказываются одними из наиболее уязвимых локусов мозга уже на ранних этапах развития БА [3]. Были предложены различные гипотезы для понимания причины уязвимости гиппокампа, такие как агрегация белков, митохондриальный стресс, кальциевая нагрузка. Выявлено наличие аномалий в цитохромоксидазах и митохондриальной морфологии нейрона гиппокампа при БА, уменьшение числа митохондрий вызывает снижение энергетического потенциала клетки, что определяет связь митохондриальных аномалий и окислительного повреждения с развитием БА [4]. Уменьшенный объем гиппокампа рассматривается как причинный механизм риска развития БА с поздним началом. Избыточное образование или сниженное выведение бета-амилоида при БА ведет к нейрональной дегенерации гиппокампа [5]. Хотя дегенерация гиппокампа отмечается и при других нейродегенеративных заболеваниях (деменция с тельцами Леви), степень патологических изменений в гиппокампе выше при БА. При прогрессировании БА атрофия медиальной, височной и гиппокампальной областей является структурным маркером при МРТ. Отсутствие экспрессии сиртуина в нейронах гиппокампа ухудшает когнитивные функции, включая недавнюю память и пространственное обучение. Пронейрогенный образ жизни может задержать нейродегенерацию [6]. Нейропатологические аномалии при БА включают потерю нейронов и глиоз в гиппокампе [7]. Объемы слоев гиппокампа (*stratum radiatum*, *stratum lacunosum*, *stratum moleculare*, *subiculum*, *stratum pyramidale*) двусторонне утрачиваются у пациентов с БА. Потеря объема в слоях гиппокампа определяется с помощью технологии сегментации 7 Т МРТ – перспективного инструмента исследования БА [8]. Хотя этиология БА до конца не изучена, патофизиология БА демонстрирует нейровоспаление, накопление пептидов Аβ и фосфорилированного тау и окислительный стресс. Накопление mAPP и Аβ вызывает митохондриальные, синаптические, ауто- и митофагические аномалии в нейронах гиппокампа, что приводит к нейрональной дисфункции [9]. На ранней стадии БА тау-белок накапливается в энторинальной коре и позже распространяется в гиппокамп, играющий главную роль в сохранении памяти [10]. Визуализация Ca^{2+} *in vivo* у мышей с дефицитом кластерных протокадгеринов (сPCDH) выявила измененную активность нейронных ансамблей. Одна из функций PCDHβ – модуляция активности нейронного ансамбля в гиппокампе для содействия различению контекста [11].

Анатомические и гистологические исследования аутопсий мозга больных БА показали, что нейродегенерация начинается во втором слое энторинальной коры и постепенно распространяется на гиппокамп, височную кору, лобно-теменную кору и подкорковые ядра. При БА нейрофибрилярные клубки сначала аккумулируются в области СА1 гиппокампа, а затем постепенно поражают регионы гиппокампа (субикюлюм, СА2, СА3 и зубчатую извилину) [12]. Тау-положительные нейроны связаны с отложениями Аβ через их аксональные проекции в мозге при БА. Отложение тау первоначально охватывает входные области гиппокампа и проекционные зоны с антероградной прогрессией через гиппокампальную схему. Распространение нарушения тау происходит через нейроанатомические пути при старении гиппокампа [13]. На более поздних стадиях заболевания наблюдается разъединение между зубчатой извилиной и субрегионами гиппокампа, что приводит к когнитивным расстройствам [7]. По мнению ряда исследователей, столь высокая заинтересованность гиппокампальных структур при БА детерминирует необходимость изучения в целях ранней нейродегенеративных заболеваний. Атрофия гиппокампа менее выражена при деменции с тельцами Леви (ДТЛ), чем при БА. Дегенерация гиппокампа и толщина коры медиальной височной доли связаны с тяжестью когнитивных симптомов, т.е. атрофия этих структур рассматривается как потенциальный показатель БА и может частично опосредовать специфические когнитивные симптомы ДТЛ [14]. Изучение морфофункциональных особенностей гиппокампа перспективно для понимания механизмов нормального и патологического старения.

Чтобы иметь более точные представления об объеме поражения гиппокампа и головного мозга, необходимо найти и исследовать такой материал, который будет доступен для изучения менее инвазивным путем и способен демонстрировать патологические преобразования, идентичные изменениям в гиппокампе. В последние годы определился интерес к исследованию буккального эпителия. Нами изучены корреляции про- и противовоспалительных факторов ротовой жидкости, цитологических изменений БЭ с результатами нейропсихологического тестирования. Полученные результаты свидетельствуют о специфичности патологических изменений в ротовой жидкости и БЭ, что позволяет использовать их исследование как диагностический маркер БА. В рамках гипотезы нейродегенеративного поражения церебральных структур нами предлагается алгоритм исследований состояния полости рта для наиболее раннего выявления и прогноза когнитивного дефицита [15, 16].

Одна из причин – ЦНС и БЭ в процессе эмбриогенеза происходят из одного зародышевого листка и имеют эктодермальное происхождение. Знание откуда и когда развивается конкретная часть нервной системы и какие морфогены задействованы, позволит идентифицировать артериовенозные мальформации и определить причинно-следственную связь [17]. Первичная эктодерма – эпибласт дифференцируется на зародышевую и внезародышевую эктодерму. Из зародышевой эктодермы образуются кожная эктодерма, нейроэктодерма, плакоды, прехордальная пластинка, материал первичной полоски и первичного узелка. Внезародышевая эктодерма является источником образования эпителиальной выстилки амниона. Меньшая часть зародышевой эктодермы, расположенная над хордой (нейроэктодерма), дает начало дифференцировке нервной трубки и нервного гребня. Кожная эктодерма запускает процесс многослойного плоского эпителия кожи (эпидермис) и её производных, эпителия органов полости рта, эмали и кутикулы зубов [18]. Сходство онтогенетического развития и строения может играть важную роль в поиске прижизненного малоинвазивного метода диагностики БА. Другая причина – доступность и неинвазивность получения БЭ для лабораторного исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Описательный обзор онтогенетической общности и морфофункционального сходства тканей гиппокампа и буккального эпителия, их участия в генезе нейродегенеративных заболеваний с целью дальнейшей разработки малоинвазивных методов диагностики БА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

При составлении описательного обзора тематических исследований был проведен поиск научной литературы, размещенной в текстовой базе данных медицинских публикаций PubMed и в научной электронной библиотеке eLibrary, по отобранному ключевым словам: буккальный эпителий, болезнь Альцгеймера, гиппокамп (buccal epithelium, Alzheimer's disease, hippocampus). По результатам систематического поиска было найдено 150 публикаций.

Критерии включения: полнотекстовые публикации (метаанализы, оригинальные исследования, описательные обзоры), выбранные с использованием ключевых слов. Публикации, включенные в обзор, должны были содержать описание, анализ или результаты исследований, в которых участвовали пациенты с болезнью Альцгеймера, диагностированной по критериям МКБ-10 или DSM-5.

Критерии исключения: участники, входившие в группы выборочного наблюдения, которые не были верифицированы как пациенты с диагностированной болезнью Альцгеймера в соответствии с критериями МКБ-10 и DSM-5.

Источники информации: поэтапный отбор информации произведен в декабре 2024 г. Найдено 150 публикаций, из них 78 полнотекстовых статей.

В соответствии с критериями включения и исключения в материалах обзора использовалось 13 публикаций (табл. 1).

Используя комбинацию вышеуказанных ключевых слов, которая обеспечивает высококачественное описание контента и повышает эффективность поиска публикаций, проведен описательный систематизированный обзор научных публикаций на основе обобщения информации, полученной из различных источников. Публикации были отобраны с использованием критериев включения. Материалами исследования были публикации, включенные в электронную поисковую систему биомедицинской литературы PubMed и российскую научную электронную библиотеку eLIBRARY. Объем поиска не ограничивался временем с момента публикации статьи, поскольку одной из задач настоящего обзора было определение онтогенетического и морфофункционального сходства гиппокампа и БЭ. В результате в список литературы включены не только работы 5-летней и менее давности, но и опубликованные 10 и более лет назад. Обзор 13 статей, опубликованных с 2012 по 2024 г. и идентифицированных в базе данных PubMed в соответствии с указанными выше ключевыми словами, представлен в разделах «Результаты» и «Обсуждение», где приводится анализ и интерпретация данных.

Т а б л и ц а 1. Процесс отбора публикаций для анализа и систематического обзора

Общее количество тематических публикаций для контент-анализа	Всего найдено 150 публикаций, из которых PubMed – 6, eLibrary – 144	Исключены 3 дублирующиеся (тождественные) публикации
Общее количество отобранных публикаций	Отобрано 78 полнотекстовых отечественных и зарубежных публикаций	Исключены не соответствующие аннотации и тематике исследования 66 публикаций
Критерий соответствия	Отобраны в соответствии с аннотацией и тематикой исследования 17 публикаций	Исключены не соответствующие критериям исследования 39 публикаций
Критерий включения	Включены в материалы литературного обзора 13 публикаций	

РЕЗУЛЬТАТЫ

Многие исследователи стремятся найти и разработать малоинвазивный, экономичный, быстрый, безопасный и информативный метод додементной диагностики БА. Особую ценность представляет диагностика, выполняемая на раннем клиническом этапе заболевания – при синдроме мягкого когнитивного снижения (Mild Cognitive Impairment, MCI), результатом которой является формирование групп высокого риска прогрессивного течения когнитивного расстройства. Периферические ткани эктодермального происхождения уже не одно десятилетие вызывают интерес ученых как потенциальный материал для изучения морфологических нарушений, коррелирующих с нейродегенерацией, что в перспективе позволит

положить начало интеграции лечебно-профилактических мероприятий на доклиническом этапе развития заболевания. Буккальный эпителий рассматривается большинством специалистов как доступный и информативный биоматериал для изучения и исследования. С целью оценки используются три лабораторных метода. Цитологический анализ буккальных цитогрaмм позволяет выявить кариологические и цитоплазматические аномалии. Иммуоцитохимический метод способен определить экспрессию различных регуляторных молекул в клетке и на её поверхности. Молекулярно-биологическое исследование направлено на выявление генетических аномалий, длины теломер и т.д. В таблице 2 представлены основные изменения БЭ при БА.

Т а б л и ц а 2. **Онтогенетическая общность гиппокампа и буккального эпителия**

Автор, год публикации, идентификатор цифрового объекта	Концепция авторов
François M, Leifert W, Hecker J et al., 2014 [19] https://doi.org/10.1002/cyto.a.22453	Исследование продемонстрировало значительные изменения в буккальных клетках, выделенных от обследованных, включая соотношение типов буккальных клеток, повышенное содержание ядерной ДНК, ядерную циркуляцию и соотношение содержания ДНК/нейтральных липидов у лиц с мягким когнитивным расстройством и БА по сравнению с контролем
Siddiqui MS, Francois M, Rainey-Smith S et al., 2020 [20] https://doi.org/10.3390/life10080141	Регенеративный потенциал мозга, который, как было обнаружено, изменяется при БА, может отражаться в слизистой оболочке щек. Изучение клеток слизистой оболочки щек у здоровых лиц выявило уменьшение диаметра ядра и диаметра клеток с увеличением возраста
Базарный В.В., Сиденкова А.П., Резайкин А.В. и др., 2021 [15] https://doi.org/10.34922/AE.2021.34.4.007	Исследование связано с предположением об общности эктодермального происхождения нервной ткани и БЭ, чем могут быть обусловлены системные патологические изменения в тканях единого зародышевого эмбрионального листка. Получены результаты, свидетельствующие о специфичности патологических изменений в БЭ для БА, что позволяет использовать исследование этих материалов для получения дополнительных диагностических маркеров
Мякотных В.С., Сиденкова А.П., Харитоновна М.П. и др., 2022 [16] https://doi.org/10.34922/AE.2022.35.3.014	Клеточные структуры БЭ ротовой полости человека демонстрируют цитологическое и ядерное морфологическое строение, которое может свидетельствовать об ускоренном старении и/или нейродегенеративных расстройствах, таких как БА, при этом они доступны для исследования минимально инвазивным способом
Мякотных В.С., Сиденкова А.П., Базарный В.В. и др., 2022 [22] https://doi.org/10.26617/1810-3111-2022-1(114)-5-36	Связь деградации клеточных структур БЭ и грубого нейродегенеративного дефекта когнитивных функций соотносится с результатами зарубежных публикаций. По мнению многих авторов, это свидетельствует о снижении процессов регенерации головного мозга, т.е. регенеративного потенциала буккальных клеток при БА
Пальцев М.А., Зуев В.А., Кожевникова Е.О. и др., 2017 [23]	БЭ представляет собой многообещающую периферическую ткань для выявления потенциальных маркеров БА, поскольку, подобно клеткам мозга, происходит из дифференцированной эктодермальной ткани. В обонятельном эпителии у пациентов с БА выявлено повышение экспрессии гиперфосфорилированной формы τ -протеина и пептида А β . В БЭ при БА показано снижение длины теломер и повышение синтеза τ -протеина
Лобзин В.Ю., Григорьев С.Г., Емелин А.Ю. и др., 2016 [24]	Способ позволяет просто, с высокой чувствительностью и специфичностью осуществить дифференциальную диагностику различных форм деменции за счет комплексной оценки оптимальных показателей клинико-нейропсихологических и ликворологических данных
Лобзин В.Ю., 2015 [25] https://doi.org/10.17116/jnevro201511511172-79	ПЭТ с 18-ФДГ как метод инструментальной диагностики позволяет за длительное время до манифестации выраженных когнитивных расстройств определять зоны церебрального гипометаболизма. Спектроскопические и волюметрические методики, доступные при проведении МРТ, подтверждают значимость оценки метаболических и минимальных объемных изменений поясной извилины, лобных и височных отделов мозга

Kose Ozlece H, Findik Guvendi G, Huseyinoglu N et al., 2018 [26] https://doi.org/10.2147/NDT.S157731	Выявлено нарушение ядерно-цитоплазматического соотношения в клетках БЭ при болезнях Альцгеймера и Паркинсона в сравнении с нормой
François M, Fenech MF, Thomas P et al., 2016 [27] https://doi.org/10.2174/1567205013666160315112151	Уровень Аβ, измеренный по частоте встречаемости клеток, содержащих сигнал Аβ, а также по площади и интегралу сигнала Аβ, оказался значительно выше в группе лиц с БА по сравнению с контрольной группой
Mathur S, Glogowska A, McAvoy E et al., 2014 [28] https://doi.org/10.3233/JAD-130866	По данным трёхмерного (3D) анализа теломер в клетках слизистой оболочки полости рта у здоровых людей 3D-профили теломер значительно отличаются от профилей пациентов с лёгкой, умеренной и тяжёлой формами БА. Для групп пациентов с БА разной степени тяжести характерны свои профили. Увеличение количества теломер и их агрегация, снижение длины теломер от нормальной до тяжёлой формы БА определяют отдельные стадии заболевания
Thomas P, Hecker J, Faunt J et al., 2007 [29] https://doi.org/10.1093/mutage/gem029	Обнаружены статистически значимые ($p < 0,0001$) более низкие частоты базальных клеток, клеток конденсированного хроматина и кариолитических клеток у пациентов с БА
Bolognesi C, Bonassi S, Knasmueller S et al., 2015 [30] https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2015.07.002	Повышенное количество клеток БЭ с микроядрами встречается у пациентов с хроническими заболеваниями, БА и синдромом Дауна в сравнении со здоровыми добровольцами

Изложенные нами представления об эмбриональной общности БЭ и гиппокампа как о тканях эктодермального развития позволяет исследователям предположить схожесть строения клеток этих тканей и прогнозировать аналогичные структурные нарушения при дегенеративном процессе, что обуславливает возможность комбинированного диагностического подхода, оценивающего как морфологический клеточный субстрат, так и имеющийся дефицит познавательных функций [15].

Лабораторные результаты исследований

Возрастные изменения размера ядра и диаметра клеток слизистой оболочки щек у лиц с феноменологически нормативным старением исследователи соотносят с возраст-ассоциированным снижением регенеративного потенциала мозга. Ядерная округлость (мера нерегулярной формы ядра) была выше в ядрах буккальных клеток при БА, чем при легких когнитивных нарушениях и в контроле [20]. При патологическом ускоренном старении, примером которого является БА, изменения в буккальных клетках значимо отличаются по выраженности патологии (содержание ядерной ДНК, ядерная циркуляция, соотношение содержания ДНК и нейтральных липидов) от биоматериала субъектов с нормальным старением [19]. Вовлеченность в единый патологический процесс периферических и центральных тканей доказана вкладом идентичных биомаркеров – повышение экспрессии гиперфосфорилированной формы τ -протеина и пептида Аβ, укорочение теломер и интенсивный синтез τ -протеина в эпителиальных клетках. Авторы указывали на патологию гиппокампов, учитывая отклонения в результатах когнитивных тестов [15, 16, 21, 22]. Оценка концентрации Sirt1, Sirt3, Sirt6 в слюне у долгожителей может применяться как критерий ранней прижизненной молекулярной диагностики БА [23]. Изменения «белковой исто-

рии» БЭ (снижение экспрессии бета-амилоида, NF- κ B, тау-протеина, клаудина, белка S100) соотносится с известными белковыми маркерами крови, выявляемыми при когнитивных расстройствах, что рассматривается исследователями как доказательство вовлечения БЭ в патологический процесс при нейродегенерации. Авторами научных публикаций выявлено несколько типов нарушений БЭ у пациентов с БА. К ним отнесены снижение уровня базальных, кариолитических клеток и клеток с конденсированным хроматином, рост числа клеток БЭ с микроядрами, нарушение ядерно-цитоплазматического соотношения, включения β -амилоидов в клетках БЭ у больных БА, увеличение количества теломер и их агрегация в сочетании со снижением длины теломер клеток БЭ. Типы этих патологий различаются в сопоставимых по возрасту группах здоровых пожилых, лиц с легкими когнитивными нарушениями, больных с альцгеймеровской деменцией.

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на очевидную актуальность вопросов неинвазивной диагностики БА и доступность ткани БЭ для анализа, встречается мало исследований, посвященных изучению его диагностического потенциала при нейродегенерации. В единичных публикациях сопоставляются результаты буккальной цитогаммы и традиционных нейропсихологических шкал [31]. Концептуальная основа планирования таких исследований – понимание онтогенетической общности и морфофункционального сходства гиппокампа и БЭ и предположение о том, что патологические изменения в одной из этих тканей при старении совпадают с подобными изменениями в другой ткани. Это было показано, например, в совместной публикации канадских и нидерландских авторов, указавших, что характер изменения теломер в клетках БЭ отражает стадию БА [28].

Рассматривая значение исследования БЭ в диагностике БА, необходимо учитывать существующие подходы в оценке клинической ценности лабораторных тестов. Обычно для этих целей рассчитывают диагностическую чувствительность и диагностическую специфичность. Для того чтобы появились основания рассматривать патологию БЭ как биомаркер БА, необходимо оценить точность предсказаний этой диагностической модели, например посредством суммарной оценки диагностической эффективности буккальной цитогаммы с применением ROC-анализа (Receiver Operating Characteristic), заключающегося в построении ROC-кривой, отображающей чувствительность и специфичность модели логистической регрессии, и в определении площади под ней – AUC (Area Under Curve) [32]. Основываясь на таком подходе, следует констатировать, что диагностические характеристики параметров БЭ при БА не были определены ни в одном из обсуждаемых выше исследований.

Потенциально можно использовать и другой подход, допускающий возможность применения БЭ в диагностическом процессе при нейродегенерации, для этого необходимо подтвердить наличие уже известных биомаркеров БА в этой ткани. Отечественные авторы не только выявили наличие идентичных белковых маркеров БА в лимфоцитах крови и БЭ, но и полагают, что эти находки указывают на наличие нейрокогнитивного заболевания или на риск развития такого заболевания [24, 25]. Кроме того, следует отметить, что исследование экспрессии сигнальных молекул в периферических тканях является лишь частью диагностической процедуры БА и должно быть дополнено другими методами [14].

Исследуя БЭ, некоторые авторы задались вопросом, может ли состояние ротовой полости хотя бы косвенно указывать на вероятность развития в самое ближайшее время и/или уже присутствие легкого когнитивного нарушения в конкретном случае? В этом плане весьма интересными представляются исследования, посвященные поиску маркеров или же предикторов старения, присутствующих в полости рта, таких как состояние зубного ряда, патология пародонта. В ряде исследований подтверждены этиопатологические связи между возраст-ассоциированными заболеваниями пародонта и структурной патологией БЭ, что безусловно, требует дальнейшего изучения в свете темы настоящей статьи [33]. Ограничениями исследований, подвергнутых выполненному нами анализу, является особенность описываемых выборок, часто представленных пациентами с высокой коморбидностью различных соматических заболеваний. Это требует дифференцировки изменений в БЭ при нейродегенерации и вследствие

соматических, инфекционных и иных причин, поскольку эти факторы, в равной мере как и непосредственно фактор старения, могут приводить к структурным изменениям БЭ [34]. Изолированное использование той или иной диагностической методики, вероятнее всего, не даст целостного представления о наличии предикторов или наиболее ранних, в том числе доклинических, признаков дегенеративного процесса, что детерминирует необходимость разработки комплексного диагностического подхода [31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описательный анализ научных публикаций, посвященный онтогенетической общности и морфофункциональному сходству тканей гиппокампа и БЭ и их участию в генезе нейродегенеративных заболеваний, аргументированно показал, что БЭ может рассматриваться как перспективный биологический материал для использования в ранней диагностике БА. Результаты исследований выявили, что клеточная структура БЭ подвергнута возрастным изменениям, в условиях нейродегенерации объем признаков «старения» в клеточных структурах БЭ увеличивается. Соответственно БЭ представляет собой многообещающую периферическую ткань для выявления потенциальных маркеров БА, поскольку, подобно клеткам мозга, происходит из дифференцированной эктодермальной ткани. Метод получения клеток БЭ малотравматичный, быстрый и экономичный. Однако следует отметить, что до сих пор не получены доказательства эффективности использования БЭ в ранней диагностике БА. В диагностическом процессе целесообразно учитывать исключительную важность параллельной оценки собственно когнитивных функций пациентов и результатов нейровизуализационных исследований.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено в рамках бюджетного финансирования ФГБОУ ВО «Уральский ГМУ» Минздрава России.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Проведён контент-анализ научных публикаций, клиническое исследование не проводилось, в связи с чем не требовалось его рассмотрение в локальном этическом комитете.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Хетагурова А.К., Галиулина О.В., Сиденкова А.П., Набойченко Е.С. Актуальность межведомственного взаимодействия для формирования механизмов здорового старения. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2018. Т. 26, № 2. С. 68-71. Khetagurova AK, Galiulina OV, Sidenkova AP, Na-

- boychenko ES. The Actuality of inter-sectoral interaction in development of mechanisms of healthy aging. *Problems of Social Hygiene of Health Care and History of Medicine*. 2018 Mar;26(2):68-71. <https://doi.org/10.1016/0869-866X-2018-26-2-68-71>. PMID: 30184389 (in Russian).
2. Мякотных В.С., Сиденкова А.П., Боровкова Т.А., Березина Д.А. Медицинские, психологические, социальные и гендерные аспекты старения в современной России. *Успехи геронтологии*. 2014. Т. 27, № 2. С. 302-309. Myakotnykh VS, Sidenkova AP, Borovkova TA, Berezina DA. Medical, psychological, social and gender aspects of aging in modern Russia. *Advances in Gerontology*. 2014;27(2):302-9. PMID: 25306663 (in Russian).
 3. Hu K, Li Y, Yu H, Hu Y. CTBP1 confers protection for hippocampal and cortical neurons in rat models of Alzheimer's disease. *Neuroimmunomodulation*. 2019; 26(3):139-152. <https://doi.org/10.1159/000500942>. Epub 2019 Jul 24. PMID: 31340205.
 4. Hirai K, Aliev G, Nunomura A, Fujioka H, Russell RL, Atwood CS, Johnson AB, Kress Y, Vinters HV, Tabaton M, Shimohama S, Cash AD, Siedlak SL, Harris PL, Jones PK, Petersen RB, Perry G, Smith MA. Mitochondrial abnormalities in Alzheimer's disease. *J Neurosci*. 2001 May 1;21(9):3017-23. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-09-03017.2001>. PMID: 11312286; PMCID: PMC6762571.
 5. Lancaster TM, Hill MJ, Sims R, Williams J. Microglia – mediated immunity partly contributes to the genetic association between Alzheimer's disease and hippocampal volume. *Brain Behav Immun*. 2019 Jul; 79:267-273. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.02.011>. Epub 2019 Feb 15. PMID: 30776473; PMCID: PMC6605284.
 6. Rao YL, Ganaraja B, Murlimanju BV, Joy T, Krishnamurthy A, Agrawal A. Hippocampus and its involvement in Alzheimer's disease: a review. *3 Biotech*. 2022 Feb;12(2):55. <https://doi.org/10.1007/s13205-022-03123-4>. Epub 2022 Feb 1. PMID: 35116217; PMCID: PMC8807768.
 7. Ball MJ, Fisman M, Hachinski V, Blume W, Fox A, Kral VA, Kirshen AJ, Fox H, Merskey H. A new definition of Alzheimer's disease: a hippocampal dementia. *Lancet*. 1985 Jan 5;1(8419):14-6. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(85\)90965-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(85)90965-1). PMID: 2856948.
 8. Boutet C, Chupin M, Lehericy S, Marrakchi-Kacem L, Epelbaum S, Poupon C, Wiggins C, Vignaud A, Hasboun D, Defontaine B, Hanon O, Dubois B, Sarazin M, Hertz-Pannier L, Colliot O. Detection of volume loss in hippocampal layers in Alzheimer's disease using 7 T MRI: a feasibility study. *NeuroimageClin*. 2014 Jul 31;5:341-8. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2014.07.011>. PMID: 25161900; PMCID: PMC4141975.
 9. Reddy PH, Yin X, Manczak M, Kumar S, Pradeepkiran JA, Vijayan M, Reddy AP. Mutant APP and amyloid beta-induced defective autophagy, mitophagy, mitochondrial structural and functional changes and synaptic damage in hippocampal neurons from Alzheimer's disease. *Hum Mol Genet*. 2018 Jul 15;27(14):2502-2516. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddy154>. PMID: 29701781; PMCID: PMC6031001.
 10. Knierim JJ. The hippocampus. *Curr Biol*. 2015 Dec 7; 25(23):R1116-21. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2015.10.049>. PMID: 26654366.
 11. Asai H, Ohkawa N, Saitoh Y, Ghandour K, Murayama E, Nishizono H, Matsuo M, Hirayama T, Kaneko R, Muramatsu SI, Yagi T, Inokuchi K. Pcdh β deficiency affects hippocampal CA1 ensemble activity and contextual fear discrimination. *MolBrain*. 2020 Jan 20;13(1):7. <https://doi.org/10.1186/s13041-020-0547-z>. PMID: 31959219; PMCID: PMC6971911.
 12. de Flores R, La Joie R, Chételat G. Structural imaging of hippocampal subfields in healthy aging and Alzheimer's disease. *Neuroscience*. 2015 Nov 19; 309:29-50. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.08.033>. Epub 2015 Aug 22. PMID: 26306871.
 13. Lace G, Savva GM, Forster G, de Silva R, Brayne C, Matthews FE, Barclay JJ, Dakin L, Ince PG, Wharton SB; MRC-CFAS. Hippocampal tau pathology is related to neuroanatomical connections: an ageing population-based study. *Brain*. 2009 May;132(Pt5):1324-34. <https://doi.org/10.1093/brain/awp059>. Epub 2009 Mar 24. PMID: 19321462.
 14. Elder GJ, Mactier K, Colloby SJ, Watson R, Blamire AM, O'Brien JT, Taylor JP. The influence of hippocampal atrophy on the cognitive phenotype of dementia with Lewy bodies. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2017 Nov; 32(11):1182-1189. <https://doi.org/10.1002/gps.4719>. Epub 2017 Apr 20. PMID: 28425185; PMCID: PMC5655697.
 15. Базарный В.В., Сиденкова А.П., Резайкин А.В., Мякотных В.С., Боровкова Т.А., Селькина Е.О., Полушина Л.Г., Максимова А.Ю., Ванькова Е.А. Возможность использования результатов исследования ротовой жидкости и буккального эпителия в диагностике болезни Альцгеймера. *Успехи геронтологии*. 2021. Т. 34, № 4. С. 550-557. Bazarnyi VV, Sidenkova AP, Rezaikin AV, Myakotnykh VS, Borovkova TA, Selkina EO, Polushina LG, Maximova AY, Van'kova EA. The possibility of using the results of the study of oral fluid and buccal epithelium in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Advances in Gerontology*. 2021;34(4):550-557. <https://doi.org/10.34922/AE.2021.34.4.007> (in Russian).
 16. Мякотных В.С., Сиденкова А.П., Харитоновна М.П., Мещанинов В.Н., Мельник А.А., Хилюк Д.А. Состояние ротовой полости в ранней диагностике и прогнозировании когнитивных расстройств. *Успехи геронтологии*. 2022. Т. 35, № 3. С. 418-428. Myakotnykh VS, Sidenkova AP, Kharitonova MP, Meshchaninov VN, Melnik AA, Khilyuk DA. The state of the oral cavity in the early diagnosis and prediction of cognitive disorders. *Advances in Gerontology*. 2022;35(3): 418-428. <https://doi.org/10.34922/AE.2022.35.3.014> (in Russian).

17. de Lahunta A, Glass EN, Kent M. Embryonic development of the central nervous system. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2016 Mar;46(2):193-216. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2015.10.011>. Epub 2015 Dec 15. PMID: 26698228.
18. Haldipur P, Dang D, Millen KJ. *Embryology. Handb Clin Neurol.* 2018;154:29-44. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63956-1.00002-3>. PMID: 29903446; PMCID: PMC6231496.
19. François M, Leifert W, Hecker J, Faunt J, Martins R, Thomas P, Fenech M. Altered cytological parameters in buccal cells from individuals with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Cytometry A.* 2014 Aug;85(8):698-708. <https://doi.org/10.1002/cyto.a.22453>. Epub 2014 Feb 25. PMID: 24616437.
20. Siddiqui MS, Francois M, Rainey-Smith S, Martins R, Masters CL, Ames D, Rowe CC, Macaulay LS, Fenech MF, Leifert WR. Evaluation of GammaH2AX in buccal cells as a molecular biomarker of DNA damage in Alzheimer's disease in the AIBL Study of Ageing. *Life (Basel).* 2020 Aug 6;10(8):141. <https://doi.org/10.3390/life10080141>. PMID: 32781776; PMCID: PMC7459751.
21. Пухальская А.Э., Линькова Н.С., Умнов Р.С., Козлов К.Л., Кветной И.М., Пальцев М.А. Сиртуины: предиктивная молекулярная диагностика болезни Альцгеймера у долгожителей. *Молекулярная медицина.* 2022. Т. 20, № 1. С. 31-34. Pukhal'skaya AE, Linkova NS, Umnov RS, Kozlov KL, Kvetnoy IM, Pal'tsev MA. Sirtuins: predictive molecular diagnostics of Alzheimer's disease in long-livers. *Molecular Medicine.* 2022;20(1):31-34. <https://doi.org/10.29296/24999490-2022-01-05> (in Russian).
22. Мякотных В.С., Сиденкова А.П., Базарный В.В., Мельник А.А., Уразаева А.Т., Хилюк Д.А. Диагностические возможности исследования буккального эпителия у пожилых пациентов с когнитивными нарушениями. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии.* 2022. № 1 (114). С. 40-45. Myakotnykh VS, Sidenkova AP, Bazarnyi VV, Melnik AA, Urazaeva AT, Khilyuk DA. Diagnostic possibilities of studying the buccal epithelium in the elderly with cognitive impairments. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry.* 2022;1(114):40-45. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2022-1\(114\)-5-36](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2022-1(114)-5-36) (in Russian).
23. Пальцев М.А., Зуев В.А., Кожевникова Е.О., Линькова Н.С., Кветная Т.В., Полякова В.О., Кветной И.М. Молекулярные маркеры ранней диагностики болезни Альцгеймера: перспективы исследования в периферических тканях. *Успехи геронтологии.* 2017. Т. 30, № 6. С. 809-817. Pal'tsev MA, Zuev VA, Kozhevnikova EO, Linkova NS, Kvetnaya TV, Polyakova VO, Kvetnoy IM. Molecular markers of early diagnosis of Alzheimer's disease: research prospects in peripheral tissues. *Advances in Gerontology.* 2017;30(6):809-817 (in Russian).
24. Лобзин В.Ю., Григорьев С.Г., Емелин А.Ю., Алексеева Л.А. Способ дифференциальной диагностики болезни Альцгеймера, сосудистой и смешанной деменции. RU 2578188C1. Оpubл. 2016.03.20. Lobzin VYu, Grigoriev SG, Emelin AYU, Alekseeva LA. Method of differential diagnostics of Alzheimer's disease, vascular and mixed dementia. RU 2578188C1. Publ. 2016.03.20 (in Russian).
25. Лобзин В.Ю. Комплексная ранняя диагностика нарушений когнитивных функций. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2015. Т. 115, № 11. С. 72-79. Lobzin VYu. Comprehensive early diagnosis of cognitive impairment. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2015;115(11):72-79. <https://doi.org/10.17116/jnevro201511511172-79> (in Russian).
26. Kose Ozlece H, Findik Guvendi G, Huseyinoglu N, Ehi Y, Kivrak Y. Cytological and cytometric analysis of oral mucosa in patients with Alzheimer's and Parkinson's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2018 Jul 31; 14:1901-1906. <https://doi.org/10.2147/NDT.S157731>. PMID: 30104876; PMCID: PMC6074829.
27. François M, Fenech MF, Thomas P, Hor M, Rembach A, Martins RN, Rainey-Smith SR, Masters CL, Ames D, Rowe CC, Macaulay SL, Hill AF, Leifert WR, The Australian Imaging Biomarkers and Lifestyle Study Research Group. High content, multi-parameter analyses in buccal cells to identify Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res.* 2016;13(7):787-99. <https://doi.org/10.2174/1567205013666160315112151>. PMID: 26975368.
28. Mathur S, Glogowska A, McAvoy E, Righolt C, Ruthford J, Willing C, Banik U, Ruthirakuhan M, Mai S, Garcia A. Three-dimensional quantitative imaging of telomeres in buccal cells identifies mild, moderate, and severe Alzheimer's disease patients. *J Alzheimers Dis.* 2014;39(1):35-48. <https://doi.org/10.3233/JAD-130866>. PMID: 24121960.
29. Thomas P, Hecker J, Faunt J, Fenech M. Buccal micronucleus cytome biomarkers may be associated with Alzheimer's disease. *Mutagenesis.* 2007 Nov; 22(6):371-9. <https://doi.org/10.1093/mutage/gem029>. Epub 2007 Aug 20. PMID: 17709794.
30. Bolognesi C, Bonassi S, Knasmueller S, Fenech M, Bruzzone M, Lando C, Ceppi M. Clinical application of micronucleus test in exfoliated buccal cells: A systematic review and metanalysis. *Mutat Res Rev Mutat Res.* 2015 Oct-Dec;766:20-31. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2015.07.002>. Epub 2015 Aug 5. PMID: 26596545.
31. Sidenkova A. Use of the results of the study of oral fluid and buccal epithelium in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Eur Psychiatry.* 2022 Sep 1; 65 (Suppl 1):S607. <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2022.1556>. PMCID: PMC9567743.
32. Nahm FS. Receiver operating characteristic curve: overview and practical use for clinicians. *Korean J Anesthesiol.* 2022 Feb;75(1):25-36. <https://doi.org/10.4097/kja.21209>. Epub 2022 Jan 18. PMID: 35124947; PMCID: PMC8831439.

33. Yin Y, Zhang J, Guo Q, Shen C. Research and progress on the association of porphyromonas gingivalis with lung cancer. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*. 2024 Oct 20;27(10):799-804. Chinese. <https://doi.org/10.3779/j.issn.1009-3419.2024.101.28>. PMID: 39631837; PMCID: PMC11629007.
34. Bazarnyi VV, Mandra YV, Sidenkova AP, Polushina LG, Maksimova AY, Sementsova EA, Svetlakova EN, Nasretidinova NY, Kotikova AY. Age features of buccal epithelium in practically healthy people. *Klin Lab Diagn*. 2022 Jun 20;67(6):345-349. English. <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-6-345-349>. PMID: 35749599.
- Поступила в редакцию 20.01.2025
Утверждена к печати 19.05.2025

Мельник Алена Александровна, ассистент кафедры психиатрии, психотерапии и наркологии, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. ResearcherID AGV-0537-2022. ORCID iD 0000-0002-4218-6603.

Базарный Владимир Викторович, д.м.н., проф., директор Института фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. Author ID Scopus 57222306349, 57200609568. ResearcherID AAO-7488-2020. SPIN-код РИНЦ 4813-8710. Author ID РИНЦ 266767. ORCID iD 0000-0003-0966-9571. vlad-bazarny@yandex.ru

Дик Карина Павловна, ассистент кафедры психиатрии, психотерапии и наркологии, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID iD 0000-0003-3081-338X. ResearcherID HIR-6884-2022. yareptiloid@gmail.com

Сиденкова Алена Петровна, д.м.н., проф., заведующая кафедрой психиатрии, психотерапии и наркологии, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. ResearcherID AAN-7439-2020. Author ID Scopus 56468015100. SPIN-код РИНЦ 3451-5677. Author ID РИНЦ 434738. ORCID iD 0000-0001-5142-3992.

✉ Сиденкова Алёна Петровна, sidenkovs@mail.ru

UDC 616.892.32:611.812:611.018.73:616-072(048.8)

For citation: Melnik A.A., Bazarnyi V.V., Dik K.P., Sidenkova A.P. The importance of ontogenetic community and morphological-functional similarity of the hippocampus and buccal epithelium for the development of minimally invasive methods for diagnosing Alzheimer's disease (literature review). *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2025; 2 (127): 109-118. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-2\(127\)-109-118](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-2(127)-109-118)

The importance of ontogenetic community and morphological-functional similarity of the hippocampus and buccal epithelium for the development of minimally invasive methods for diagnosing Alzheimer's disease (literature review)

Melnik A.A., Bazarnyi V.V., Dik K.P., Sidenkova A.P.

*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Ural State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation
Repin Street 3, 620128, Yekaterinburg, Russian Federation*

ABSTRACT

Background. Alzheimer's disease is a socially significant problem, since it is one of the leading causes of patients' disability, which significantly reduces their quality of life. There is a need to find a diagnostic method that would allow identifying brain morphological disorders at pre-dementia stages of the disease. High involvement of hippocampal structures in Alzheimer's pathology determines the need to study it for the purpose of early neurodegenerative diseases. An urgent scientific task is to search for biological tissue obtained minimally invasively, having an embryonic community with the hippocampus, which determines the structural similarity of cells in health and degeneration. Buccal epithelial

tissue and the central nervous system have an ectodermal origin in embryogenesis, which allows considering histological examination of the buccal epithelium as a non-invasive method for studying degenerative processes in the central nervous system. **Objective:** to describe ontogenetic community and morphofunctional similarity of the hippocampal and buccal epithelium tissues, their participation in the genesis of neurodegenerative diseases for the further development of minimally invasive methods for diagnosing AD. **Materials and Methods:** a descriptive review of scientific papers from the PubMed text database and the eLibrary scientific electronic library with the use of keywords. A step-by-step selection of information was carried out in December 2024. The search volume was not limited by the year of the publication. In accordance with the inclusion and exclusion criteria, 13 articles published from 2012 to 2024 were selected for this review. **Results and Conclusions.** The cellular structure of BE is subject to age-related changes; under conditions of neurodegeneration, the volume of signs of “aging” in the cellular structures of BE increases. Buccal epithelium is a promising peripheral tissue for identifying potential markers of AD, since, like brain cells, it originates from differentiated ectodermal tissue. The method for obtaining buccal epithelial cells is low-traumatizing, fast and cost-effective. In the diagnostic process, it is necessary to take into account the exceptional importance of parallel assessment of the patient's cognitive functions and the results of neuroimaging studies.

Keywords: buccal epithelium, Alzheimer's disease, hippocampus, diagnostic methods.

Received January 20, 2025

Accepted May 19, 2025

Melnik Alena A., assistant of the Department of Psychiatry, Psychotherapy and Addiction Psychiatry, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Ural State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg, Russian Federation. ResearcherID AGV-0537-2022. ORCID iD 0000-0002-4218-6603.

Bazarnyi Vladimir V., D. Sc. (Medicine), Professor, Director of the Institute of Fundamental Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Ural State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg, Russian Federation. Author ID Scopus 57222306349, 57200609568. ResearcherID AAO-7488-2020. SPIN-code RSCI 4813-8710. Author ID RSCI 266767. ORCID iD 0000-0003-0966-9571. vlad-bazarny@yandex.ru

Dick Karina P., assistant of the Department of Psychiatry, Psychotherapy and Addiction Psychiatry, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Ural State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-3081-338X. ResearcherID HIR-6884-2022. yarep-tiloid@gmail.com

Sidenkova Alena P., D. Sc. (Medicine), Professor, Head of the Department of Psychiatry, Psychotherapy and Addiction Psychiatry, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Ural State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg, Russian Federation. ResearcherID AAH-7439-2020. Author ID Scopus 56468015100. SPIN-code RSCI 3451-5677. Author ID RSCI 434738. ORCID iD 0000-0001-5142-3992.

✉ Sidenkova Alena P., sidenkovs@mail.ru

УДК 616.858:616.89-008.45:616.892.32(048.8)

Для цитирования: Михайлов В.А., Лукина Л.В., Раднаева С.М., Фадеев А.И. Особенности когнитивных нарушений при болезни Паркинсона (обор литературы). Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2025. № 2 (127). С. 119-130. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-2\(127\)-119-130](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-2(127)-119-130)

Особенности когнитивных нарушений при болезни Паркинсона (обор литературы)

Михайлов В.А., Лукина Л.В., Раднаева С.М., Фадеев А.И.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Россия, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Когнитивные нарушения при болезни Паркинсона (БП) характеризуются значительной гетерогенностью симптоматики и оказывают влияние на качество жизни пациентов и ухаживающих лиц, а также увеличивают финансовую нагрузку на систему здравоохранения. При прогрессировании заболевания на более поздних стадиях когнитивные нарушения могут стать определяющими клиническую картину, и зачастую назначение врачами специфического лечения инициируется лишь на поздней стадии, когда уже развилась деменция. Это определяет актуальность ранней диагностики когнитивных расстройств, распознавания их специфичности при различных формах БП и диктует необходимость поиска информативных биомаркеров, которые должны способствовать идентификации когнитивного снижения на начальной клинической стадии и даже в его латентной фазе, поскольку максимально раннее начало лечения позволит отсрочить развитие деменции. **Целью** обзора является систематизация литературных данных об особенностях когнитивных нарушений при болезни Паркинсона. **Материалы и методы.** Осуществлялся анализ современных российских и зарубежных научных публикаций, посвященных особенностям когнитивных нарушений при болезни Паркинсона, изданных за последние 10 лет. Для поиска литературных источников использовались наукометрические базы информационных данных (PubMed, eLibrary, Google Scholar). **Результаты и обсуждение.** В статье изложены современные представления об эпидемиологии, этиологии, патогенезе, классификациях, факторах риска и клинических проявлениях когнитивных нарушений при болезни Паркинсона. В настоящее время это вызывает ряд вопросов, таких как отсутствие единообразных стандартов оценки когнитивных расстройств при болезни Паркинсона, биологическая основа когнитивных нарушений, влияние на них аффективных нарушений. Подчеркивается, что наиболее перспективным для получения ответов на открытые вопросы ранней диагностики когнитивных расстройств при болезни Паркинсона представляется мультидисциплинарный подход, позволяющий сопоставлять клинические данные с нейropsychологическим профилем пациентов и данными нейровизуализационных исследований. **Заключение.** Несмотря на многолетнюю историю исследований, многие обсуждаемые вопросы остаются неразрешенными, что требует дальнейшей научно-практической разработки.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, умеренные когнитивные нарушения, субъективные когнитивные нарушения, деменция, нейродегенерация, нейropsychологическое обследование.

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Паркинсона (БП) – мультисистемное нейродегенеративное заболевание, характеризующееся двигательными (моторными) симптомами, включающими тремор, ригидность и брадикинезию, и многочисленными немоторными (нарушения сна, депрессия, тревога, апатия, когнитивные нарушения, вегетативные расстройства) симптомами, которые могут на десятилетия опережать двигательную дисфункцию. Один из значимых немоторных симптомов БП – нарушение когнитивных функций, приводящее к социальной, бытовой и профессиональной дезадаптации, а также к снижению повседневной активности и качества жизни не только самого больного, но и его родственников.

При когнитивных нарушениях при БП отмечаются варибельность дебюта и темпа прогрессирования, что требует их регулярной оценки (для коррекции терапии, улучшения прогноза, предупреждения развития осложнений) уже на ранних стадиях заболевания. На момент постановки диагноза БП легкие когнитивные нарушения присутствуют уже у 20% пациентов, но могут выявляться и на продромальной стадии заболевания [1, 2]. Согласно результатам популяционных исследований, когнитивный дефицит у пациентов с БП в 50% случаев в течение 10 лет после постановки диагноза достигает стадии деменции, однако сроки манифестации и тяжесть нарушений различаются в каждом конкретном случае [3, 4].

Ранняя диагностика и лечение когнитивных расстройств у пациентов с БП чрезвычайно важны не только для сохранения качества жизни и своевременного подключения социальных мер, но и для снижения нагрузки на систему здравоохранения. Исследователями из США продемонстрировано, что у пациентов с БП, у которых недавно диагностировали когнитивные нарушения, количество госпитализаций, обращений в отделения неотложной помощи и общие расходы достигли пика в течение 1 года до и после постановки диагноза [5].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Систематизация литературных данных об особенностях когнитивных нарушений при болезни Паркинсона.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Осуществлялся анализ современных российских и зарубежных научных публикаций, посвященных когнитивным нарушениям при болезни Паркинсона, изданных за последние 10 лет. Поиск научных публикаций проводился по ключевым словам: болезнь Паркинсона, умеренные когнитивные нарушения, субъективные когнитивные нарушения, деменция, нейродегенерация, нейропсихологическое обследование. При осуществлении поиска литературных источников использовались наукометрические базы информационных данных (PubMed, eLibrary, Google Scholar).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Классификация когнитивных нарушений при болезни Паркинсона

Для описания когнитивных нарушений при БП в России широко распространена классификация по степени тяжести, предложенная В.В. Захаровым, Н.Н. Яхно (2005): легкие когнитивные (ЛКР), умеренные (УКР) и тяжелые когнитивные расстройства (деменция). Легкие когнитивные нарушения могут быть констатированы при снижении в одной или нескольких когнитивных сферах исходно более высокого индивидуального уровня, они не влияют на бытовую, профессиональную и социальную деятельность. Умеренные когнитивные расстройства представляют собой синдром, характеризующийся снижением интеллектуальных функций, выходящим за рамки естественной возрастной нормы, но не достигающим стадии деменции, и не вызывают профессиональной или бытовой дезадаптации [6]. Под тяжелыми когнитивными нарушениями понимают стойкие или преходящие нарушения когнитивных функций различной этиологии, которые выражены настолько, что приводят к затруднениям в обычной бытовой, профессиональной и социальной деятельности. К тяжелым когнитивным нарушениям относится деменция [7, 8].

В зарубежной литературе клинический спектр когнитивных нарушений, связанных именно с БП (PD), включает субъективное когнитивное снижение (SCD), умеренные когнитивные нарушения (MCI) и деменцию (PDD) [9]. Субъективные когнитивные нарушения (SCD-PD) характеризуются наличием жалоб пациента на снижение памяти и других когнитивных функций, его озабоченностью возможным когнитивным снижением, которое, однако, не подтверждается при нейропсихологическом тестировании, либо выходом за пределы возрастной, культурной и образовательной норм, либо отрицательной динамикой при повторном тестировании. Определение умеренных когнитивных нарушений (УКН) при БП (PD-MCI) различается в разных исследованиях, что побудило рабочую группу Международного общества двигательных расстройств (MDS) определить диагностические критерии умеренных когнитивных нарушений при БП. Критериями включения УКН при БП (PD-MCI) являются: 1) установление диагноза БП на основе стандартов Банка Мозга Великобритании; 2) постепенное снижение когнитивных способностей у пациентов с установленным диагнозом БП, о котором сообщает сам пациент или наблюдает врач; 3) когнитивные нарушения, выявленные по результатам нейропсихологического тестирования либо по шкале глобальных когнитивных способностей; 4) когнитивный дефицит существенно не мешает функциональной активности, хотя могут присутствовать небольшие трудности при выполнении сложных функциональных задач [9].

Исходя из нейропсихологического профиля предлагается разделять УКР на четыре основных типа: 1) амнестический монофункциональный тип, отличающийся избирательным нарушением памяти; 2) амнестический мультифункциональный тип, характеризующийся сочетанием нарушения памяти и других когнитивных нарушений; 3) мультифункциональный тип без нарушения памяти, характеризующийся множественными когнитивными нарушениями при относительно сохранной памяти; 4) монофункциональный неамнестический тип с присущим ему вовлечением внимания и регуляторных функций, речевой или зрительно-пространственной функций (в виде восприятия, анализа, представления объектов и их взаимоотношения в пространстве) [10].

В рамках обсуждения концепции УКР предложено выделять четыре варианта, принимая во внимание тип и формы нарушений памяти и возможности взаимодействия когнитивных функций, необходимого для нормального/стабильного функционирования, приемлемой социальной и бытовой адаптации [11]. К числу обособленных вариантов отнесены следующие:

1. Амнестический тип со свойственным дефектом эпизодической памяти, связанным с нарушением запоминания (дефектом воспроизведения, опосредованного запоминания и узнавания).

2. Дизрегуляторный (лобный) тип, характеризующийся преобладанием дисфункции лобных долей, которая может быть связана с первичными патологическими изменениями лобной коры или является вторичной по отношению к изменениям глубинных структур (подкорково-лобный синдром). При этом типе возможно вторичное снижение памяти с дефектом воспроизведения, но с сохраненным узнаванием и опосредованным запоминанием; характерно также снижение речевой активности (особенно уменьшение числа фонетически опосредованных ассоциаций).

3. Комбинированный (мультифункциональный) тип УКР, сочетающийся с амнестическим синдромом гиппокампального типа (нарушение воспроизведения и узнавания) и нарушением регуляторных или других когнитивных функций.

4. УКР с преобладающим нарушением какой-либо иной когнитивной сферы, например, зрительно-пространственных или речевых (дисфазических) нарушений [11].

Во многих исследованиях предпринимались попытки выявить наиболее распространенные подтипы МСИ и определить их связь с последующим развитием деменции при БП. По сравнению с болезнью Альцгеймера при УКН чаще встречаются нарушения памяти. При УКН, связанной с БП, когнитивные нарушения, как правило, носят неамнестический характер и чаще включают нарушения сферы исполнительных функций и внимания [12]. В многоцентровом исследовании PACOS по оценке частоты и клинических предикторов ЛКН обнаружено, что наиболее распространенным типом МСИ при БП был амнестический мультидоменный фенотип [13]. Многие исследователи сходятся во мнении, что PD-МСИ включает неамнестический однодоменный дефицит либо зрительно-пространственных, либо управляющих функций. При многодоменном неамнестическом дефиците отмечается более высокий риск постуральной неустойчивости и нарушения ходьбы, которые предсказывают более раннюю когнитивную дисфункцию, а также ранние падения.

В совместном исследовании авторов из Италии, Англии, США были выделены три фенотипа нарушений памяти у пациентов с УКН при БП (PD-МСИ), не различавшиеся между собой по двигательным и другим немоторным признакам, но дефицит внимания и исполнительная сфера контроля за вниманием прогрессивно возрастали от кластера А к кластеру С, который характеризовался более худшим качеством жизни пациентов по сравнению с другими кластерами [14, 15].

К кластеру А (65,9%) отнесены пациенты с отсутствием значительных нарушений памяти, что указывает на относительно сохранные когнитивные функции; к кластеру В (23,2%) – пациенты с легким эпизодическим расстройством памяти, что соответствует префронтальному исполнительно-зависимому фенотипу, при котором нарушения памяти связаны с дисфункцией префронтальной коры, отвечающей за планирование, принятие решений, самоконтроль, контроль эмоций и поведения. Кластер С (10,9%) включал пациентов с тяжелым эпизодическим расстройством, связанным с сочетанием гиппокамп-зависимых дефицитов и дисфункциями премоторной исполнительная памяти (моторный контроль, регуляция положения тела в пространстве); нарушения затрагивают гиппокамп (ключевая структура для формирования пространственной и вербальной памяти и эмоций) и премоторные области, отвечающие за планирование, координацию и контроль движений исходя из сенсорной информации.

В лонгитудинальном исследовании продемонстрировано, что УКН при БП имеет прогностическое значение для предположения будущего уровня деменции. За 5-летний период наблюдения у трети пациентов с УКН нарушения прогрессировали до деменции, вместе с тем около четверти пациентов с УКН вернулись к нормальному когнитивному состоянию, но у них сохранялся повышенный риск развития деменции [16]. У значительной части пациентов с PD-МСИ отсутствовали признаки когнитивных нарушений в течение года, однако восстановление нормальных когнитивных показателей зачастую носит временный характер и пациенты продолжают подвергаться риску развития когнитивных нарушений в перспективе [17]. Таким образом, на сегодняшний день нет единого стандарта оценки когнитивных расстройств при БП, а результаты многочисленных нейропсихологических исследований разнятся в виду использования различных классификаций.

Факторы риска когнитивных нарушений

Существуют противоречивые мнения относительно возможных факторов риска развития когнитивных нарушений при БП. Установлена зависимость тяжести КН от возраста пациента и срока манифестации заболевания, через 3 года 70% были когнитивно стабильны, у 19% когнитивные способности ухудшились, у 11% – улучшились [18]. К факторам риска снижения когнитивных функций относят мужской пол, «нетипичные» симптомы паркинсонизма, нейропсихологические симптомы (депрессия, апатия, расстройства сна, психоз, зрительные галлюцинации), дисфункцию ВНС (запор, ортостатическая гипотензия, расстройства мочеиспускания, потливость), сенсорные нарушения (боль и парестезии) [19].

В 8-летнем исследовании, выполненном на большой когорте Parkinson's Progression Markers Initiative (PPMI), показана значительная связь между клинически значимыми симптомами – сопутствующими соматическими заболеваниями, ранней депрессией, тревогой, нарушениями сна (чрезмерная дневная сонливость, расстройства поведения во время быстрого сна), избыточным весом и более быстрыми темпами снижения когнитивных способностей по шкале MoCA [20].

Психоз при БП (PDPsy) связан со случаями помещения в дома престарелых и смертности. PDPsy определялся как повторяемость зрительных иллюзий, чувства присутствия, галлюцинаций, бреда в течение как минимум 1 месяца. Глобальные когнитивные нарушения не связаны с ранним началом психоза при БП, взаимосвязь может проявиться только на более поздних стадиях обоих заболеваний. У пациентов с БП без деменции депрессивные симптомы были ранним фактором риска развития психоза (особенно зрительных галлюцинаций). Исполнительная (планирование, организация и принятие решений) дисфункция также связана с развитием психоза и переходом от изолированных галлюцинаций к сложным психотическим симптомам [21]. Несколько продольных исследований подтверждают, что зрительные галлюцинации в анамнезе повышают риск развития деменции через 5-8 лет от дебюта БП. Зрительные галлюцинации и субъективные когнитивные жалобы связаны с когнитивными нарушениями [22]. По данным поперечного ретроспективного наблюдения, пациенты с акинетико-ригидной формой БП в виде замедления и ограничения движений и ортостатической гипотензией часто демонстрируют плохие результаты тестов на когнитивные нарушения [23]. Обнаружены гендерные различия в прогрессировании когнитивных нарушений при БП: у мужчин заболевание прогрессирует быстрее, чем у женщин; мужской пол являлся основным прогностическим фактором перехода от отсутствия КН к УКР и деменции, к дополнительным факторам отнесены скорость обработки информации и рабочая память [24]. К факторам риска когнитивных нарушений и быстрого когнитивного снижения при БП принадлежат накопление бета-амилоида и тау-белка в мозге, окислительный стресс, нейровоспаление, ЧМТ, избыточный ИМТ, ортостатическая гипотензия, сахарный диабет в стадии декомпенсации, воздействие пестицидов и табака; к генетическим факторам риска – гены COMT, APOE, MAPT и BDNF [25]. Когнитивные нарушения при БП могут быть вызваны заболеванием мелких сосудов головного мозга, что подтверждается значимым снижением исполнительных функций, памяти, обработки информации, языковой коммуникации и общей когнитивной функции [26].

Известно, что факторы, связанные с жизненным опытом (образование, профессиональная деятельность и досуг), могут защитить от развития деменции и замедлить снижение когнитивных функций. Сочетание этих факторов получило название *когнитивный резерв* [12]. В метаанализе было продемонстрировано, что когнитивный резерв, в частности наличие высшего образования, связан с более высокими когнитивными показателями и более медленным снижением когнитивных функций при БП; когнитивный резерв оказывает защитное действие на снижение когнитивных функций в долгосрочной перспективе и смягчает последствия накопления β -амилоида в коре головного мозга [27]. Когнитивное снижение связано с фронтостриатными и лимбическими поражениями, микроразрывами белого вещества, изменением контактов между нервными клетками, отвечающими за передачу информации. Сопутствующие патологии, связанные со сдвигом взаимодействия между α -синуклеином, тау-белком и β -амилоидом, способствуют патогенезу деменции при БП и деменции с тельцами Леви. К показателям когнитивного резерва кроме образования причисляют досуг, изменение образа жизни и двуязычие [28]. По результатам пилотного рандомизированного контролируемого исследования, регулярные физические упражнения (тренировки на беговой дорожке) могут улучшать когнитивную и двигательную функции у пациентов с БП [29]. По шкале скрининговой когнитивной оценки, средиземноморская диета (растительные продукты, оливковое масло, рыба) у пациентов с БП значительно улучшила показатели MoCA (исполнительная функция, язык, внимание) [30]. Представлены данные, что регулярное потребление кофе в значительной степени связано со снижением тяжести в когнитивной сфере (восприятие, запоминание, анализ) [31].

Особенности патогенеза когнитивных нарушений при болезни Паркинсона

Современное понимание патогенеза когнитивной дисфункции при БП в значительной степени основано на фундаментальных исследованиях авторов из Германии. Цитоплазматические белковые включения, тельца Леви вначале появляются в обонятельной луковице и продолговатом мозге; по мере развития заболевания, на III стадии, происходит вовлечение черной субстанции с развитием моторной симптоматики, на последних стадиях в патогенез вовлекаются корковые структуры, которые вносят вклад в развитие когнитивного дефицита [32]. Авторами высказано предположение, что нейротропный патоген может проникать в ЦНС через нос (антероградное восхождение) или пищеварительную систему (ретроградное восхождение через кишечное сплетение и преганглионарные волокна блуждающего нерва).

Влияние генетических факторов на развитие когнитивных нарушений при болезни Паркинсона

В генетических исследованиях представлена сложная сеть генов-кандидатов, влияющих на развитие БП и сопутствующих когнитивных нарушений. С применением методов полногеномного анализа ассоциаций (GWAS) на основании сопоставления генетического и клинического фенотипов выявлен ряд ассоциированных с развитием когнитивного дефицита генов. Данные гены можно разделить на 3 группы: 1) приводящие к развитию БП и наследуемые по законам Менделя (SNCA), 2) являющиеся факторами риска развития БП, но не являющимся прямой причиной заболевания (GBA, MAPT), 3) ассоциированные с развитием когнитивного дефицита, но неассоциированные с БП (COMT, APOE, BDNF) [33, 34, 35, 36, 37].

Нейровоспаление играет важную роль в патогенезе БП и связанных с ней нейропсихиатрических симптомов, таких как депрессия, тревожность, апатия. При БП нейровоспаление возникает в ответ на накопление патологических белков (α -синуклеин) и способствует прогрессированию нейродегенерации. Периферические медиаторы воспаления совместно с активированной микроглией могут влиять на нейронные цепи, участвующие в регуляции настроения, мотивации и когнитивных функций, что объясняет развитие депрессии, тревожности и других поведенческих симптомов при БП [38, 39].

Нейромедиаторные изменения при болезни Паркинсона и их вклад в развитие когнитивных нарушений

Разнообразие проявлений прогрессирующей нейродегенерации при БП обусловлено внутриклеточной фибрилляцией α -синуклеина, которая является основным патологоанатомическим признаком заболевания. Дополнительные neuropathological признаки могут включать сосудистые заболевания, тельца Леви, нейрофибриллярные клубки, амилоидные бляшки, чаще встречающиеся при деменции. Это воздействует на основные нейромедиаторные системы неравномерно и асимметрично у разных людей, что делает анализ моделей когнитивных нарушений особенно сложным: ранняя нигростриатальная дегенерация вызывает прогрессирующую потерю нейротрансмиссии дофамина в дорсально-вентральном градиенте в базальных ганглиях, неравномерно затрагивая различные лобно-полосатые «петли» на разных стадиях заболевания у всех пациентов. Параллельно развивается дефицит мезокортиколимбической дофаминовой системы, возникающий в среднем мозге. Помимо выраженного нарушения дофаминергической передачи, БП также негативно влияет на норадренергическую, серотонинергическую и холинергическую системы, вызывая дегенерацию

голубого пятна, дорсальных ядер шва и холинергических ядер ствола головного мозга, в частности базального ядра Мейнерта [40].

Сообщается о сложных эффектах дофаминергической терапии у пациентов с БП [40]. Дофаминергические препараты, такие как леводопа и агонисты дофаминовых рецепторов (прамипексол), восстанавливают функцию дофаминовых нейронов в дорсальных стриатальных путях, что улучшает моторные симптомы и когнитивные функции (рабочая память и планирование). Однако эти препараты также могут оказывать чрезмерное воздействие на вентральные стриатальные пути, связанные с обработкой вознаграждений и мотивацией (гипотеза о «передозировке» дофамина – *overdose hypothesis*). В таком случае пациенты становятся менее чувствительными к естественным стимулам, связанным с вознаграждением, что может приводить к апатии или ангедонии. Помимо того, чрезмерная стимуляция вентрального стриатума может способствовать развитию импульсивного поведения, включая патологическую склонность к азартным играм, гиперсексуальность, компульсивные не запланированные ранее покупки.

Сложные эффекты дофаминергической терапии при БП, включая улучшение и ухудшение симптомов по мере прогрессирования заболевания, могут быть объяснены гипотезой «перевернутой U» (*inverted U hypothesis*), которая играет ключевую роль в понимании того, как уровни дофамина влияют на функционирование разных областей мозга, включая мезолимбическую систему и префронтальную кору. Согласно этой гипотезе, существует оптимальный уровень дофамина, при котором когнитивные функции (рабочая память, внимание и исполнительные функции) достигают своего пика. Чрезмерно низкий или излишне высокий уровень дофамина приводит к ухудшению этих функций. То есть на ранних стадиях БП дефицит дофамина в дорсальных стриатальных путях приводит к моторным и когнитивным нарушениям. При лечении дофаминергическими препаратами чрезмерная стимуляция (особенно в мезолимбической системе и префронтальной коре) может вызвать когнитивные (ухудшение рабочей памяти, планирования, контроля импульсов) и поведенческие (компульсивное поведение) нарушения. Агонисты норадренергических рецепторов (атомоксетин) могут улучшать внимание и когнитивную гибкость. Доказательства, полученные в ходе исследований с применением норадренергической деафферентации у крыс, указывают на то, что норадреналин участвует в переключении и концентрации внимания и представляет собой компонент дефицита исполнительных функций, что согласуется с данными о ранней и глубокой дегенерации голубого пятна при БП [41].

Холинергическая система (базальное ядро Мейнерта) также подвергается дегенерации при БП, что ассоциируется с нарушениями зрительной памяти и исполнительной дисфункцией. Исследования с антагонистами мускариновых рецепторов (тригексифенидилом) подтверждают, что блокада холинергической передачи ухудшает когнитивные функции, особенно в задачах на обучение и память. Когнитивные нарушения при БП являются результатом сложного взаимодействия дофаминергической, норадренергической и холинергической систем. Понимание этой взаимосвязи открывает новые возможности для разработки комплексных терапевтических стратегий, направленных на улучшение когнитивных функций и качества жизни пациентов.

Так как когнитивные нарушения при БП неоднородны, для лучшего понимания патогенеза и разработки персонализированных подходов терапии выделены два основных профиля, каждый из которых имеет свои уникальные нейропсихологические и клинические характеристики, и сформулированы различные патологические механизмы и прогнозы [42]. В соответствии с гипотезой двойного синдрома обособлены две группы пациентов. *Группа с доминантой тремора и лобно-стриарной дисфункцией*: как основная моторный симптом преобладает тремор. Когнитивные нарушения (дефицит в планировании, рабочей памяти, исполнительных функциях) связаны с дисфункцией лобно-стриарных путей, поддающейся лечению дофаминергическими препаратами, но чувствительной к эффектам передозировки и модулируемой эффектами полиморфизма COMT (регулирует уровень дофамина в префронтальной коре). Эти пациенты имеют более благоприятный прогноз в отношении когнитивных нарушений, так как в основном обусловленный лобно-стриарной дисфункцией дефицит частично поддается коррекции. *Акинетическая группа с дисфункцией задней коры и височной доли*: у пациентов преобладают акинетико-ригидные симптомы (замедленность движений, скованность). Ранние когнитивные нарушения включают дефицит зрительно-пространственных функций и семантической беглости. У пациентов наблюдается быстрое снижение когнитивных функций, часто приводящее к деменции. Это связано с более распространенной нейродегенерацией, затрагивающей не только дофаминергическую, но и холинергическую, норадренергическую и другие системы. Холинергическое лечение (ингибиторы ацетилхолинэстеразы, такие как ривастигмин), может принести некоторую клиническую пользу, особенно в отношении памяти и внимания. Эти пациенты имеют менее благоприятный прогноз из-за быстрого прогрессирования когнитивных нарушений и развития деменции.

Клинические особенности когнитивных нарушений при болезни Паркинсона

Когнитивные нарушения могут возникать как на ранних, так и на поздних стадиях течения БП и клинически характеризуются значительной гетерогенностью симптоматики. С большей частотой когнитивные изменения при БП проявляются рано, их начало незаметно, а развитие прогрессирующее. Однако у некоторых пациентов с БП эти расстройства могут сохраняться в течение длительного периода на уровне УКР. Среднее время, проходящее от начала БП до стадии деменции, составляет примерно 10-15 лет, хотя существуют широкие индивидуальные различия [43]. Когнитивные дефициты могут присутствовать в продромальной фазе БП. По результатам обследования женщин с тремя основными немоторными признаками продромальной БП (гипосмия, запоры, расстройство поведения во время фазы быстрого сна) установлена их связь с субъективным когнитивным снижением, при этом пациенты сами сообщают о когнитивных трудностях, несмотря на нормальные результаты когнитивных тестов [44]. Нарушение познавательных способностей (исполнительная функция, рабочая память и глобальное познание) может быть значимым продромальным этапом БП, эти когнитивные изменения могут присутствовать задолго до появления двигательных симптомов, потенциально влияя на прогрессирование заболевания и реакцию на лечение. Описаны когнитивные нарушения у здоровых родственников лиц с БП, у которых была выявлена гипосмия, у них наблюдалось снижение в тестах на внимание, беглость речи и скорость обработки информации [1]. Ранние когнитивные нарушения при БП в первую очередь проявляются снижением внимания и управляющих функций из-за дофаминергического дефицита и дисфункции фронто-стриарных кругов. В целом для КН при БП характерно преобладание нейродинамических расстройств, которые проявляются брадифренией (замедленностью познавательных процессов), также типично раннее присоединение зрительно-пространственных нарушений (затруднение копирования рисунков и фигур, узнавания лиц и предметов). На развернутых стадиях присоединяются дизрегуляторные нарушения: неспособность пациентов планировать и контролировать свою деятельность. С наступлением стадии деменции преобладают нарушения памяти. Особенностью этих нарушений является расстройство воспроизведения новой информации, что обусловлено регуляторными нарушениями; в то же время долгое время остается неповрежденной способность к хранению информации (собственно память). Описаны лингвистические затруднения (трудности в подборе слов и назывании предметов, сокращение словарного запаса, аспонтанность речи,

ослабление цельности восприятия сложных предложений. Снижение выполнения теста на вербальную беглость считают предиктором развития деменции при БП [45, 53]. Прогностическим фактором деменции при БП также может быть неправильное выполнение теста копирования пятиугольников, в этом случае у пациентов отмечается в два раза более быстрый темп когнитивного снижения и в три раза более частый переход на уровень деменции. В целом КН у пациентов с БП схожи с нарушениями, регистрируемыми у пациентов с поражением лобных долей (нарушения эмоционально-волевой сферы, поведения, мышления, моторной активности) [46, 47].

Концепция коморбидной связи субъективных когнитивных нарушений и аффективных расстройств

С момента появления концепции субъективного когнитивного снижения, предсказывающего последующее ухудшение, обсуждалась возможность того, что СКН может носить вторичный характер и являться проявлением тревоги и депрессии. Тяжесть субъективных когнитивных жалоб (опасений по поводу снижения когнитивных способностей в сравнении с исходным уровнем) может быть полезным инструментом для скрининга на деменцию при БП, а у пациентов с минимальными изменениями в пожилом возрасте наличие СКЖ должно повышать осведомленность о потенциальных аффективных расстройствах [48, 49]. При депрессии предъявляемые жалобы на когнитивные трудности часто отражают снижение мотивации, концентрации или психомоторную заторможенность, а не истинную нейродегенерацию. Продемонстрировано, что у части пациентов с PD-SCC и депрессией при последующем наблюдении обнаружено резкое развитие деменции, что лежит в основе рассмотрения СКН как раннего маркера хронического нейродегенеративного заболевания, который «маскируется» под депрессию [49]. Другие аффективные нарушения, такие как тревожность и апатия, также часто встречаются при БП.

Сравнение когнитивных нарушений при болезни Паркинсона и других нейродегенеративных заболеваниях

В исследованиях когнитивных нарушений при БП и деменции (PD-D) выявлены характерные особенности, которые отличают их от других нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера и деменция с тельцами Леви. На ранних и умеренных стадиях БП нередко проявляются нарушения в нескольких когнитивных областях, включая исполнительные функции, внимание, беглость речи, при этом исполнительная дисфункция является наиболее выраженной. Пациенты с БП с нормальным когнитивным развитием, но с низкой самооценкой сообщают о более сла-

бых когнитивно-специфических функциональных способностях в повседневной жизни и с большей вероятностью подвержены их глобальному снижению в долгосрочной перспективе, в связи с чем худшие когнитивно-связанные функциональные способности – чувствительный индикатор начального когнитивного снижения при БП [50].

Легкие когнитивные нарушения рассматриваются как переходное состояние между нормальным познанием и деменцией [51]. Жалобы на память у 67% больных с постдепрессивным расстройством представляют собой когнитивную проблему, затрагивающую кратковременную память, вербальную, невербальную и зрительную сферы. В отличие от БА, нарушения памяти при PD-D чаще вызваны дефицитом извлечения информации, а не проблемами консолидации памяти. Конструктивные, праксисные и зрительно-пространственные функции нарушаются более серьезно, чем при БА, но речевой дефицит и афазия менее выражены. Выявленные нарушения связаны с дисфункцией теменных и затылочных областей мозга, вовлеченных в патологический процесс при БП. Колебание когнитивных функций присутствует реже в сравнении с деменцией с тельцами Леви, при которой такие колебания являются ключевым диагностическим критерием и наблюдаются гораздо чаще [52].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на сегодняшний день данные литературы доказательно подтверждают, что когнитивные расстройства – один из ключевых симптомов при БП, характеризующийся значительной гетерогенностью проявлений. С течением времени они могут стать показателем, определяющим клиническую картину заболевания. Однако до настоящего времени остаются открытыми вопросы биологической основы, частоты развития и степени тяжести этих нарушений, воздействия на них аффективных нарушений. Несмотря на длительную научную работу в этом направлении, на современном этапе знаний остается не ясным, имеются ли клинические особенности когнитивных нарушений при разных формах БП, различается ли время начала и скорость их прогрессирования. Это делает актуальной раннюю диагностику когнитивных расстройств и определение их специфичности при различных формах БП.

Проведение исследований, направленных на выявление среди пациентов с БП группы риска по развитию деменции, является приоритетным по трем ключевым причинам. Во-первых, по мере появления новых методов лечения БП, модифицирующих заболевание, раннее вмешательство для замедления или предотвращения деменции при БП становится реалистичной перспективой. Во-вторых, ранняя диагностика когнитивных

нарушений дает надежду на получение прогностической информации, что позволит пациентам и их родственникам лучше планировать свое будущее. Кроме того, выявление когнитивных нарушений на начальных стадиях может предоставить новые знания о патофизиологических механизмах и понимании биологического субстрата БП, что в конечном итоге поможет в постановке новых терапевтических целей [53].

Наиболее перспективным для получения ответов на открытые вопросы ранней диагностики КН при БП репрезентирует мультидисциплинарный подход, позволяющий сопоставлять клинические данные с нейropsychологическим профилем пациентов (психические функции, когнитивные способности) и результатами нейровизуализационных исследований. Такой подход позволит углубить понимание биологической основы БП и патогенетической картины развития когнитивных нарушений, разработать биомаркеры риска развития деменции уже на ранних стадиях заболевания.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБУ НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева Минздрава России 2024-2026 гг. (XSOZ 2024 0014).

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование носит обзорный характер, в связи с чем не требует одобрения локальным этическим комитетом.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Weintraub D, Chahine LM, Hawkins KA, Siderowf A, Eberly S, Oakes D, Seibyl J, Stern MB, Marek K, Jennings D; PARS Investigators. Cognition and the course of prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2017 Nov;32(11):1640-1645. <https://doi.org/10.1002/mds.27189>. Epub 2017 Oct 24. PMID: 29063713; PMCID: PMC5722226.
- Flores-Torres MH, Bjernevik K, Hung AY, Healy BC, Schwarzschild MA, Blacker D, Ascherio A. Subjective cognitive decline in women with features suggestive of prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2023;38:1473-1482. <https://doi.org/10.1002/mds.29503>. Epub 2023 Jun 14. PMID: 37315105; PMCID: PMC10524634.
- Bock MA, Tanner CM. The epidemiology of cognitive function in Parkinson's disease. *Prog Brain Res.* 2022;269:3-37. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2022.01.004>. Epub 2022 Feb 4. PMID: 35248199.
- Aarsland D, Kurz MW. The epidemiology of dementia associated with Parkinson disease. *J Neurol Sci.* 2010 Feb 15;289(1-2):18-22. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2009.08.034>. Epub 2009 Sep 4. PMID: 19733364.
- Chandler JM, Nair R, Biglan K, Ferries EA, Munsie LM, Changamire T, Patel N. Characteristics of Parkinson's disease in patients with and without cognitive impairment. *J Parkinsons Dis.* 2021;11(3):1381-1392. <https://doi.org/10.3233/JPD-202190>. PMID: 33720850; PMCID: PMC8461668.
- Стулов И.К., Ананьева Н.И., Лукина Л.В., Залутская Н.М. Роль МР-морфометрии субполей гиппокампа в диагностике умеренных когнитивных расстройств различного генеза. *Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова.* 2022. Т. 14, № 2. С. 153-159. Stulov IK, Ananyeva NI, Lukina LV, Zalutskaya NM. The role of MR morphometry of hippocampal subfields in the diagnosis of moderate cognitive disorders of various origins. *Russian Neurosurgical Journal named after professor A.L. Polenov.* 2022;14(2):153-159 (in Russian).
- Курбанова М.М., Галаева А.А., Стефановская Е.В., Суворкина А.А., Алиханов Н.М. Современные методы диагностики когнитивных нарушений. *Российский семейный врач.* 2020. Т. 24, № 1. С. 35-44. Kurbanova MM, Galaeva AA, Stefanovskaya EV, Suvorkina AA, Alikhanov NM. Modern methods for diagnosing cognitive impairment. *Russian Family Doctor.* 2020;24(1):35-44 (in Russian).
- Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике. *Неврологический журнал.* 2006. Т. 11, приложение 1. С. 4-12. Yakhno NN. Cognitive disorders in a neurological clinic. *Neurological Journal.* 2006;11(suppl 1):4-12 (Russian).
- Litvan I, Goldman JG, Tröster AI, Schmand BA, Weintraub D, Petersen RC, Mollenhauer B, Adler CH, Marder K, Williams-Gray CH, Aarsland D, Kulisevsky J, Rodriguez-Oroz MC, Burn DJ, Barker RA, Emre M. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Disord.* 2012 Mar;27(3):349-56. <https://doi.org/10.1002/mds.24893>. Epub 2012 Jan 24. PMID: 22275317; PMCID: PMC3641655.
- Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the guideline development, dissemination, and implementation subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2018;90(3):126-35. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004826>. Epub 2017 Dec 27. PMID: 29282327; PMCID: PMC5772157.
- Левин О.С. Умеренное когнитивное расстройство: диагностика и лечение. Эффективная фармакотерапия. 2012. № 5. С. 14-21. Levin OS. Moderate cognitive impairment: diagnostics and treatment. *Effective Pharmacotherapy.* 2012;5:14-21 (Russian).
- Wen MC, Chan LL, Tan LCS, Tan EK. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease: a distinct clinical entity? *Transl Neurodegener.* 2017 Sep 13;6:24. <https://doi.org/10.1186/s40035-017-0094-4>. PMID: 28919975; PMCID: PMC5596909.

13. Monastero R, Cicero CE, Baschi R, Davi M, Luca A, Restivo V, Zangara C, Fierro B, Zappia M, Nicoletti A. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease: the Parkinson's disease cognitive study (PACOS). *J Neurol*. 2018 May;265(5):1050-1058. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-8800-4>. Epub 2018 Feb 24. PMID: 29478221.
14. Siciliano M, De Micco R, Russo AG, Esposito F, Sant'Elia V, Ricciardi L, Morgante F, Russo A, Goldman JG, Chiorri C, Tedeschi G, Trojano L, Tessitore A. Memory phenotypes in early, de novo parkinson's disease patients with mild cognitive impairment. *Mov Disord*. 2023 Aug;38(8):1461-1472. <https://doi.org/10.1002/mds.29502>. Epub 2023 Jun 15. PMID: 37319041.
15. Mack J, Marsh L. Parkinson's disease: Cognitive impairment. *Focus (Am Psychiatr Publ)*. 2017 Jan;15(1):42-54. <https://doi.org/10.1176/appi.focus.20160043>. Epub 2017 Jan 11. PMID: 31975839; PMCID: PMC6519621.
16. Pedersen KF, Larsen JP, Tysnes OB, Alves G. Natural course of mild cognitive impairment in Parkinson disease: A 5-year population-based study. *Neurology*. 2017 Feb 21;88(8):767-774. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003634>. Epub 2017 Jan 20. PMID: 28108638.
17. Jones JD, Kuhn TP, Szymkowicz SM. Reverters from PD-MCI to cognitively intact are at risk for future cognitive impairment: Analysis of the PPMI cohort. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018 Feb;47:3-7. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.12.006>. Epub 2017 Dec 9. PMID: 29233608; PMCID: PMC5803409.
18. Lawson RA, Yarnall AJ, Duncan GW, Breen DP, Khoo TK, Williams-Gray CH, Barker RA, Burn DJ; ICICLE-PD study group. Stability of mild cognitive impairment in newly diagnosed Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017 Aug;88(8):648-652. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-315099>. Epub 2017 Mar 1. PMID: 28250029; PMCID: PMC5537517.
19. Ахмадеева Г.Н., Магжанов Р.В., Таюпова Г.Н., Байтимеров А.Р. Клинические особенности, диагностика и лечение когнитивных расстройств при болезни Паркинсона. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017. Т. 9, № 1. С. 101-105. Akhmadeeva GN, Magzhanov RV, Tayupova GN, Baytimerov AR. Clinical features, diagnosis and treatment of cognitive disorders in Parkinson's disease. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(1):101-105. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-1-101-105> (Russian).
20. Forbes E, Tropea TF, Mantri S, Xie SX, Morley JF. Modifiable comorbidities associated with cognitive decline in Parkinson's disease. *Mov Disord Clin Pract*. 2021 Jan 20;8(2):254-263. <https://doi.org/10.1002/mdc3.13143>. PMID: 33553496; PMCID: PMC7853194.
21. Flanigan JL, Harrison MB, Patrie JT, Shah BB, Sperling SA, Wyman-Chick KA, Dalrymple WA, Barrett MJ. Clinical and cognitive features associated with psychosis in Parkinson's disease: a longitudinal study. *Front Aging Neurosci*. 2024 Nov 6;16:1463426. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2024.1463426>. PMID: 39574488; PMCID: PMC11579864.
22. Santos-García D, de Deus Fonticoba T, Cores Bartolomé C et al. Risk of cognitive impairment in patients with Parkinson's disease with visual hallucinations and subjective cognitive complaints. *J Clin Neurol*. 2023 Jul;19(4):344-357. <https://doi.org/10.3988/jcn.2022.0186>. Epub 2023 Jan 2. PMID: 36647231; PMCID: PMC10329922.
23. Longardner K, Bayram E, Litvan I. Orthostatic hypotension is associated with cognitive decline in Parkinson disease. *Front Neurol*. 2020 Sep 2;11:897. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00897>. PMID: 32982926; PMCID: PMC7492200.
24. Cholerton B, Johnson CO, Fish B et al. Sex differences in progression to mild cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease. *Park. Relat. Disord*. 2018;50:29-36. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.02.007>. Epub 2018 Feb 9. PMID: 29478836; PMCID: PMC5943177.
25. Gonzalez-Latapi P, Bayram E, Litvan I, Marras C. Cognitive impairment in Parkinson's disease: Epidemiology, clinical profile, protective and risk factors. *Behav Sci (Basel)*. 2021 May 13;11(5):74. <https://doi.org/10.3390/bs11050074>. PMID: 34068064; PMCID: PMC8152515.
26. Wan H, Wang G, Liu Q, Wang Y. Effect of cerebral small vessel disease on cognitive impairment in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Transl Med*. 2022 Mar;10(6):288. <https://doi.org/10.21037/atm-22-276>. PMID: 35433969; PMCID: PMC9011212.
27. Lucero C, Campbell MC, Flores H, Maiti B, Perlmutter JS, Foster ER. Cognitive reserve and β -amyloid pathology in Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015 Aug;21(8):899-904. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.05.020>. Epub 2015 May 27. PMID: 26037458; PMCID: PMC4509801.
28. Jellinger KA. Pathobiology of cognitive impairment in Parkinson disease: Challenges and outlooks. *Int J Mol Sci*. 2023 Dec 29;25(1):498. <https://doi.org/10.3390/ijms25010498>. PMID: 38203667; PMCID: PMC10778722.
29. Picelli A, Varalta V, Melotti C, Zatezalo V, Fonte C, Amato S, Saltuari L, Santamato A, Fiore P, Smania N. Effects of treadmill training on cognitive and motor features of patients with mild to moderate Parkinson's disease: a pilot, single-blind, randomized controlled trial. *Funct Neurol*. 2016 Jan-Mar;31(1):25-31. <https://doi.org/10.11138/fneur/2016.31.1.025>. PMID: 27027891; PMCID: PMC4819815.
30. Paknahad Z, Sheklabadi E, Derakhshan Y, Bagherniya M, Chitsaz A. The effect of the Mediterranean diet on cognitive function in patients with Parkinson's disease: A randomized clinical controlled trial. *Complement Ther Med*. 2020 May;50:102366.

- <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2020.102366>. Epub 2020 Mar 4. PMID: 32444045.
31. Cho BH, Choi SM, Kim JT, Kim BC. Association of coffee consumption and non-motor symptoms in drug-naïve, early-stage Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018 May;50:42-47. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.02.016>. Epub 2018 Feb 9. PMID: 29449185.
 32. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* 2003 Mar-Apr;24(2):197-211. [https://doi.org/10.1016/s0197-4580\(02\)00065-9](https://doi.org/10.1016/s0197-4580(02)00065-9). PMID: 12498954.
 33. Сенкевич К.А., Милухина И.В., Пчелина С.Н. Генетические предикторы когнитивного дефицита при болезни Паркинсона. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2018. Т. 118, № 8. С. 109-117. Senkevich KA, Miliukhina IV, Pchelina SN. The genetic predictors of cognitive impairment in Parkinson's disease. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2018;118(8):109-117. <https://doi.org/10.17116/jnevro2018118081109> (in Russian).
 34. Aarsland D, Creese B, Politis M, Chaudhuri KR, Ffytche DH, Weintraub D, Ballard C. Cognitive decline in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol.* 2017 Apr;13(4):217-231. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.27>. Epub 2017 Mar 3. PMID: 28257128; PMCID: PMC5643027.
 35. Carceles-Cordon M, Weintraub D, Chen-Plotkin AS. Cognitive heterogeneity in Parkinson's disease: A mechanistic view. *Neuron.* 2023 May 17;111(10):1531-1546. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2023.03.021>. Epub 2023 Apr 6. PMID: 37028431; PMCID: PMC10198897.
 36. Liu JY, Ma LZ, Wang J, Cui XJ, Sheng ZH, Fu Y, Li M, Ou YN, Yu JT, Tan L, Lian Y. Age-related association between apoe ϵ 4 and cognitive progression in de novo Parkinson's disease. *J Alzheimers Dis.* 2023;91(3):1121-1132. <https://doi.org/10.3233/JAD-220976>. PMID: 36565124.
 37. Szwedo AA, Dalen I, Pedersen KF et al. GBA and AP-OE impact cognitive decline in Parkinson's disease: A 10-year population-based study. *Mov Disord.* 2022 May;37(5):1016-1027. <https://doi.org/10.1002/mds.28932>. Epub 2022 Feb 2. PMID: 35106798; PMCID: PMC9362732.
 38. Hussein A, Guevara CA, Del Valle P, Gupta S, Benson DL, Huntley GW. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: The neurobiology of early psychiatric and cognitive dysfunction. *Neuroscientist.* 2023 Feb;29(1):97-116. doi: 10.1177/10738584211011979. Epub 2021 May 8. PMID: 33966533; PMCID: PMC9338765.
 39. Zaman V, Shields DC, Shams R, Drasites KP, Matzelle D, Haque A, Banik NL. Cellular and molecular pathophysiology in the progression of Parkinson's disease. *Metab Brain Dis.* 2021 Jun;36(5):815-827. <https://doi.org/10.1007/s11011-021-00689-5>. Epub 2021 Feb 18. PMID: 33599945; PMCID: PMC8170715.
 40. Kehagia AA, Barker RA, Robbins TW. Cognitive impairment in Parkinson's disease: the dual syndrome hypothesis. *Neurodegener Dis.* 2013;11(2):79-92. <https://doi.org/10.1159/000341998>. Epub 2012 Oct 3. PMID: 23038420; PMCID: PMC5079071.
 41. McGaughy J, Ross RS, Eichenbaum H. Noradrenergic, but not cholinergic, deafferentation of prefrontal cortex impairs attentional set-shifting. *Neuroscience.* 2008;153:63-71. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.01.064>. Epub 2008 Feb 19. PMID: 18355972; PMCID: PMC2615225.
 42. Rowe JB, Hughes L, Ghosh BC, Eckstein D, Williams-Gray CH, Fallon S, Barker RA, Owen AM. Parkinson's disease and dopaminergic therapy – differential effects on movement, reward and cognition. *Brain.* 2008 Aug;131(Pt 8):2094-105. <https://doi.org/10.1093/brain/awn112>. Epub 2008 Jun 24. PMID: 18577547; PMCID: PMC2494617.
 43. Lawson RA, Yamall AJ, Duncan GW, Breen DP, Khoo TK, Williams-Gray CH, Barker RA, Burn DJ; ICICLE-PD study group. Stability of mild cognitive impairment in newly diagnosed Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017 Aug;88(8):648-652. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-315099>. Epub 2017 Mar 1. PMID: 28250029; PMCID: PMC5537517.
 44. Flores-Torres M.H., Bjernevik K., Hung A.Y., Healy B.C., Schwarzschild M.A., Blacker D., Ascherio A. Subjective cognitive decline in women with features suggestive of prodromal Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2023;38:1473–1482. <https://doi.org/10.1002/mds.29503>. Epub 2023 Jun 14. PMID: 37315105; PMCID: PMC10524634.
 45. Левин О.С. Диагностика и лечение когнитивных нарушений и деменции в клинической практике. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2023. 448 с. Levin OS. *Diagnosis and treatment of cognitive impairment and dementia in clinical practice.* 3rd ed. Moscow: MEDpress-inform, 2023:448 (in Russian).
 46. Мазуренко Е.В., Пономарев В.В., Сакович Р.А. Когнитивные нарушения при болезни Паркинсона. *Медицинские новости.* 2014. № 1 (232). С. 6-11. Mazurenko EV, Ponomarev VV, Sakovich RA. Cognitive impairment in Parkinson's disease. *Medical News.* 2014;1(232):6-11 (in Russian).
 47. Мазуренко Е.В. Нейровизуализационные критерии диагностики и клинические особенности когнитивных нарушений у пациентов с болезнью Паркинсона. *Медицинские новости.* 2016. № 4 (259). С. 73-76. Mazurenko EV. Neuroimaging diagnostic criteria and clinical features of cognitive impairment in patients with Parkinson's disease. *Medical News.* 2016;4(259):73-76 (in Russian).
 48. Hong JY, Lee PH. Subjective cognitive complaints in cognitively normal patients with Parkinson's disease: A systematic review. *J Mov Disord.* 2023 Jan;16(1):1-12. <https://doi.org/10.14802/jmd.22059>. Epub 2022 Nov 10. PMID: 36353806; PMCID: PMC9978265.

49. Barbosa RP, Mendonça MD, Caetano AP, Lampreia TM, Miguel R, Bugalho PM. Cognitive complaints in Parkinson's disease patients: from subjective cognitive complaints to dementia and affective disorders. *J Neural Transm (Vienna)*. 2019 Oct;126(10):1329-1335. <https://doi.org/10.1007/s00702-019-02042-8>. Epub 2019 Jul 5. PMID: 31278557.
50. Purri R, Brennan L, Rick J, Xie SX, Deck BL, Chahine LM, Dahodwala N, Chen-Plotkin A, Duda JE, Morley JF, Akhtar RS, Trojanowski JQ, Siderowf A, Weintraub D. Subjective cognitive complaint in Parkinson's disease patients with normal cognition: Canary in the coal mine? *Mov Disord*. 2020 Sep;35(9):1618-1625. <https://doi.org/10.1002/mds.28115>. Epub 2020 Jun 10. PMID: 32520435; PMCID: PMC7722141.
51. Wallace ER, Segerstrom SC, van Horne CG, Schmitt FA, Koehl LM. Meta-analysis of cognition in Parkinson's disease mild cognitive impairment and dementia progression. *Neuropsychol Rev*. 2022 Mar;32(1):149-160. <https://doi.org/10.1007/s11065-021-09502-7>. Epub 2021 Apr 16. PMID: 33860906.
52. Weil RS, Costantini AA, Schrag AE. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease – what is it? *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018 Mar 10;18(4):17. <https://doi.org/10.1007/s11910-018-0823-9>. PMID: 29525906; PMCID: PMC5845587.
53. Galtier I, Nieto A, Mata M, Lorenzo J.N., Barroso J. Specific pattern of linguistic impairment in Parkinson's disease patients with subjective cognitive decline and mild cognitive impairment predicts dementia. *J. Int. Neuropsychol. Soc*. 2023;29:632–640. <https://doi.org/10.1017/S1355617722000571>. Epub 2022 Oct 13. PMID: 36226685.

Поступила в редакцию 12.02.2025

Утверждена к печати 19.05.2025

Михайлов Владимир Алексеевич, д.м.н., директор Института нейропсихиатрии, главный научный сотрудник и научный руководитель отделения лечения больных с экзогенно-органическими расстройствами и эпилепсией и реабилитации пациентов с психосоматическими расстройствами ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. ORCID iD 0000-0002-7700-2704. SPIN-код РИНЦ 5563-1009. ResearcherID B-3272-2017.

Лукина Лариса Викторовна, к.м.н., ведущий научный сотрудник, руководитель отделения нейровизуализационных исследований ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. ORCID iD 0000-0001-8500-7268. larisalu@yandex.ru

Раднаева Сэсэгма Мижитовна, аспирант ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. ORCID iD 0009-0000-2793-6798. sesegma.1996@mail.ru

Фадеев Александр Игоревич, лаборант-исследователь отделения нейровизуализационных исследований ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. ORCID iD 0009-0002-0729-5182. good.fadeev@yandex.ru

✉ Михайлов Владимир Алексеевич, vladmikh@yandex.ru

UDC 616.858:616.89-008.45:616.892.32(048.8)

For citation: Mikhailov V.A., Lukina L.V., Radnaeva S.M., Fadeev A.I. Features of cognitive impairment in Parkinson's disease (review). *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2025; 2 (127): 119-130. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-2\(127\)-119-130](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-2(127)-119-130)

Features of cognitive impairment in Parkinson's disease (review)

Mikhailov V.A., Lukina L.V., Radnaeva S.M., Fadeev A.I.

*Federal State Budgetary Institution "V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology" of the Ministry of Health of the Russian Federation
Bekhterev Street 3, 192019, St. Petersburg, Russian Federation*

ABSTRACT

Background. Cognitive impairment in Parkinson's disease (PD) is characterized by significant heterogeneity of symptoms and affects the quality of life of patients and caregivers, as well as increases the financial burden on the healthcare system. As the disease progresses at later stages, cognitive impairment can become the determining factor in the clinical picture, and often doctors initiate specific treatment only at a late stage, when dementia has already developed. This determines the relevance of early diagnosis of cognitive impairment, recognition of their specificity in various forms of PD and dictates the need to search for informative biomarkers that should facilitate the identification of cognitive decline at the initial clinical stage and even in its latent phase, since the earliest possible initiation of treatment will delay the development of dementia. **The objective of the review** is to systematize the literature on the features of cognitive impairment in Parkinson's disease. **Materials and Methods.** The analysis of modern Russian and foreign scientific publications devoted to the features of cognitive impairment in Parkinson's disease, published over the past 10 years, was carried out. Scientometric databases (PubMed, eLibrary, Google Scholar) were used to search for literary sources. **Results and Discussion.** The article presents current concepts of the epidemiology, etiology, pathogenesis, classifications, risk factors and clinical manifestations of cognitive impairment in Parkinson's disease. Currently, this raises a number of questions, such as the lack of uniform standards for assessing cognitive impairment in Parkinson's disease, the biological basis of cognitive impairment, and the impact of affective disorders on them. It is emphasized that a multidisciplinary approach that allows comparing clinical data with the neuropsychological profile of patients and neuroimaging data seems to be the most promising for obtaining answers to open questions about the early diagnosis of cognitive impairment in Parkinson's disease. **Conclusion.** Despite the long history of research, many of the issues discussed remain unresolved, which requires further scientific and practical development.

Keywords: Parkinson's disease, mild cognitive impairment, subjective cognitive impairment, dementia, neurodegeneration, neuropsychological examination.

Received February 12, 2025

Accepted May 19, 2025

Mikhailov Vladimir A., D. Sc. (Medicine), director of the Institute of Neuropsychiatry, chief researcher and scientific director of the Department of Treatment of Patients with Exogenous Organic Disorders and Epilepsy and Rehabilitation of Patients with Psychosomatic Disorders, Federal State Budgetary Institution "V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology" of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-7700-2704. SPIN-code RSCI 5563-1009. ResearcherID B-3272-2017. vladmikh@yandex.ru

Lukina Larisa V., Cand. Sc. (Medicine), leading researcher, Head of the Department of Neuroimaging Research, Federal State Budgetary Institution "V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology" of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-8500-7268. larisalu@yandex.ru

Radnaeva Sesegma M., postgraduate student, Federal State Budgetary Institution "V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology" of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD 0009-0000-2793-6798. sesegma.1996@mail.ru

Fadeev Alexander I., research assistant, Department of Neuroimaging Research, Federal State Budgetary Institution "V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology" of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD 0009-0002-0729-5182. good.fadeev@yandex.ru

✉ Mikhailov Vladimir A., vladmikh@yandex.ru

ДИСКУССИИ

УДК 616.89-008.444-053.6/053.8(048)(049.2)

Для цитирования: Чианкони П. Экстремальное поведение: предпосылки высокого риска развития terminus синдрома (аналитический обзор литературы). Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2025. № 2 (127). С. 131-142. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-2\(127\)-131-142](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-2(127)-131-142)

Экстремальное поведение: предпосылки высокого риска развития terminus синдрома (аналитический обзор литературы)

Чианкони П.

*Кафедра нейронаук, Институт психиатрии, Католический университет
Италия, Рим, 00185, ул. Виа Джоберти, 54*

РЕЗЮМЕ

Актуальность. В последнее время возросло количество литературных источников, которые определяют рискованное поведение как всё большую психологическую проблему жизненных приоритетов и ценностей среди подростков и молодёжи. В связи с этим особый интерес представляют факторы, связанные с высокорискованным поведением и потенциальными угрозами безопасности жизни, подкреплённые разъясняющими видеоинструкциями, размещёнными для трансляции в интернет-чатах. **Цель:** изучить и проанализировать тенденции утраты смысла жизни и контроля над собой, игнорирования неблагоприятных последствий в ситуациях потенциально смертельного риска, отрицания опасности, склонности к унижающему поведению по отношению к другим как вызовы современного общества. **Метод.** Для сбора литературных данных, основанных на эволюционной теории, с комментариями по потребителям ПАВ, искателям аномального психического опыта в интернет-порталах использованы библиографические базы данных Google Scholar, ResearchGate, Scopus, EMBASE, Cochrane Library. **Результаты.** Сбор информационных материалов предоставил множество фактических данных о поведенческих паттернах, соответствующих выдвигаемой нами концепции terminus синдрома. Очевидно, что существование особой тенденции к саморазрушению и подверганию себя и других безрассудному и необоснованному риску и насилию среди подростков и молодых людей и острая необходимость психокоррекционной работы должны стать главными задачами практической работы психиатров и психологов. **Заключение.** В рамках эволюционного развития психики и эволюционных психологических механизмов рассматриваются виды рискованного поведения: насилие, алкоголизм, рискованное сексуальное поведение, самоповреждающее поведение, модификация тела посредством пирсинга, татуировок, социально опасное поведение, экстремальное селфи, нанесение вреда здоровью, сенсационное сообщение о самоубийстве в интернет-стримах, долговые обязательства, экстремальное избавление от страданий. Эти модели поведения, базирующиеся на бессмысленном принятии риска и безразличии к немедленным или отдалённым последствиям угроз и серьёзных попыток самоповреждения, широко распространены среди подростков и молодых людей и связаны с присущими им личностно-возрастными характеристиками: самонадеянностью, стремлением к самоутверждению и самовозвышению над другими, склонностью к риску и протесту, эмоциональной неустойчивостью. В контексте статьи terminus синдром понимается как конечный, концевой, преагональный, агональный, постпрогнозный, окончательный, крайний, кульминационный, предельный, терминативный, лимитный, экстремальный, финальный, заключительный, последний.

Ключевые слова: подростки, постмодернизм, рискованное поведение, агрессивность, новые культы, новая/неправильная/отсутствующая мифология, хакерство, экстремальная модификация тела, постмодернистская идентичность, употребление алкоголя и наркотиков, экстремальные виды спорта, форумы сторонников права на аборт, онлайн-самоубийства и убийства.

ВВЕДЕНИЕ

Определение постмодернистской культуры

Постмодернистская культура – обширное глобальное производство, её идеология получила развитие после распада восточного и западного блоков общества, созданных после Второй мировой войны. Такое общество можно определить как «пост», поскольку невозможно найти другой более равнозначный термин. Постмодернистское общество называют организованной и коллективной социальной структурой, подчиненной пото-

кам, разрушившим современные структуры («разжижение» Баумана) и создавшим новые формы и тенденции, большинство из них – это информационные, технологические, рыночные, демографические и экономические потоки [22].

От кризиса великих повествований к отсутствию мифологии

До сих пор постмодернистская культура не смогла создать новую объединяющую мифологию, которая могла бы заменить конкретную и практическую инактивацию великих нарративов XX века.

Последствия трагического тупика многочисленны. Постмодернистское население, скептически настроенное по отношению к общепринятым нормам и правилам, находится в экономическом и рыночном переходном периоде, особенно это касается западного населения и некоторых развивающихся стран. В целом человеческие популяции, направляемые глобализацией, следует полагать, не имеют стабильного представления об общем контексте. Нами рассматривается следствие отсутствия границ сдерживания посткапиталистического и либерального рынка. Коллективы и группы не получают в равной степени столь необходимой полезной информации относительно сложности окружающей глобальной динамики. В предписываемом сценарии люди процветают на частичных, извращенных, манипулируемых, эгоцентричных и часто идеалистических моделях, выведенных из отсутствия общего сюжета и логической связи. Это распространенное по всему миру явление можно определить как «не-мифология». В худшем случае не-мифология может привести к поверхностной идентификации, используемой в качестве некритических руководств для людей. Прежде всего мы заметили чувство отсутствия риска последствий, безрассудства, импульсивных побуждений, смесь невежества и эгоизма, контекстно-зависимые реакции. Это состояние может привести как уязвимых людей, так и группы к terminus синдрому.

Определение terminus синдрома

Terminus синдром рассматривается нами как явление, характеризующееся поверхностностью по отношению к некоторым потенциально опасным для себя и других формам поведения. Название «terminus синдром» было выбрано потому, что оно напрямую относится к потенциально летальному состоянию. Человек, страдающий «синдромом конечной точки», может испытывать чувства, мысли и поведение как экстремальные, непосредственные, всеобъемлющие, контекстно-зависимые. Мы понимаем эти опасные формы поведения как часть постмодернистской культуры. В статье представлены и проанализированы причины и последствия terminus синдрома по данным веб-исследований. Именно интернет является местом, где подписчики размещают описания проявлений terminus синдрома как конечной точки жизни: потребление смерти, или последний, крайний акт потребления услуг для удовлетворения потребностей, и его реклама.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить и проанализировать тенденции утраты смысла жизни и контроля над собой, игнорирования неблагоприятных последствий в ситуациях потенциально смертельного риска, отрицания опасности, склонности к унижающему поведению по отношению к другим как вызовы современного общества.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Используемые поисковые системы: Google, Google Scholar, ResearchGate, Scopus, EMBASE, Cochrane Library. В исследование включены статьи, изданные до января 2019 г. Изучены факторы, влияющих на высокорискованное поведение молодых людей.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Категории опасного поведения

Эволюционное значение рискованного поведения зависит от компромисса между затратами и выгодами в отношении приспособленности организма. Согласно модели психопатологии развития, рискованное поведение вызвано эндогенными проблемами нейроразвития. Эволюционная модель утверждает, что в основе рискованного поведения подростков лежит стремление доминировать в социальных иерархиях, чтобы адаптироваться к социуму [28]. Но эти принципы не являются единственно применимыми. Коммуникационные и рыночные явления также участвуют в принятии риска при terminus синдроме, вызванном совместным влиянием адаптивных реакций на постмодернистские нарративы, явлениями массовой коммуникации, особыми способами потребления изображений. Terminus синдром включает поведение, характеризующееся поверхностностью, преднамеренным и сознательным воздействием риска, коллективной чувствительностью к раскрытию информации, типичным потребительским подходом (получение, понимание, ответ), чтобы реагировать на неявные элементы управления со стороны намеренно скрытых стимулов. В целом потребление связано с психологическими факторами и потребностями людей.

Поверхностность: terminus синдром не предусматривает активацию, развивает безответственную и поверхностную реакцию, даже намеренно безрассудную и незаинтересованную, характеризующуюся импульсивностью и иррациональностью. Преднамеренное подвержение себя или других риску означает игнорирование возможности наступления серьезных последствий, вызванных опасным поведением.

Коллективная чувствительность к раскрытию информации и типичный потребительский подход: terminus синдром движим рынком, как если бы он был продуктом для тестирования. Он распространяется благодаря информационным технологиям через чаты, форумы, каналы YouTube, социальные сети (Facebook, Periscope, WhatsApp, Instagram, Snapchat).

Неявные элементы управления при помощи непрозрачных стимулов: это давление, которое нелегко различить потребителю. Непрозрачные стимулы должны активировать рациональный ответ, характеризующийся высокой бдительностью, подозрением, недоверием, осторожностью,

исследованием смысла и, возможно, статусом тревоги, реагирующим на условную опасность и последствия поведения, скорректированного с учетом риска. В то время как при воздействии terminus синдрома тревога не активируется, влечение к тому, что называется непрозрачным, является заманчиво-притягательным.

Контекстно-зависимый (связанный) означает особое состояние, выраженное в системе трехмерных параметров: пространства, времени и информации, в которой существует определенный поток неявных элементов управления, побуждающий уязвимых или сенсibilизированных людей для совершения опасных, рискованных, вредных, компрометирующих или разрушительных действий, т.е. конечная точка.

Некоторые из этих поведенческих особенностей представляют собой отличительные черты, которые могут охватывать то, что мы подразумеваем под terminus синдромом: злоупотребление алкоголем и наркотиками, самоповреждение, экстремальные модификации тела, опасное поведение, экстремальный сексуальный опыт, столкновения с близкими или посторонними, драки, явные и сенсационные сообщения о самоубийстве, убийстве в интернет-трансляциях, открытая задолженность, связанные с экстремальным катарсисом риски [18].

Подход к риску, связанным с приемом алкоголя и наркотиков

Определение: экстремальное злоупотребление алкоголем и наркотиками (запойное пьянство), безрассудное потребление в короткие сроки [40], злоупотребление рецептурными препаратами и их летальная комбинация, опасные веб-проблемы, связанные с распространением информации о рискованном поведении, которую нельзя идентифицировать (анонимный ник) [60], прием ПАВ в компании незнакомых, отсутствие зоны безопасности и стратегии побега в случаях поиска измененного состояния сознания.

Модальность: злоупотребление ПАВ и рецептурными лекарственными средствами, опасные и скандальные онлайн-игры и челленджи [55] с корицей или удушением, скрытые под ником, злоупотребление на вечеринках, фестивалях, шоу, во время отдыха, рискованное сексуальное поведение, нанесение самоповреждений, проникновение в опасные места (зброшенные стройки и пр.).

В этом контексте следует отметить употребление новых потенциально опасных и усиленных традиционных веществ, в основном затрагивающее подростков и молодых людей.

Почему это terminus синдром: исследовательский интерес подростков к ПАВ напрямую не нацелен на поиск зависимости, а направлен на изучение контекста, связанного с измененным

состоянием сознания (постмодернистский пузырь). Чрезмерное потребление запрещенного для несовершеннолетних алкоголя массово рекламируется через социальные сети, несмотря на запрет открытой демонстрации алкогольных напитков. Подростки размещают в соцмедиа информацию о фактах опасного экспериментирования и тестирования, чтобы обрести популярность в виртуальном мире [4, 5, 14, 20, 26, 36, 38, 48, 57, 55, 60].

Риски, связанные с просмотром вирусного контента через Интернет

Определение: просмотр потенциально опасных и вредоносных веб-сайтов, таких как представляющие киберугрозу DarkNet и Deep Web, для получения «приливов вдохновения». Поиск внутреннего прозрения на форумах характерен исключительно для подростков и молодых взрослых, которые задыхаются от скуки и испытывают бессмысленность жизни, ищут славы и известности, пусть даже скандальной, похвальных лайков и увеличения числа подписчиков, одобрения единомышленников в сети.

Модальность: проблемы глобализации рискованного поведения подростков с воспроизводством опасных ситуаций, знакомства с низкой степенью личной безопасности, общение под ником, скандальные реалити-шоу Dutch Tare и Кайли Дженнер, соль и лед, удушье, огонь, tide pod, русская рулетка, злоупотребление алкоголем и наркотиками, самоповреждение, секстинг, опасное сексуальное поведение, экстремальная модификация тела, кибербуллинг, форумы сторонников суицида [3, 4, 10, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20]. Такие группы, наряду с онлайн-стриминговым самоубийством, разделяют некоторые типы массовых убийств. В сети размещены многочисленные сайты и блоги суицидальных сообществ. Подобные сайты предлагают имитацию поведения массовых убийств (Columbiners), терроризма или самоубийства.

Почему это terminus синдром: молодые люди смотрят обучающие видеоматериалы, чтобы получить инструкции о том, как совершить конкретные представляющие опасность для себя или других поступки. Наносящие серьезный ущерб действия привлекательны, но сопряжены с постоянным поиском одобрения в сети (связанный контекст). Феномен риска влияния интернет-ресурсов представляет собой сущность terminus синдрома, поскольку всемирная паутина является коммуникационным массивом множества синдромов. Молодые люди просматривают незащищенные и опасные веб-сайты, участвуют в DarkNet, или теновом интернете, подвергая себя широкому спектру угроз. Нахождение искаженной, запрещенной или потенциально смертельной информации может привести к подражанию опасному и последующему рискованному поведению.

Риски членовредительства

Определение: самоповреждение – это попытка бросить вызов боли и ограничениям тела. Тело воспринимается как предел, который нужно преодолеть, принимаемый риск – способ стать частью стаи (сообщества).

Модальность: веб-соревнования: распитие алкогольных напитков с незнакомцами, русская рулетка, удушение, соль и лед, огонь, Dutch Tape, вызов Кайли Дженнер, эмуляция и копирование расстрела (Columbine) [2, 17, 24, 27, 49, 51, 53].

Почему это terminus синдром: веб-сайты, связанные с цифровыми самоповреждениями и их описанием, представляют собой относительно новую парадигму, которую трудно понять, поскольку она связана с определенным видом пограничного поведения, балансирующего между законами рынка и противозаконностью, а также с различными неспецифическими опасностями.

Вследствие нового подхода данное явление имеет некоторые особенности. Опасные формы поведения, не соответствующие нормам, принятым и одобряемым большинством общества, приводят к неправильному пониманию сути проблемы. Все ещё мало верных и обоснованных методических рекомендаций по психокоррекционной работе с лицами, склонными к самоповреждениям, поэтому необходима разработка полезных регламентированных материалов.

Экстремальные модификации тела

Определение: попытка заполнить пустоту бессельной и пустой жизни в ситуации фатальной оппозиции личности и мира – после падения и крушения статуса человека и великих повествований. Молодые люди хотели бы уничтожить себя, в то время как взрослые пытаются реконструировать свою идентичность.

Модальность: экстремальная модификация тела, вампиризм [19], экстремальные татуировки (татуировка глазного яблока), шрамирование лица, биомодификация ушной раковины (эльфийские уши), «крокодиловые» и суданские шрамы, магнитные имплантаты пальцев, раздвоенный пенис и язык, подкожные имплантаты, трехмерные татуировки, туннели в плоти, хакерство тела [17, 19, 25, 32, 33, 35, 37, 46, 47, 50, 54, 58, 59].

Почему это terminus синдром: трансгуманистическое сообщество, группы хакеров изменений тела и эстетическая философия продвигают и поддерживают экстремальные модификации тела в противовес общепринятым стандартам, являющиеся своего рода экспериментом по преодолению нравственных барьеров и запретов. Это попытка улучшить не только тело, но и развить навыки. Подростающему поколению нужна новая перспектива видения себя в мире и иная точка зрения, даже если принятый подход в основном беспомощен.

Риски опасного поведения (экстремальные виды спорта, опасные для жизни челленджи)

Определение: попытки отвлечься от повседневности, повысить самооценку и уверенность в себе, проверить границы физических возможностей.

Модальность: занятия экстремальными видами спорта и поведение, подобное убийственным и безрассудным селфи (зависание на вершине горы, нахождение на железной дороге во время приближения поезда, на водопаде, в эпицентре сильного шторма); эти виды деятельности воспринимаются и преследуются как опасные и захватывающие. Веб-сайты деструктивных сообществ (пропаганда насилия, агрессии, жестокости): Dutch Tape, балкон, соль и лед, огонь, корица, русская рулетка, удушение, ластик [4, 5, 6, 36, 40, 53, 55, 57, 60].

Почему это terminus синдром: эпатажная проверка своих умений и навыков, склонность к опасным бессмысленным испытаниям. Provocационные опасные экспозиции, демонстративное выставление напоказ своей непохожести для самоутверждения и поощрения анонимной веб-аудиторией или через систему рейтингов одобрения. Целей может быть несколько: потребность выразить и раскрыть себя через совершение рискованных действий, проверить собственные пределы для достижения адреналинового удовольствия, попытка исцелиться или поиск чего-то нового. Не говоря уже о постоянном воздействии стимула, определяющего развитие своего рода толерантности.

Экстремальные риски сексуального исследования

Определение: низкая оценка своих способностей, отсутствие самоуважения и уважения других, давление со стороны сверстников в социальной группе являются причиной того, что большой процент молодых людей принимает любые формы унижения, сдаваясь и отказываясь от борьбы за свое достоинство, добровольно становясь жертвой.

Модальность: виртуальный неизвестный секстинг [41], незащищенный секс, русская ВИЧ-рулетка, сексуальные ощущения от ползания по телу или кусания мелких насекомых, чрезмерная беспорядочность половых связей, широко распространенные среди девочек подросткового и пред-подросткового возрастов [13, 24, 42].

Почему это terminus синдром: сексуальные эксперименты в рамках навязываемых обществом рыночных отношений постмодерна. Секс предстает как форма чувствительности, направленная на оценку окружающего мира. Игнорируя границы законности, удовольствия и сексуальности, подростки не задумываются о последствиях своих действий и потенциальных опасностях, которые могут причинить себе и другим.

Риски столкновений с другими людьми

Определение: скука, беспокойство, одиночество, монотонность, жажда оригинальности, потеря чувствительности к насилию, невыраженная во вне эмоциональная боль.

Модальность: насильственные действия и поведение: групповые сексуальные домогательства, драки, издевательства, убийства в интернет-стримингах, жестокие видео агрессивного поведения [3, 7, 11, 22, 31, 39, 42].

Почему это terminus синдром: непрекращающаяся борьба за уничтожение воли других или за разрушение их личной идентичности, желание управлять действиями других, испытание силы воли с риском для жизни, что часто происходит неосознанно и цинично. Навязываемое агрессивное и запугивающее поведение бесплодно и не имеет отчетливой цели. Несчастливая жертва подобных экспериментов обычно даже не знает, почему она совершает предлагаемые действия.

Явное и сенсационное сообщение о самоубийстве в потоковом видео в реальном времени

Определение: напряжение, раздражение в результате неадекватного психического состояния, восприятие призрачного мира как реального, стремление к одобрению и принятию пользователями веб-контента. Смерть должна быть показана и разделена с другими, что создает иллюзию сопричастности к происходящим событиям.

Модальность: онлайн- и трансляционные форумы по самоубийствам, сторонники права выбора и сторонники суицида, веб-группы (Darknet и социальные сети, такие как Facebook, Snapchat, Periscope) [2, 10, 22, 28, 30, 38, 43].

Почему это terminus синдром: общий коэффициент совершения самоубийств включает не только один глобальный мотив, но и имеет более мелкие причины. Часто антиконсервативные действия черпают вдохновение из чувства неудовлетворенности жизнью, социальным положением и собственным существованием, безысходного уныния, скуки. Подростки в силу отсутствия постмодернистских нарративов безоглядно бросаются в пучину опасностей, подражая тому, что как зрители наблюдают в телешоу и фильмах. Это явление связано с контекстом напряженности из-за нарастающего чувства неудовлетворенности. Кажется, что у этих людей не развился инстинкт выживания, способный защитить от опасности, что у них отсутствуют терпение, воля или способность адекватно воспринимать окружающую действительность.

Подверженность долговому риску

Определение: навязчивое желание любым способом получить богатство, славу и почести, забывая об истинном благе, всеми доступными средствами подняться по социальной лестнице ради ложного удовлетворения и удовольствия.

Модальность: компульсивное желание совершать покупки, притворяться лучше или богаче, чем есть на самом деле, в силу токсичных социальных установок [1, 23, 44, 52, 61].

Почему это terminus синдром: влезание в долги несет за собой нежелательные последствия риска – это раковая опухоль постмодерна. Банковская система и институт финансовых кредитов изобрели и пропагандируют новый образ жизни, ложную концепцию процветания. Легальные азартные игры (игровые и видеопокерные автоматы и другие виды деятельности по онлайн-ставкам) поддерживают эту новую тенденцию, позволяющую их владельцам постоянно наращивать оборот капитала на продажах игровых услуг. Некоторые способы влезания в долги столь же упрощены и широко распространены, сколь экстремальны, опасны и разрушительны для потребителей и их семей.

Экстремальные риски катарсиса

Определение: эти модели поведения отвечают требованиям поиска новой идентичности, заполняют образовавшийся экзистенциальный вакуум и отвечают потребности в достижении и осуществлении власти.

Модальность: экстремальная модификация тела, сексуальные домогательства, рискованное сексуальное поведение, членовредительство, принадлежность к сектам, унижение, насмешки, оскорбления и снижение самооценки, каннибализм и вампиризм [15, 19, 55] являются крайней формой потребления в соответствии с законом спроса и предложения. Люди стали товаром, продуктами [37], которые можно поглощать, усваивать и утилизировать, что порождает ощущение ненужности, одиночества и внутренней пустоты, неврозы, тревогу и повторяющиеся ситуации неудач в жизни. Например, речь идет о феномене «превосходства белой расы» [15], сконцентрированном на защите системы богатства, власти и привилегий, который привел к бурному развитию фэнтезийной литературы для детей и подростков (сага Стефани Майер, телесериал «Дневники вампира»).

Почему это terminus синдром: подстрекаемые размытыми и неопределенными стимулами, такие люди находятся в постоянном поиске финансового и эмоционального благополучия, борются за то, чтобы любой ценой обрести покой, уверенность в собственных силах, успех в жизни. Так как они не верят в собственные силы и возможности в достижении целей, им необходимы специальные устройства с расширенным набором функций, чтобы справиться со стрессом, горем, эмоциональной болью, депрессией и даже смертью. В таком случае стремление к познанию мира, катарсису, духовному возвышению может материализоваться в опасном и саморазрушающем поведении и даже в близком к смерти опыте.

ОБСУЖДЕНИЕ

Terminus синдром – это гетерогенные состояния, влияющие на молодых людей, которые выражаются в виде моделей мышления, связанных с экстремальным поведением. Проявления terminus синдрома, скрытно или явно основанные на определенном виде нецелесообразной информации (junk information), широко распространены и доступны каждому во всемирной информационной сети. Они являются прямым следствием неконтролируемой симпатии обратной связи рынка потребителей, когда потребитель выступает в роли производителя. Лица с личностной патологией и негибкими моделями мышления подвержены terminus синдрому из-за навязчивого и разрушительного воздействия рынка, препятствующего личному выбору жизненного пути. Terminus синдром высокой степени соответствует экзистенциальному кризису, коллективному невежеству, импульсивности, слому нравственных барьеров и потребности большей части современной цивилизации бросать вызов традиционному обществу и судьбе, чтобы «получить кайф». Им присуща большая восприимчивость к новому тренду увлечения terminus синдромом. Будучи более чувствительными и уязвимыми, они сталкиваются с фазой экзистенциальной неопределенности и склонны более других развивать эту сложную феноменологию. Terminus синдром предлагает всеобъемлющее влияние понятной, но опасной и вредной информации, постепенно определяя выбор быстрого, хотя и опасного решения сложных проблем и социального застоя, без учета непредвиденных негативных последствий.

Синдром конечной точки возникает как действенный, но решающий ответ: официально эти задачи не требуют абсолютной адгезии, время фрагментировано, неистовое потребление этих видов поведения обеспечивает снятие чувства вины и ответственности за будущее, собственные поступки и жизнь, в случае неудачного результата можно обвинить других. Они рассматривают лишь приятные и захватывающие аспекты (в эпоху перемен вызов социальным правилам – побег от скуки). Синдром не только возникает определенным способом, подробно описанным нами, но иногда имеет смешанное происхождение. Часто отклоняющееся поведение обусловлено множеством причин (страсть к азартным играм и рискованному поведению, просмотру и обсуждению вирусных видео, поиск экстремального катарсиса через агрессию и разрушительное поведение). Подростки и взрослые страдают terminus синдромом по разным мотивам, но каждый из них зависит от разных продуктов, возрастных предпочтений, которые в постмодернистской культуре навязываются со стороны. В любом случае нами обнаружены существенные различия среди подростков.

Подростки и молодежь

Предпосылками формирования отклоняющегося саморазрушительного поведения являются бессмысленное исследование, иллюзия изменить бессмысленную жизнь, познать себя в окружающем мире. Среди объяснений, опубликованных на некоторых веб-сайтах, молодые люди сообщают о мифологическом бессмертии, многократном приумножении внутренних сил, склонности испытать изменение внутренних ощущений после перехода за пределы физического мира.

Следуя идее телесного и духовного бессмертия, они берут на себя высокорискованные вызовы, чреватые деструктивным поведением и трагедией. Описание синдрома конечной точки может подойти некоторым молодым людям в силу присущего им имитационного моделирования и интегрирующего импульса, даже если иногда это может быть одинокий импульс как откровенная демонстрация постмодернистского нарушения идентичности. В данном случае идентичность текучая, несжимаемая и исключительно «функциональная», меняющаяся в соответствии с потребностями, зачастую вымышленная. Общая точка, всепроникаемость, обмен «сущностью» – это среда, т.е. социальные сети. Именно здесь они чувствуют реальную жизнь, а всё, что происходит вне среды, нереально, незначительно и не имеет последствий, поэтому подростки стремятся влиться в среду, стать её неотделимой частью. Некоторые рождаются с высоким уровнем гибридации, новой «соматехникой», поэтому их нейронная структура изменена по сравнению с предыдущими поколениями. Явная феноменология приводит их к стремлению быть всем или ничем, победить или проиграть, следуя новой модели «бессмертия», в силу увлеченности своим предпринимательским обменом и полной поглощённости виртуальным миром. Когда их спрашивают о мотивах совершенных поступков, они не могут оправдать или объяснить свои предпочтения и тягу к тотальному разрушению. Как слабые к жизненным испытаниям люди, они движимы безграничной верой в удачу, что становится для них единственным желаемым шансом выжить. Через подчинение сознания среде они путают физическое бессмертие с гибридизацией как с возможным решением. Проанализированные феномены, связанные с terminus синдромом, включают контекстно-зависимое массовое употребление ПАВ, причем стихийное, не вызванное физиологическими потребностями, а осуществляемое с целью усиления эмоциональных переживаний (злоупотребление цифровыми технологиями, самоубийство, самоповреждение, рискованное сексуальное поведение, самоубийства и убийства в интернет-стриминге) в основном и определяет глобальный характер рисков.

Употребление наркотиков в текущем поколении носит импульсивный характер, даже если злоупотребление становится повсеместным. Подростки заворожены растущей легализацией наркотиков. Неразборчивое и антигуманное употребление веществ усиливается желанием экспериментировать и тестировать «всё». Оправданием служит слоган: «лови момент, потому что жизнь – это в любом случае обман». Спектр потребляемых ПАВ широк: кокаин и его производные, галлюциногены (ЛСД, ДМТ, кетамин, закись азота, псилоцибин), синтетические каннабиноидные наркотики (спайсы, К2), синтетический катинон, героин и его комбинации, новые синтетические опиаты, фентанил и его производные.

Пытаясь подорвать фундаментальный принцип выживания и инстинкт самосохранения, молодые люди экспериментируют со всем, что их привлекает, не исключая обычные продукты (спринцевания, ароматические смеси, чистящие средства). Они делают это в рамках пробного тестирования с различными измененными состояниями сознания для проверки своих физических пределов. Наиболее предпочтительны галлюциногены и различные способы их приема (курение, вдыхание, глазное яблоко, ректально, вагинально, перорально), эмпагогенные вещества, алкоголь, наркотики (некноминация, пьянство, drankорексия). Средства массовой информации и популярная литература без научного погружения в тему изобилуют описанием случаев опьянения и токсического шока в рамках этой исследовательской практики (пропитанный водкой гигиенический тампон вводится во влагалище).

Деадаптивное применение цифровых технологий – распространенное антисоциальное явление, часто встречающееся в обществах, сталкивающихся с развитием инновационных методов. Так как цифровые технологии быстро распространяются, подростки используют их в качестве инструментов для подрыва правил и общественных устоев, как метод запугивания друг друга (кибербуллинг). Прежде всего они бросают вызов себе, употребляя чрезмерно много алкогольных напитков (запойное пьянство); подвергают себя иррациональной опасности, бросая вызов жизни (селфи убийцы с жертвой: крайне опасное селфи, до или во время агрессивного гетеросексуального или самонаправленного поведения), подобно театрализованному битвам гладиаторов на арене. Наблюдающая аудитория может предопределять судьбу будущего чемпиона, как в импровизированном реалити-шоу, прогнозируя победителя.

Саморазрушительное поведение – сложный феномен. Специальные опасные игры направлены на поиск внимания и признание своих заслуг и бесстрашия и позволяют осуществлять своего

рода виртуальную власть, однако наносимый ущерб собственному сознанию и духовным ценностям реален и непоправим. Доступно несколько так называемых руководств по самоповреждению, ориентированных в основном на молодых девушек, более склонных к подражательности, в которых потенциальным последователям объясняется, как выполнять определенный вид пореза и/или увечья. Последующие обсуждения имеют широкий разброс, преимущественно это возбужденные интерпретации подражателей, однако есть комментарии, высказываемые с ненавистью, презрением и агрессией, хотя таких меньше.

Рискованное сексуальное поведение подразумевает чреватые опасностью сексуальные практики, направленные на причинение вреда или нанесение социального ущерба (русская секс-рулетка, насильственное проникновение, эротическое общение).

Самоубийство или убийство в сети и потоковом режиме представлено массово. На YouTube, Periscope встречаются десятки сообщений о самоубийствах подростков и предподростков. Во всем мире самоубийство конечной целью имеет распространение крайней формы уверенности. По иронии судьбы, оно часто связано с погоней за определенным «паспортом бессмертия». Предложение убить или убить и затем совершить самоубийство распространяется быстрыми темпами. Такое массовое подражательное поведение молодежи вызывает естественную обеспокоенность психиатрических служб всех стран. Психопатологический подход рассматривает саморазрушительное поведение с позиций классической психопатологической перспективы, так как большинство таких субъектов демонстрируют расстройство личности или контроля импульсов. На самом деле, за исключением наиболее заметных инцидентов, поведенческая личностная деструкция рассматривается как тенденция, а не как психопатологический симптом. Более того, суть и скрытую причину трудно обнаружить, что делает *terminus* синдром количественно недооцененным, тем самым искажая реальность и масштаб явления. Такое поведение становится массово распространенным, хотя совершенно очевидно, что имеющиеся в распоряжении психиатров ресурсы (кластеры) недостаточны для понимания этого сложного социального явления.

Рискованное поведение, применяемое для достижения определенных целей, проверка границ своих возможностей и преодоление страхов с помощью рискованных и опасных испытаний (эксперименты с корицей, ластиком, удушением, огнем, солью и льдом, проверка голландской клейкой лентой, испытание Кайли), несмотря на то что чрезвычайно опасны и потенциально смертельны, широко распространены на YouTube, Snapchat.

Взрослые не менее подростков и молодых людей могут быть увлечены притягательной силой современной культуры, отсюда их вовлеченность в инстинктивную и настойчивую борьбу со смертью и старостью или в поиск формы трансцендентности и объяснений. С этой точки зрения, чтобы войти в контакт с terminus синдромом, взрослым приходится упрощать, разжижать или даже выполнять процесс вывода из эксплуатации своей структуры и предшествующей зрелости. Иногда им самим приходится разрабатывать и тестировать различные достижения через откровенно извращенные и антисоциальные формы, далекие от их прежнего образа жизни.

Проанализированные нами явления, вызванные terminus синдромом у взрослых, включают процессы фидеистической принадлежности [37, 50], экстремальные модификации тела, агрессивное гетеросексуальное самонаправленное поведение, онлайн-стриминговые убийства, риски полного катарсиса, вхождение в долгосрочные долговые обязательства, которые невозможно погасить.

Рассматривая фидеистическую принадлежность как безоговорочную веру в какую-либо идею вопреки разуму, мы имеем дело с более или менее инклюзивными и иммерсивными наборами. Они включены в альтернативные контексты, далекие от их родной культуры и полученного образования (новые культы и секты, псевдофилософские учения, связанные с ними необычные практики). Более того, новые культы, возникающие в пирамидальной корпоративной структуре и организации, часто имеют мессианский компонент, когда адепт должен следовать строгим правилам учения или идеи, включая покорность новому порядку, финансирование корпоративной деятельности организации. Это сфера рыночных отношений, где люди ищут альтернативу материальным интересам и находят её запасной вариант в удовлетворении своих религиозных потребностей, либо это определённый вид «духовного супермаркета», в котором приобретение и потребление новых «голографических религий» являются чистой проекцией их текущих потребительских потребностей. Якобы духовное новоприобретение должно сохранить традиционную структуру, однако все постмодернистские структуры, по сути, являются симулятором/имитатором, пустыми и бессмысленными представлениями.

Такое явление, как экстремальная модификация тела (рассечение, иссечение, полная трансформация), привлекает к себе лиц в возрасте 25-45 лет, так как они чувствуют себя лишенными прошлого и не имеющими надежды на значимое будущее. Они живут опытом настоящего, изолированного от его связи с прошлым и будущим, пытаясь в упрощенном контексте достичь нового статуса и новой идентичности. Это своего рода

самонавязанная мутация, которая могла бы лучше адаптироваться к обществу постмодернизма. Они не вписываются в «соматехнику» по причинам, связанным с возрастом, но стремятся стать новым типом божества, личным, эгоцентричным и сделанным на заказ. Приверженность странным и опасным сектам и феномен нового миллениаризма являются почти исключительно явлениями возрастных категорий 22-55 лет. Например, фанатичная приверженность идее экстремальных модификаций тела, что объясняется несколькими причинами: необходимость интеграции в новый социальный контекст, желание соответствовать групповой идентичности, стремление обрести новую идентичность, что, по их мнению, увеличивает шансы на жизненный успех.

Онлайн-трансляция убийств, разнообразный контент рискованных и опасных игр рассматривается как противозаконный, вредоносный и неэтичный. Неприемлемые игры часто организуются преступными сообществами для получения финансовой или другой стимулирующей выгоды. С помощью механизмов принуждения и психологической манипуляции они постоянно вовлекают новых участников для опасных игр и испытаний. Возраст варьируется от 9 до 20 лет как среди участников, так и среди вербовщиков.

Согласуясь с общей точки зрения, мы можем назвать terminus синдром несоответствием между полученной информацией, направлениями и способностью понимания цели. Следует отметить, что западные общества страдают от дефицита нарратива в результате социального кризиса. Отсутствие четкого и понятного нарратива мешает человеку сохранять целостность и нести ответственность за личный выбор, в противном случае предпочитая не существовать вообще. Возможно, нам предстоит наблюдать дальнейшее организационное развитие глобализированных обществ, чтобы поможет понять глубокий смысл и будущие направления такого явления, как terminus синдром.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании результатов исследования мы пришли к выводу, что terminus синдром широко распространен, особенно среди ювенильных популяций постмодернистского общества. Мы сосредоточились на различиях и сходствах возрастных групп (подростки, предподростковый возраст, взрослые) и на относительно закрытых или разделенных сообществах с присущим им terminus синдромом. Выявленные нами опасные виды поведения (конечные точки) представляют собой перечень коллективных или отдельных поведенческих форм, развившихся в постмодернистском обществе спонтанно или воспринятых добровольно в социальном пространстве информационных технологий.

Согласно результатам нашего исследования, демонстрируемые в интернет-сайтах рискованные сюжеты неподобающего, незаконного и деструктивного контента, смертельно опасные приключения легко находят своих прирождённых поклонников и глубоко проникают в умы молодых людей. Вызывают спутанность сознания, головокружение, нервозность, страх, беспричинную тревогу, эмоциональное напряжение у потребителей, подвергшихся их влиянию на фоне приема алкоголя или наркотиков. Угроза психическому здоровью любых возрастных категорий населения в связи с риском формирования *terminus* синдрома признается одной из наиболее серьёзных проблем, стоящих перед всем мировым сообществом, что требуют объединённых усилий психиатров всех стран.

Ограничения исследования: фактически всемирная паутина компетентно и качественно характеризует *terminus* синдром, тем не менее некоторые его проявления могут быть упущены из виду и не исследованы. Более того, постмодернистские потоки могут стать причиной зарождения некоторых других не рассмотренных нами проявлений *terminus* синдрома. Нами проанализированы результаты работ по данной тематике на английском, испанском, французском, итальянском языках. Для расширения объема, глубины и точности знаний о *terminus* синдроме, соответствующих реальности, необходимо изучение публикаций авторов из других стран (Южная Корея, Япония, Китай, Индия, Россия и др.).

Будущее направление исследования и цели: контролировать *terminus* синдром, повысить осведомленность о происходящих, кажущихся случайными общественных явлениях и социальных преобразованиях.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Выполненное исследование носит обзорный характер (анализ и систематизация опубликованных данных), в связи с чем одобрения локальным этическим комитетом не требуется.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Achtziger A, Hubert M, Kenning P, Raab G, Reisch L. Debt out of control: The links between self-control, compulsive buying, and real debts. *J Econ Psychol.* 2015 Aug; 49:141-149. <https://doi.org/10.1016/j.joep.2015.04.003>.
2. Alao AO, Soderberg M, Pohl EL, Alao AL. Cybersuicide: review of the role of the internet on suicide. *Cyberpsychol Behav.* 2006 Aug;9(4):489-93. <https://doi.org/10.1089/cpb.2006.9.489>. PMID: 16901252.
3. Ashktorab Z, Golbeck J, Haber E, Vitak, J Beyond cyberbullying: Self-disclosure, harm and social support on ASKfm Proceedings of the 2017 ACM on Web Science Conference, WebSci 2017, Troy, NY, USA, June 25-28, 2017. <https://doi.org/10.1145/30914783091499>.
4. Askew R. Functional fun: Legitimizing adult recreational drug use. *Int J Drug Policy.* 2016 Oct;36:112-19. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2016.04.018>.
5. Avery AH, Rae L, Summitt JB, Kahn SA. The fire challenge: A case report and analysis of self-inflicted flame injury posted on social media. *J Burn Care Res.* 2016 Mar-Apr;37(2):e161-5. <https://doi.org/10.1097/BCR.0000000000000324>. PMID: 26862698.
6. Barbieri S, Omizzolo L, Mazloun R, Previato S, Ravaioli C, Vettore G, Bergamini M, Snenghi R, Feltracco P. 919 New crazy game "Russian Biker Roulette." *Inj Prev.* 2016;22(Suppl 2), A327.2-A327. <https://doi.org/10.1136/injuryprev-2016-042156.919>.
7. Barzilay S, Brunstein Klomek A, Apter A, Carli V, Wasserman C, Hadlaczky G, Hoven CW, Sarchiapone M, Balazs J, Keresztesy A, Brunner R, Kaess M, Bobes J, Saiz P, Cosman D, Haring C, Banzer R, Corcoran P, Kahn JP, Postuvan V, Podlogar T, Sisask M, Varnik A, Wasserman D. Bullying victimization and suicide ideation and behavior among adolescents in Europe: A 10-country study. *J Adolesc Health.* 2017 Aug;61(2):179-186. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2017.02.002>. Epub 2017 Apr 5. PMID: 28391968.
8. Gauthier JM, Witte TK, Correia CJ. Suicide ideation, alcohol consumption, motives, and related problems: Exploring the association in college students. *Suicide Life Threat Behav.* 2017 Apr;47(2):142-154. <https://doi.org/10.1111/sltb.12269>. Epub 2016 Jun 13. PMID: 27291684.
9. Minkinen J, Oksanen A, Kaakinen M, Keipi T, Räsänen P. Victimization and exposure to pro-self-harm and pro-suicide websites: A cross-national study. *Suicide Life Threat Behav.* 2017 Feb;47(1):14-26. <https://doi.org/10.1111/sltb.12258>. Epub 2016 Apr 20. PMID: 27094352.
10. Behera C, Rautji R, Kumar R, Pooniya S, Sharma P, Gupta SK. Double hanging with single ligature: An unusual method in suicide pact. *J Forensic Sci.* 2017 Jan;62(1):265-266. <https://doi.org/10.1111/1556-4029.13247>. Epub 2016 Nov 11. PMID: 27861888.
11. Branley DB, Covey J. Computers in human behavior is exposure to online content depicting risky behavior related to viewers' own risky behavior of offline? *Comput Human Behav.* 2017 Oct;75:283-287. <https://doi.org/10.1016/j.chb.2017.05.023>.
12. Fahey T. A Taste for the transgressive: Pushing body limits in contemporary performance art. *M/C Journal.* 2014;17(1). <https://doi.org/10.5204/mcj.781>.
13. Boillot-Fansher AK. Risky dating behaviors in the technological age: consideration of a new pathway to victimization. Doctor of Philosophy (Criminal Justice), May, 2017, Sam Houston State University, Huntsville, Texas.
14. Boles SM, Miotto K. Substance abuse and violence. *Aggress Violent Behav.* 2003;8(2):155-174. [https://doi.org/10.1016/S1359-1789\(01\)00057-X](https://doi.org/10.1016/S1359-1789(01)00057-X).
15. Borgia DN. Twilight: The glamorization of abuse, codependency, and white privilege. *J Pop Cult.* 2014;47(1):153-173. <https://doi.org/10.1111/j.1540-5931.2011.00872.x>.

16. Borisov SN, Rimskiy VP, Ignatov MA, Ignatova VS. Ontology of freedom and anthropology of violence: To transhumanity criticism. *Soc Sci.* 2021;11(7):1107-12. <https://doi.org/10.3923/sscience.2016.1107.1112>.
17. Bradley Munn SR, Michael K, Michael M. The social phenomenon of body-modifying in a world of technological change: past, present, future. 2016 IEEE Conference on Norbert Wiener in the 21st Century (21CW), Melbourne, VIC, Australia, 2016:1-6. <https://doi.org/10.1109/NORBERT.2016.7547463>.
18. Ellis BJ, Del Giudice M, Dishion TJ, Figueredo AJ, Gray P, Griskevicius V, Hawley PH, Jacobs WJ, James J, Volk AA, Wilson DS. The evolutionary basis of risky adolescent behavior: implications for science, policy, and practice. *Dev Psychol.* 2012 May;48(3):598-623. doi: 10.1037/a0026220. Epub 2011 Nov 28. PMID: 22122473.
19. Buckley K. The evolution of the vampire "other": symbols from folklore to millennial literature. Honors Theses. 2016:504. https://doi.org/egrove.olemiss.edu/hon_thesis/504
20. Burgess A, Miller V, Moore S. Prestige, performance and social pressure in viral challenge memes: Nekomination, the ice-bucket challenge and smear-for-smear as imitative encounters. *Sociology*, 2017;52(5):1035-1051. <https://doi.org/10.1177/0038038516680312>.
21. Cianconi P, Tarricone I, Ventriglio A, De Rosa C, Fiorillo A, Saito T, Bhugra D. Psychopathology in postmodern societies. *J Psychopathol.* 2015;21:431-439. <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:152250019>.
22. Litwiller BJ, Brausch AM. Cyber bullying and physical bullying in adolescent suicide: the role of violent behavior and substance use. *J Youth Adolesc.* 2013 May;42(5):675-84. <https://doi.org/10.1007/s10964-013-9925-5>. Epub 2013 Feb 5. PMID: 23381779.
23. Donnelly GE, Ksendzova M, Howell RT, Vohs KD, Baumeister RF. Buying to blunt negative feelings: Materialistic escape from the self. *Rev Gen Psychol.* 2016; 20(3):272-316. <https://doi.org/10.1037/gpr0000078>.
24. Downing J, Bellis MA. Early pubertal onset and its relationship with sexual risk taking, substance use and anti-social behaviour: a preliminary cross-sectional study. *BMC Public Health.* 2009 Dec 3;9:446. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-9-446>. PMID: 19958543; PMCID: PMC3091535.
25. Duarte BN. Entangled agencies: New individual practices of human-technology hybridism through body hacking. *NanoEthics.* 2014;8(3):275-285. <https://doi.org/10.1007/s11569-014-0204-z>.
26. Elliott S, Evans J. A 3-year review of new psychoactive substances in casework. *Forensic Sci Int.* 2014 Oct; 243: 55-60. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2014.04.017>. Epub 2014 Apr 16. PMID: 24810679.
27. Le Garff E, Delannoy Y, Mesli V, Allorge D, Héduin V, Tournel G. Cyanide suicide after deep web shopping: A case report. *Am J Forensic Med Pathol.* 2016 Sep; 37(3): 194-7. <https://doi.org/10.1097/PAF.0000000000000241>. PMID: 27367575.
28. Gini G, Espelage DL. Peer victimization, cyberbullying, and suicide risk in children and adolescents. *JAMA.* 2014 Aug 6;312(5):545-6. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.3212>. PMID: 25096695.
29. Glenn CR, Klonsky ED. Social context during non-suicidal self-injury indicates suicide risk. *Pers Individ Dif.* 2009;46(1):25-29. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2008.08.020>.
30. Haim M, Arendt F, Scherr, S. Abyss or shelter? On the relevance of web search engines' search results when people Google for suicide. *J Health Commun.* 2017;32 (2): 253-258. <https://doi.org/10.1080/10410236.2015.1113484>.
31. Hamada S, Kaneko H, Ogura M, Yamawaki A, Maezono J, Sillanmäki L, Sourander A, Honjo S. Association between bullying behavior, perceived school safety, and self-cutting: a Japanese population-based school survey. *Child Adolesc Ment Health.* 2018 Sep;23(3):141-147. <https://doi.org/10.1111/camh.12200>. PMID: 32677287.
32. Hicinbothem J, Gonsalves S, Lester D. Body modification and suicidal behavior. *Death Stud.* 2006 May;30(4): 351-63. <https://doi.org/10.1080/07481180600553419>. PMID: 16572532.
33. Godawa B. Avatar: A postmodern pagan myth. *Christian Research Journal.* 2010 Apr;33(2).
34. Sampsel K, Godbout J, Leach T, Taljaard M, Calder L. Characteristics associated with sexual assaults at mass gatherings. *Emerg Med J.* 2016 Feb;33(2):139-43. <https://doi.org/10.1136/emered-2015-204689>. PMID: 26315648; PMCID: PMC4752638.
35. Karamanou M, Papaioannou TG, Soulis D, Tousoulis D. Engineering 'posthumans': To be or not to be? *Trends Biotechnol.* 2017 Aug;35(8):677-679. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2017.04.011>. Epub 2017 May 15. PMID: 28522218.
36. Kelly BC, Wells BE, Pawson M, Leclair A, Parsons JT, Golub SA. Novel psychoactive drug use among younger adults involved in US nightlife scenes. *Drug Alcohol Rev.* 2013 Nov;32(6):588-93. <https://doi.org/10.1111/dar.12058>. Epub 2013 Jun 24. PMID: 23795887; PMCID: PMC3833082.
37. Kniazeva M, Belk RW. Supermarkets as libraries of postmodern mythology. *J Bus Res.* 2010;63:748-753. <https://doi.org/10.1016/j.jbusres.2009.05.012>.
38. Kucharski AJ. Modelling the transmission dynamics of online social contagion. *Computer Science.* 2016 Jan. <https://doi.org/10.48550/arXiv.1602.00248>.
39. Kyriacou C, Zuin A. Cyberbullying of teachers by students on YouTube: challenging the image of teacher authority in the digital age. *Res Pap Educ.* 2015;31(3): 255-273. <https://doi.org/10.1080/02671522.2015.1037337>.
40. Linkletter M, Gordon K, Dooley J. The choking game and YouTube: a dangerous combination. *Clin Pediatr (Phila).* 2010 Mar;49(3):274-9. <https://doi.org/10.1177/0009922809339203>. Epub 2009 Jul 13. PMID: 19596864.
41. Masarykova univerzita v Brně. Fakulta sociálních studií. *Cyberpsychology*, 2007. *Cyberpsychology: Journal of Psychosocial Research on Cyberspace*. Vol. 10. [Faculty of Social Studies, Masaryk University]. <https://cyberpsychology.eu/article/view/6170/5899>.
42. Medrano JLJ, Lopez Rosales F, Gámez-Guadix M. Assessing the links of sexting, cybervictimization, depression, and suicidal ideation among university students. *Arch Suicide Res.* 2018 Jan-Mar;22(1):153-164. <https://doi.org/10.1080/13811118.2017.1304304>. Epub 2017 Apr 7. PMID: 28287925.

43. Mok K, Ross AM, Jorm AF, Pirkis J. An analysis of the content and availability of information on suicide methods online. *J Consum Health Internet*. 2016;20(1-2):41-51. <https://doi.org/10.1080/15398285.2016.1167579>.
44. Müller A, Mitchell JE, de Zwaan M. Compulsive buying. *Am J Addict*. 2015 Mar;24(2):132-137. <https://doi.org/10.1111/ajad.12111>. PMID: 25864601.
45. Stevens R, Bonett S, Kenyatta K, Chittamuru D, Bleakley A. Sex, drugs, and alcohol in the digital neighborhood: A multi-method analysis of online discourse amongst Black and Hispanic Youth. *Hawaii International Conference on System Sciences*. 2019. <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:102353634>.
46. Nathanson C, Paulhus DL, Williams KM. Personality and misconduct correlates of body modification and other cultural deviance markers. *J Res Pers*. 2006; 40(5): 779-802. <https://doi.org/10.1016/j.jrp.2005.09.002>.
47. Netolicky DM. Cyborgs, desiring-machines, bodies without organs, and Westworld: Interrogating academic writing and scholarly identity *Int J Pure Communication Inquiry*. 2017;5(1):91-103. <https://doi.org/10.17646/KOME.2017.16>.
48. Palamar JJ, Su MK, Hoffman RS. Characteristics of novel psychoactive substance exposures reported to New York City Poison Center, 2011-2014. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2016;42(1):39-47. <https://doi.org/10.3109/00952990.2015.1106551>. Epub 2015 Dec 17. PMID: 26678258; PMCID: PMC4767576.
49. Pater J, Mynatt E. Defining digital self-harm. *CSCW '17: Proceedings of the 2017 ACM Conference on Computer Supported Cooperative Work and Social Computing*. Association for Computing Machinery New York, 2017:1501-1513. <https://doi.org/10.1145/2998181.299822>.
50. Porpora DV. Dehumanization in theory: anti-humanism, non-humanism, post-humanism, and trans-humanism. *J Crit Realism*. 2017;16(4):353-367. <https://doi.org/10.1080/14767430.2017.1340010>.
51. Primack BA, Colditz JB, Pang KC, Jackson KM. Portrayal of alcohol intoxication on YouTube. *Alcohol Clin Exp Res*. 2015 Mar;39(3):496-503. <https://doi.org/10.1111/acer.12640>. Epub 2015 Feb 20. PMID: 25703135; PMCID: PMC4510943.
52. Roberts JA, Tsang J-A, Manolis C. Looking for happiness in all the wrong places: The moderating role of gratitude and affect in the materialism-life satisfaction relationship. *J Posit Psychol*. 2015;10(6):489-498. <https://doi.org/10.1080/17439760.2015.1004553>.
53. Santacroce R, Martinotti G, di Giannantonio M. The light at the end of the tunnel is a train: Risky behaviours in the era of social networks. *Int J Soc Psychiatry*. 2017 Aug; 63(5): 468-469. <https://doi.org/10.1177/0020764017709301>. Epub 2017 May 25. PMID: 28545318.
54. Solana EP. Transumanesimo e postumano: principi teorici e implicazioni bioetiche. *Medicina e Morale*. 2009;58(2):267-282. <https://doi.org/10.4081/mem.2009.253>.
55. Duct tape challenge. By Storybird. Butt chugging, vampire biting – is your kid taking a crazy risk? There's Nothing Like a Mother Daughter Relationship, 2016.
56. Judge A. Cyborgs, Legaborgs, Finaborgs, Mediborgs: Meet the extraterrestrials – them is us. 2013, March.
57. Vento AE, Martinotti G, Cinosi E, Lupi M, Acciavatti T, Carrus D, Santacroce R, Chillemi E, Bonifaci L, di Giannantonio M, Corazza O, Schifano F. Substance use in the club scene of Rome: a pilot study. *Biomed Res Int*. 2014;2014:617546. <https://doi.org/10.1155/2014/617546>. Epub 2014 Aug 28. PMID: 25243163; PMCID: PMC4163412.
58. Wessel A, Kasten E. Body piercing and self-mutilation: A multifaceted relationship. *Am J Appl Psychol*. 2014; 3 (3): 104-109. <https://doi.org/10.11648/j.ajap.20140304.14>.
59. Wilson R. Avenues of concern in the rise of enhancement technology: Is a transhumanist and posthumanist future really better? *Religious Studies Review*. 2017;43(2):109-115. <https://doi.org/10.1111/rsr.12898>.
60. Wombacher K, Reno JE, Veil SR. NekNominate: social norms, social media, and binge drinking. *Health Commun*. 2017 May;32(5):596-602. <https://doi.org/10.1080/10410236.2016.1146567>. Epub 2016 Jun 22. PMID: 27331576.
61. Zolfagharian, M, Yazdanparast A. The dark side of consumer life in the age of virtual and mobile technology. *J Mark Manag*. 2017;33(15-16):1304-1335. <https://doi.org/10.1080/0267257X.2017.1369143>.

Поступила в редакцию 22.02.2025
Утверждена к печати 19.05.2025

Чианкони Паоло, доктор медицины, психиатр и антрополог, Ведомственное простое операционное подразделение по вопросам психического здоровья и аддикций в криминальном секторе, кафедра психиатрии, Католический университет, Рим, Италия. ResearcherID RID 103889. Scopus ID 57190798495. ORCID iD 0000-0001-6067-0354.

✉ Чианкони Паоло, pcianco@gmail.com

UDC 616.89-008.444-053.6/053.8(048)(049.2)

For citation: Cianconi P. Extreme behavior: prerequisites for high risk of developing terminus syndrome (analytical literature review). *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2025; 2 (127): 131-142. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-2\(127\)-131-142](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-2(127)-131-142)

Extreme behavior: prerequisites for high risk of developing terminus syndrome (analytical literature review)

Cianconi P.

*Department of Neurosciences, Institute of Psychiatry, Catholic University
Via Gioberti Street 54, 00185, Rome, Italy*

ABSTRACT

Background. The quantity of literature sources that define risky behavior as an increasingly important psychological problem of life priorities and values among adolescents and young people has increased recently. In this regard, of particular interest are the factors associated with high-risk behavior and potential threats to life safety, supported by explanatory video instructions posted for broadcasting in Internet chats. **Objective:** to study and analyze the trends in the loss of meaning in life and control over oneself, ignoring adverse consequences in situations of potentially fatal risk, denial of danger, a tendency to humiliating behavior towards others as challenges of modern society. **Method.** To collect literature data based on evolutionary theory, with comments on psychoactive substance users, seekers of abnormal mental experience in Internet portals, the following databases were used: Google Scholar, ResearchGate, Scopus, EMBASE, Cochrane Library. **Results.** The collection of information materials provided a wealth of factual data on behavioral patterns consistent with our proposed concept of terminal syndrome. It is obvious that the existence of a special tendency to self-destruction and exposing oneself and others to reckless and unreasonable risk and violence among adolescents and young people and the urgent need for psychocorrectional work should become one of the main tasks of practical work of psychiatrists and psychologists. **Conclusion.** Within the framework of the evolutionary development of the psyche and evolutionary psychological mechanisms, the following types of risky behavior are considered: violence, alcoholism, risky sexual behavior, self-harming behavior, body modification through piercing, tattoos, socially dangerous behavior, extreme selfies, harm to health, sensational message about suicide in Internet streams, debt obligations, extreme relief from suffering. These behavior patterns, based on senseless risk-taking and indifference to immediate or long-term consequences of threats and serious attempts at self-harm, are widespread among adolescents and young adults and are associated with their inherent personality and age characteristics: arrogance, the desire for self-affirmation and self-elevation above others, a tendency to risk and protest, emotional instability. In the context of the article, terminal syndrome is understood as final, preagonal, agonal, post-prognostic, extreme, culminating, terminative, limiting, concluding, last.

Keywords: teenagers, postmodernism, risky behavior, aggression, new cults, new/wrong/missing mythology, hacking, extreme body modification, postmodern identity, alcohol and drug use, extreme sports, abortion rights forums, online suicides and murders.

Received February 22, 2025

Accepted May 19, 2025

Cianconi Paolo, MD, PhD, psychiatrist and anthropologist, Departmental Simple Operating Unit, Mental Health and Addictions in the Criminal Sector, Department of Psychiatry, Università Cattolica Roma, Rome, Italy. ResearcherID RID 103889. Scopus ID 57190798495. ORCID iD 0000-0001-6067-0354.

✉ Cianconi Paolo, pcianco@gmail.com

ЮБИЛЕЙ



25 апреля 2025 г. 75-летний юбилей отметил член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный деятель науки РФ, Заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой психиатрии, наркологии и психотерапии Московского государственного медико-стоматологического университета

Борис Дмитриевич Цыганков

Родился в потомственной семье врачей и продолжил династию, передав свой опыт и знания младшему поколению рода. В 1973 г. окончил лечебный факультет Московского медицинского стоматологического института, в 1975 г. – клиническую ординатуру по специальности «психиатрия». С тех пор преданно любит медицинскую специальность, непрестанно движется вперед, развиваясь и совершенствуясь.

Коллеги знают Б.Д. Цыганкова как выдающегося российского психиатра, блестящего клинициста, видного организатора широкомасштабных фундаментальных и прикладных исследований в отечественной психиатрии. Творческая деятельность признанного ученого, вдохновляющая молодых специалистов, посвящена благородному служению фундаментальной психиатрии – изучению клинико-патогенетических характеристик психических заболеваний, оказанию неотложной психиатрической помощи, разработке стратегических направлений и методологии психофармакотерапии. В профессиональной психиатрической среде он пользуется неоспоримым и признанным международным и отечественным авторитетом. В течение многих лет был Вице-президентом и членом Правления Международной ассоциации неотложной психиатрии, членом Правления Южно-Европейской ассоциации по нейропсихиатрии.

Неиссякаемая энергия, прирожденный талант руководителя и наставника молодых подтверждаются продуктивной работой Б.Д. Цыганкова в сфере персонифицированного подхода к стратегии решения задач психического здоровья. Является основоположником научной школы фундаментальных исследований в области психического здоровья и базовых принципов психореанимации. Осуществляет многогранную деятельность по разработке и внедрению в практику новых организационных форм психиатрической помощи населению России. Неизменно находится в эпицентре реформирования психиатрической помощи и общественной жизни, всегда рядом с молодежью, с которой щедро делится проверенными временем традициями высокоавторитетной московской психиатрической школы.

Огромный творческий потенциал Б.Д. Цыганкова как Ученого и Преподавателя: 16 докторов и 54 кандидата наук, сегодня его ученики – известные ученые – продолжают продвигать традиции, внедряя высокотехнологичные методы научных исследований и терапии. Работая в разных регионах страны, искренние последователи продолжают развивать и воплощать в жизнь масштабные идеи и замыслы опытного наставника. Является автором бесценных монографий, пособий для врачей, методических пособий, клинических рекомендаций. Опубликовал более 500 печатных трудов, индексируемых в авторитетных российской и зарубежных базах цитирования РИНЦ, Scopus, Web of Science, неизменно занят научным редактированием регулярно издаваемых научных трудов по актуальным проблемам психиатрии.

Деятельность Б.Д. Цыганкова многоаспектна: главный внештатный специалист психиатр Центрального федерального округа РФ, Заслуженный деятель науки, Заслуженный врач РФ, Лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники, Лауреат премии Правительства Москвы в области медицины. Выполняет значительную и неоценимую работу как Вице-президент и член Президиума Российского общества психиатров, член Экспертного Совета ВАК РФ, эксперт РФФИ, эксперт отделения медицины РАН, заместитель председателя докторского диссертационного совета по психиатрии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, член редакционных советов профильных отечественных и зарубежных журналов по психиатрии. Заслуги Бориса Дмитриевича перед Отечеством достойно вознаграждены государственными наградами: Орденом Мужества и Орденом Почета за высокие достижения в профессиональной деятельности. Но самая высшая его награда – это благодарность и признательность тысяч пациентов, вернувшихся к здоровой и полноценной жизни в социуме, физической и психической активности, уважение и любовь коллег и близких.

Редколлегия СВПП поздравляет Бориса Дмитриевича Цыганкова с юбилеем и желает здоровья, процветания, благополучия в жизни, неиссякаемой творческой энергии, оптимизма и успехов в научной и общественной работе.