

СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

Current Therapy of Mental Disorders

ISSN 2306-4137

Sovremennaya terapiya psichicheskikh rasstrojstv / Sovrem. ter. psih. rasstrojstv

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 1/2024

Главный редактор **Мосолов С.Н.**,
заслуженный деятель науки РФ, профессор
Ответственный секретарь редакции **Костюкова Е.Г.**

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Аведисова А.С. (Москва)
Александровский Ю.А. (Москва)
Алтынбеков С.А. (Казахстан)
Ангст Ж. (Швейцария)
Барденштейн Л.М. (Москва)
Биттер И. (Венгрия)
Гаранян Н.Г. (Москва)
Горобец Л.Н. (Москва)
Грюнзе Х. (Германия)
Звартану Э.Э. (Санкт-Петербург)
Иванов М.В. (Санкт-Петербург)
Казаковцев Б.А. (Москва)
Кибитов А.О. (Москва)
Краснов В.Н. (Москва)
Крок М.-А. (Франция)
Крупницкий Е.М. (Санкт-Петербург)
Мазо Г.Э. (Санкт-Петербург)
Малин Д.И. (Москва)
Недува А.А. (Израиль)
Незнанов Н.Г. (Санкт-Петербург)
Петрова Н.Н. (Санкт-Петербург)
Поюровский М. (Израиль)
Ретюнский К.Ю. (Екатеринбург)
Смудевич А.Б. (Москва)
Солдаткин В.А. (Ростов-на-Дону)
Усов Г.М. (Омск)
Холмогорова А.Б. (Москва)
Цукарзи Э.Э. (Москва)
Шамрей В.К. (Санкт-Петербург)

EDITORIAL BOARD

Avedisova A.S. (Moscow)
Alexandrovsky Y.A. (Moscow)
Altynbekov S.A. (Kazakhstan)
Angst J. (Switzerland)
Bardenstein L.M. (Moscow)
Bitter I. (Hungary)
Garanyan N.G. (Moscow)
Gorobets L.N. (Moscow)
Grunze H. (Germany)
Zvartau E.E. (St. Petersburg)
Ivanov M.V. (St. Petersburg)
Kazakovtsev B.A. (Moscow)
Kibitov A.O. (Moscow)
Krasnov V.N. (Moscow)
Crocq M.-A. (France)
Krupitsky E.M. (St. Petersburg)
Mazo G.E. (St. Petersburg)
Malin D.I. (Moscow)
Neduva A.A. (Israel)
Meznarov N.G. (St. Petersburg)
Petrova N.N. (St. Petersburg)
Poyurovsky M. (Israel)
Retynsky K.Y. (Ekaterinburg)
Smulevich A.B. (Moscow)
Soldatkin V.A. (Rostov-Don)
Usov G.M. (Omsk)
Kholmogorova A.B. (Moscow)
Tsukarzi E.E. (Moscow)
Shamrey V.K. (St. Petersburg)

Журнал зарегистрирован Федеральной службой
по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи
и охраны культурного наследия.

Рег. номер ПИ № ФС77-29837 от 5 октября 2007 г.

Адрес для корреспонденции:

107076, Москва, ул. Потешная, д. 3

Московский НИИ психиатрии

проф. Мосолову С.Н.

Сайт: www.psypharma.ru

Журнал входит во 2-й квартал рекомендованного ВАК РФ

перечня изданий для публикации материалов диссертаций,

индексируется в электронной поисковой системе базы данных РИНЦ

(Российский индекс научного цитирования, <http://www.elibrary.ru>),

Scopus, Directory of Open Access Journals (DOAJ),

<https://doaj.org> и представлен на сайте Российского общества психиатров

(<http://www.psychiatr.ru>)

Контент распространяется под лицензией CC-BY-NC-ND
(CC Attribution-NonCommercial-No Derivatives 4.0 International)

«С указанием авторства-Некоммерческая-Без производных версий 4.0
Международная».

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Мнение редакции журнала может не совпадать
с точкой зрения авторов статей.

В разделе «Новые лекарственные средства» может печататься информация
о лекарственных средствах, предоставленная фармацевтическими
компаниями.

Издатель: Индивидуальный предприниматель Костюкова Елена Григорьевна

Дизайн/верстка **Королева С.И.**

Корректор: **Серебрякова С.А.**

Тираж 5000 экз. Заказ № 349

Отпечатано в ООО «Типография А1»

117105 Москва, Варшавское шоссе 28А, 4 этаж, офис №414

СОДЕРЖАНИЕ / CONTENTS

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ORIGINAL RESEARCH

Прогностическое значение
симптомов боевой травмы
для раннего развития
посттравматических стрессовых
расстройств

Сукиасян С.Г., Григорян А.К.,
Тадевосян М.Я., Бабахаян А.А. 2

Клиническая эффективность,
переносимость
и влияние на социальное
функционирование карипразина
и оланзапина при терапии
больных с депрессивным
синдромом, перенесших первый
эпизод шизофрении

Антохин Е.Ю., Васильева А.В.,
Антохина Р.И. 11

Персонализированная
фармакотерапия галоперидолом
пациентов с острыми
алкогольными психозами на
основе омиксных биомаркеров

Скрябин В.Ю., Поздняков С.А.,
Шатохин И.В., Иванченко В.А.,
Сычев Д.А. 24

Виртуальная реальность
для релаксации: типология
и факторы эффективности

Лепилкина Т.А., Бениашвили А.Г.,
Стародубова А.В., Черемин Р.А.,
Малюкова Н.Г., Шапошникова Н.Н.,
Богданов М.А., Родкина С.В. 32

The Prognostic Value of Combat
Trauma Symptoms for the Early
Development of Post-Traumatic
Stress Disorders

Sukiasyan S.G., Grigoryan A.K.,
Tadevosyan M.Ya., Babakhanyan A.A. 2

Clinical Efficacy, Tolerability
and Impact on Social Functioning
of Cariprazine and Olanzapine
in Patients with Depressive
Syndrome after the First Episode
of Schizophrenia

Antokhin E.Yu., Vasilyeva A.V.,
Antokhina R.I. 11

Personalized Pharmacotherapy
with Haloperidol for Patients
with Acute Alcohol-Drinking
Psychoses Based on Omics
Biomarkers

Skryabin V.Yu., Pozdnyakov S.A.,
Shatokhin I.V., Ivanchenko V.A.,
Sychev D.A. 24

Virtual Reality for Relaxation:
Types and Factors of Efficiency

Lepilkina T.A., Beniashvili A.G.,
Starodubova A.V., Cheremin R.A.,
Malyukova N.G., Shaposhnikova N.N.,
Bogdanov M.A., Rodkina S.V. 32

ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЯ (обзоры)

PSYCHOPHARMACOTHERAPY (reviews)

Психофармакотерапия
в подростковом возрасте:
нейробиологические
предпосылки отдаленных
последствий

Попов М.Ю. 44

Psychopharmacological
Treatment in Adolescence:
Neurobiological Basis
for Long-Term Consequences

Popov M.Yu. 44

ПРАКТИКА

PRACTICE

Опыт применения
транскраниальной магнитной
стимуляции (ТМС)
для лечения кататонической
симптоматики (анализ
клинического случая)

Маслеников Н.В., Цукарзи Э.Э.,
Мосолов С.Н. 54

Clinical Case of Usage
of Transcranial Magnetic
Stimulation (TMS) for the
Treatment of Catatonia
(Case Report and Analysis)

Maslenikov N.V., Tsukarzi E.E.,
Mosolov S.N. 54

Прогностическое значение симптомов боевой травмы для раннего развития посттравматических стрессовых расстройств

С.Г. Сукиасян^{1, 2}, А.К. Григорян³, М.Я. Тадевосян⁴, А.А. Бабахян⁵

¹ Центр психосоциального регулирования, Ереван, Армения

² Армянский государственный педагогический университет имени Х. Абована, Ереван, Армения

³ Ереванский государственный университет, научно-исследовательская лаборатория «Личность и социальная среда», Ереван, Армения

⁴ Ереванский государственный медицинский университет имени М. Гераци, Ереван, Армения

⁵ МРЦ «Артмед», Ереван, Армения

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Проблема боевой психической травмы и связанных со стрессом расстройств является актуальной проблемой современной психиатрии. Особую актуальность имеет проблема предрасполагающих факторов посттравматических стрессовых расстройств (ПТСР).

Цель настоящего исследования — выделение основных клинических симптомов у участников 44-дневной Арцахской войны, выполняющих предрасполагающую роль в развитии раннего ПТСР.

Материал и методы. Обследованы 104 участника войны в возрасте 18–50 лет. Исследование проводилось клинико-психопатологическим, лабораторным, инструментальным, психологическим методами (SCL-90-R, Миссисипская шкала ПТСР).

Результаты. У 77 комбатантов (74 %) были диагностированы острые стрессовые расстройства и у 27 (26 %) комбатантов — острые психические расстройства, депрессии, психические расстройства вследствие повреждения или дисфункции головного мозга. У 39 комбатантов (37,5 %) были выявлены симптомы ПТСР в течение первых двух недель после травмы. Выраженность ПТСР по Миссисипской шкале у обследованных колебалась от 54 до 139 баллов. У пациентов с ПТСР были выявлены более высокие показатели по всем шкалам симптоматического опросника SCL-90-R, за исключением фобической тревоги. Ряд симптомов проявили предикативно-обуславливающие значение для развития ПТСР.

Заключение. Все формы психопатологических расстройств были следствием необычной боевой травмы в силу особенностей ведения боевых действий. Не всегда боевой стресс вызывает острые стрессовые расстройства, а симптомы ПТСР выявляются уже спустя 12 недель после травмы. Границы между клиническими проявлениями посттравмы аморфны и перекрываются, хронологические критерии не соответствуют требованиям МКБ-10 и DSM-5. Боевая травма выступает как катализирующий фактор для всех расстройств посттравмы. Диагноз «острое стрессовое расстройство» не позволяет адекватно идентифицировать расстройства, которые в конечном счете трансформируются в ПТСР. Проявления ПТСР были выявлены у более чем трети обследованных комбатантов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: боевая травма, предикторы травмы, факторы риска, острое стрессовое расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство

КОНТАКТЫ: Сукиасян Самвел Грантович, doc.sukiasyan@gmail.com, ORCID: 0000-0001-9813-2471

Григорян Ани Камоевна, anigrigoryanpsy@gmail.com, ORCID: 0000-0001-5453-2879

Тадевосян Маргарита Яковлевна, margtadevosyan@gmail.com, ORCID: 0000-0002-0538-6657

Бабахян Анна Ашотовна, anna.babakhanyan987@gmail.com, ORCID: 0000-0002-7543-2604

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Сукиасян С.Г., Григорян А.К., Тадевосян М.Я., Бабахян А.А. Прогностическое значение симптомов боевой травмы для раннего развития посттравматических стрессовых расстройств // Современная терапия психических расстройств. — 2024. — № 1. — С. 2–9. — DOI: 10.21265/PSYPH.2024.42.71.001

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The Prognostic Value of Combat Trauma Symptoms for the Early Development of Post-Traumatic Stress Disorders

S.G. Sukiasyan^{1, 2}, A.K. Grigoryan³, M.Ya. Tadevosyan⁴, A.A. Babakhanyan⁵

¹ Center for Psychosocial Regulation, Yerevan, Armenia

² Armenian State Pedagogical University named after Kh. Abovyan, Yerevan, Armenia

³ Yerevan State University, Yerevan, Armenia

⁴ Yerevan State Medical University named after M. Heratsi, Yerevan, Armenia

⁵ MRC "Artmed", Yerevan, Armenia

SUMMARY

Relevance. Combat-related mental trauma and stress-related disorders pose urgent challenges in modern psychiatry. Among various concerns, identifying predisposing factors for post-traumatic stress disorders (PTSD) is particularly crucial.

Objective. This study aimed to identify primary clinical symptoms among participants of the 44-day Artsakh war that predispose individuals to early PTSD development.

Material and Methods. We examined 104 war participants aged 18 to 50 years. The study employed clinico-psychopathological, laboratory, instrumental, and psychological methods (SCL-90-R, Mississippi PTSD Scale).

Results. Among the participants, 77 combatants (74 %) received diagnoses of acute stress disorders, while 27 (26 %) were diagnosed with acute psychotic disorders, depression, or mental disorders resulting from brain damage or dysfunction. Within the first two weeks after trauma, 39 combatants (37.5 %) exhibited PTSD symptoms. The severity of PTSD, measured by the Mississippi scale, ranged from 54 to 139 points. Patients with PTSD displayed higher scores on all scales of the SCL-90-R symptom questionnaire, except for phobic anxiety. Several symptoms demonstrated predictive significance for PTSD development.

Conclusion. Various forms of psychopathological disorders stemmed from atypical combat trauma associated with the nature of combat operations. Notably, combat stress doesn't consistently lead to acute stress disorders, and PTSD symptoms manifest within a short period after trauma. Clinical distinctions between post-traumatic manifestations are nebulous and sometimes overlap, diverging from ICD-10 and DSM-5 chronological criteria. Combat trauma serves as a catalyst for all post-trauma disorders. Diagnosing acute stress disorder may not adequately identify subsequent PTSD. More than a third of examined combatants exhibited PTSD manifestations, and certain symptoms were identified as predisposing factors for PTSD.

KEYWORDS: combat trauma, trauma predictors, risk factors, acute stress disorder, post-traumatic stress disorder

CONTACTS: Sukiasyan Samvel Grantovich, doc.sukiasyan@gmail.com, ORCID: 0000-0001-9813-2471

Grigoryan Ani Kamoevna, anigrigoryanpsy@gmail.com, ORCID: 0000-0001-5453-2879

Tadevosyan Margarita Yakovlevna, margtadevosyan@gmail.com, ORCID: 0000-0002-0538-6657

Babakhanyan Anna Ashotovna, anna.babakhanyan987@gmail.com, ORCID: 0000-0002-7543-2604

CITATION: Sukiasyan S.G., Grigoryan A.K., Tadevosyan M.Ya., Babakhanyan A.A. The Prognostic Value of Combat Trauma Symptoms for the Early Development of Post-traumatic Stress Disorders // *Sovrem. ter. psih. rasstrojstv* [Current Therapy of Mental Disorders]. – 2024. – No. 1. – Pp. 2–9. – DOI: 10.21265/PSYPH.2024.42.71.001 [in Russian]

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

Введение

История человечества перенасыщена различными большими и малыми войнами, которые создавали и создают атмосферу напряженности, беспорядка, хаоса, вызывающие у людей, переживших это насилие, ужасы неимоверных страданий от постигших их ранений, потерь и смерти. Это насилие приводит к физическим и психическим страданиям в первую очередь у тех, кто подвергается травме непосредственно, кто присутствует при страданиях или смерти других людей, как следствие ужаса и беспомощности, которые вызываются совокупностью этих событий-переживаний [1, 2].

Проблема боевой психической травмы и вызванных ею посттравматических расстройств так же стара, как проблема насилия в человеческом сообществе, но в наше время она стала актуальной проблемой современной психиатрии в силу технологического прорыва, достигнутого современной цивилизацией, в том числе в области вооружений [3–6]. Более того, эти травмы возникают на фоне участвовавших антропогенных и техногенных катастроф, социальных пертурбаций и «социогенных» событий, изменений экологической ситуации, что сопровождается глубокими травматическими переживаниями многофакторного

и полиморфного характера, изучение и систематизация которых стали велением времени [5, 7].

В данной статье мы будем говорить о постстрессовых расстройствах — острых стрессовых расстройствах (ОСР) и посттравматических стрессовых расстройствах (ПТСР), понятиях, которые представлены и в МКБ-10, и в DSM-5 [8, 9]. Однако, учитывая ряд особенностей возникновения и развития этих расстройств у участников 44-дневной войны в Арцахе, мы предпочитаем говорить о перитравматических расстройствах, которые не совсем соответствуют достаточно спорным критериям посттравматических расстройств современных классификаций [10].

Говоря о постстрессовых расстройствах, мы имеем в виду реакции, возникающие в результате боевых действий — событий вне пределов обычных человеческих переживаний, вызывающих сильный страх, ужас, ощущение беспомощности [11, 12]. Боевая травма — это стресс, но не просто стресс и, более того, не только неординарный стресс, а феномен более объемный, массивный, глубокий. Это одновременно психическая, физическая, социальная и моральная травма, которая затрагивает все слои личности и индивида, его социально-психологическую, морально-этическую и биологическую сущности. Возникнув в результате боевых действий, она

продолжается всю жизнь, разрушая не только жизнь комбатанта, но и оказывая деструктивное влияние на последующие поколения по механизмам как социального наследования [13], так и возможного генетического наследования приобретенных патологических изменений.

Отмеченные расстройства возникают в результате боевой психической травмы (что рассматривается в качестве основного критерия диагностики этих расстройств), но в той или иной степени выраженности травма может предшествовать и другим психическим расстройствам как этиологический, сопутствующий, осложняющий и индифферентный фактор. Помимо посттравматических травма может вызвать депрессивные, тревожные, диссоциативные, личностные расстройства как на психотическом, так и на невротическом и личностном уровнях [14, 15]. Травма может привести и к когнитивным нарушениям, патологии перцепции, соматическим симптомам [16].

На вопрос, почему это происходит, у нас нет стро-го обоснованных ответов, патогенетические механизмы развития постстрессовых расстройств во многом остаются неизвестными. Но, несмотря на это, некоторые концептуальные модели и научные исследования проливают свет на роль ряда предикативных факторов риска в развитии этих расстройств [17, 18] — генетических, нейроэндокринных, личностных, социальных, психологических, стрессоустойчивости, остроты травмы, наличия социальной поддержки, особенностей ситуации травмирования, наличия ценностной системы и др. [11, 14, 15, 17, 19–24]. Метаанализ 33 систематических обзоров, проведенный испано-шведской исследовательской группой [13], выявил наличие 130 потенциальных факторов риска, из которых 57 показали значительную связь с ПТСР. Среди них

социально-демографические, предтравматические (соматические и психические болезни в анамнезе, в семье), перитравматические факторы (совокупное воздействие потенциально травматических переживаний, тяжесть травмы, безвыходность ситуации).

Клинические проявления острых постстрессовых расстройств достаточно вариабельны и нестабильны: навязчивые воспоминания, избегающее поведение [25], дистанцирование от людей [26], притупленность эмоций, интенсивные психовегетативные проявления [17], вспыльчивость, агрессивность, повышенная ранимость и сензитивность, нарушения сна, ночные кошмары, перцептивные ощущения (запахи дыма, пороха, крови, пота, горючих материалов) [17], трудности концентрации внимания [27], гипомнестические нарушения [28], симптом «укороченного будущего» [26]. Чем выше уровень острого стресса, тем выше риск возможных проблем со здоровьем [30].

Цели и задачи исследования

Настоящее исследование является фрагментом более масштабного психопатологического исследования участников 44-дневной Арцахской войны, находящихся на стационарном лечении в отделении реабилитации психического здоровья «Стресс». Цель данного исследования — выявить возможные предикторы развития ПТСР еще на стадии ОСТ, в связи с чем поставлена также задача изучить прогностическое значение симптомов боевой травмы в процессе раннего развития ПТСР.

Материал и методы

Обследовано 104 пациента — участника войны в Арцахе в возрасте от 18 до 50 лет, средний возраст которых составлял 29,98 лет (*стандартное отклонение (SD) = 8,17*). Социально-демографическая характеристика обследованных пациентов представлена в табл. 1.

Как следует из табл. 1, это были лица с достаточно высоким уровнем образования, большинство которых проживало в городах, преимущественно солдаты срочной службы (21, 20,2 %), мобилизованные (22, 21,2 %) и офицеры (33, 31,7 %). Большинство (57, 54,8 %) состояли в браке.

Все пациенты прошли полные клинико-психопатологическое, экспериментально-психологическое и лабораторное обследования, а при необходимости также инструментальное обследование. Средняя длительность пребывания комбатантов в стационаре оставляла 24,6 дней (*min = 6 к/д, max = 57 к/д*). Основными инструментами психологического обследования были военный вариант Миссисипской шкалы ПТСР [31, 32] и симптоматический опросник SCL-90-R (Symptom Check List-90-Revised) [33–35].

Все пациенты поступали в отделение реабилитации психического здоровья «Стресс» МРЦ «Артмед» в течение 1–12 дней после травматизации. Распределение пациентов по типу клинических расстройств представлено в табл. 2.

У 77 комбатантов (74 %) были диагностированы острые стрессовые расстройства (F43.0), а у 27 (26 %)

Таблица 1. Социально-демографическая характеристика обследованных пациентов

Table 1. Socio-demographic characteristics of the examined patients

№ п/п	Параметр	Количество обследованных	
		абс.	%
1	Количество обследованных	104	100,0
2	Городские жители	62	59,6
3	Сельские жители	42	40,4
4	Образование:		
	– среднее	49	47,1
	– среднее специальное	6	5,8
	– неполное специальное	2	1,9
	– высшее	47	45,2
5	Тип службы (воинской обязанности):		
	– срочная	21	20,2
	– офицеры	33	31,7
	– контрактники	11	10,6
	– добровольцы	17	16,3
	– мобилизованные	22	21,2
6	Семейный статус:		
	– женатые	57	54,8
	– неженатые	47	45,2

комбатантов — острые психотические расстройства (F22, F23), депрессии (F32), психические расстройства вследствие повреждения или дисфункции головного мозга (F06) в форме аффективных, тревожных и диссоциативных расстройств, расстройства личности и поведения вследствие болезни, повреждения и дисфункции головного мозга (F07), тревожно-фобические (F40), тревожные расстройств (F41). Как видно, далеко не всегда боевой стресс вызывает ОСТР. Более того, как уже было показано нами [36], у 39 комбатантов (50,65 %) симптомы ПТСР возникали уже спустя 1–2 недели после травмы, что не согласуется с «ограничительными критериями длительности» DSM-5 и МКБ-10. Степень выраженности ПТСР по Миссисипской шкале у обследованных больных обнаруживала большой разброс — от 54 до 139 баллов (средний показатель — 106,65 ($SD = 19,91$)).

У пациентов с ПТСР по Миссисипской шкале были выявлены более высокие показатели по всем шкалам SCL-90-R (соматизация, навязчивость, межличностная сензитивность, депрессия и т. д.), за исключением фобической тревоги (иррациональной реакции страха), что согласуется с клинической картиной ПТСР и его структурой (табл. 3).

Результаты исследования

Предлагаемая нами рабочая гипотеза заключалась в том, что, возможно, некоторые клинические симптомы, выявленные у пациентов в первые дни после психической травмы, могут выступать в роли предикторов развития патологического процесса и его трансформации в ПТСР.

Мы исходили из предпосылки, что боевая травма действует не как специфический этиологический, а как провоцирующий или катализирующий фактор. Последующее за этой травмой «постстрессовое реагирование» проявляется от психологических форм защиты в виде аффективных, диссоциативных форм нарушения сознания, острых шоковых (стрессовых) реакций «внеличностного» характера, через расстройства адаптации уже «личностного» характера к церебральным, невротоподобным, психопатоподобным, психоорганическим синдромам, формирование которых зависит от многих внешних и внутренних факторов

Таблица 2. Распределение пациентов по типу клинических расстройств

Table 2. Distribution of patients by type of clinical disorders

№ п/п	Тип клинического расстройства	Частота выявляемости	
		абс.	%
1	Острые стрессовые расстройства	77	74,0
2	Другие психотические расстройства	27	26,0
3	Всего	104	100,0

[37–41]. В этом развитии патогенетическое значение имеет тяжесть последствий боевой травмы, особенно в начальный период после травматического воздействия, что повышает вероятность и возможность развития ПТСР [42]. Появление симптомов ПТСР в столь ранний период после травмы у наших пациентов, возможно, объясняется сочетанием психической травмы с черепно-мозговой, баротравмой в зоне боевых действий, о чем говорят некоторые авторы [43]. К.А. Yurgil et al. [44] отмечают, что предиктором развития ПТСР у военнослужащих может быть даже наличие черепно-мозговой травмы в анамнезе. У исследуемых нами пациентов были указания на перенесенные баротравмы.

Мы исходили из предположения, что отдельные клинические симптомы, выявленные у пациентов в первые дни после психической травмы, могут выступать в роли предикторов развития патологического процесса и его трансформации в ПТСР. С целью подтверждения выдвинутого нами предположения мы провели логистический регрессионный анализ. Совокупность всех симптомов, которые были выявлены клинико-психопатологическим методом у всех обследованных в том или ином сочетании, с той или иной частотой, была сгруппирована в 105 симптомов. Их мы рассматривали как предиктивный фактор. Согласно полученным результатам, логистическая регрессионная модель статистически значима: $\chi^2(13) = 84,306, p < 0,0001$. Последняя обуславливает 77 % (Nagelkerke R^2) дисперсии ПТСР и позволяет классифицировать 88,9 % случаев. Во всей модели статистически значимы предиктивно-обуславливающие значения следующих симптомов (табл. 4).

Таблица 3. Выраженность параметров SCL-90-R у пациентов с ПТСР и без ПТСР по Миссисипской шкале*

Table 3. Severity of SCL-90-R parameters in patients with and without PTSD on the Mississippi scale*

№ п/п	Параметр	Миссисипская шкала ПТСР	
		+ПТСР	-ПТСР
1	Соматизация ($t(99) = -3,338, p = 0,001$)	$M = 1,90, SD = 0,178$	$M = 1,79, SD = 0,158$
2	Навязчивость ($t(99) = -5,260, p < 0,0001$)	$M = 1,63, SD = 0,142$	$M = 1,46, SD = 0,169$
3	Межличностная сензитивность ($t(99) = -5,033, p < 0,0001$)	$M = 1,24, SD = 0,122$	$M = 1,13, SD = 0,933$
4	Депрессия ($t(99) = -4,904, p < 0,0001$)	$M = 1,87, SD = 0,892$	$M = 1,78, SD = 0,893$
5	Враждебность ($t(99) = -2,639, p = 0,01$)	$M = 1,58, SD = 0,197$	$M = 1,48, SD = 0,160$
6	Фобическая тревога ($t(99) = -2,209, p = 0,029$)	$M = 1,27, SD = 0,173$	$M = 1,36, SD = 0,224$

* Различия в выраженности параметров SCL-90-R между пациентами с ПТСР и без него были проверены с помощью формулы Стьюдента (t -критерий Стьюдента).

Таблица 4. Статистически значимые предикативно-обуславливающие симптомы ПТСР и их значения**Table 4.** Statistically significant predicative-conditioning symptoms of PTSD and their meanings

№ п/п	Симптом	Коэффициент В	Стандартная ошибка	Статистика Вальда	р
1	Плач	-3,939	1,592	6,125	0,013
2	Истощаемость	6,796,	3,181	4,564,	0,033
3	Оглушенность сознания	-4,079	1,537	7,042	0,008
4	Батальные сцены и голоса	-5,172	1,635	10,001	0,002
5	Парестезии	-5,267	1,791	8,647	0,003
6	Страхи	2,748	1,159	5,623	0,018
7	Болевые сенсации	3,953	1,758	5,059	0,025
8	Рвота	10,814	5,217	4,296	0,038
9	Ощущение нехватки воздуха	-5,751	2,834	4,116	0,042

Иными словами, перечисленные симптомы можно рассматривать в качестве факторов, обуславливающих развитие раннего ПТСР. Подобных факторов описано огромное количество. Их анализ представлен в работе В.А. Солдаткина и др. (в соавторстве с нами) [45]. Как показал анализ литературы в статье [45], все выявленные известные предикторы можно систематизировать следующим образом: факторы предрасположенности: личностной (психологической), социальной, биологической, гендерной, возрастной; фактор психотравмы; условия воздействия психотравмы; характеристики первичной реакции на тяжелый стресс. В связи с контекстом боевой травмы рассматривается влияние негативных факторов войны — интенсивность и продолжительность боевых действий, переносимые болезни, травмы и ранения, оперативная обстановка, смысл войны, общественная поддержка и другие [46, 47]. Однако мы не встретили работ, где в качестве предикторов боевого ПТСР рассматривались бы симптомы болезни. Редким исключением является исследование, в котором в качестве прогностических критериев развития ПТСР отмечается повышенная частота сердечных сокращений и ощущение дереализации в течение первых 48 часов у лиц, переживших землетрясение [48]. В отношении боевой травмы таких работ мы не нашли.

В проведенном нами исследовании в качестве предикторов были выделены плач, истощаемость, оглушенность сознания, батальные сцены и голоса, парестезии, страхи, болевые сенсации, рвота, ощущение нехватки воздуха. В совокупности эти симптомы свидетельствуют о выраженных аффективных нарушениях, аффективном сужении сознания, расстройствах восприятия и перцепции, связанных с боевыми действиями, вегетативных расстройствах, которые обуславливают развитие ПТСР.

Обсуждение

Описанию клинических проявлений травматических расстройств, факторов риска, патогенетических механизмов посвящено множество статей, написанных на основе материалов различных больших и малых войн, локальных боевых действий, военных конфликтов.

Но нет работ, освещающих роль и значение тех симптомов, которые обуславливают именно раннее проявление ПТСР, обычно формирующихся в более поздние фазы развития травматического процесса.

Клиническая картина острых стрессовых расстройств достаточно вариабельна в зависимости от вида травмы, степени тяжести, индивидуальных особенностей человека [30]. Но реакции на травму у исследуемых нами пациентов проявлялись также острыми психотическими, депрессивными, тревожно-фобическими и другими расстройствами. Вся эта совокупность психопатологических реакций имела один общий корень, из которого они развивались, — боевая психическая травма как стрессогенный феномен, характеризующийся тремя основными критериями: она наступает внезапно и неожиданно, создает угрозу жизни и психофизической целостности организма и личности, находится вне пределов нормального обычного жизненного опыта.

Боевая травма — это не только утрата жизненно важных смыслов [29], не только негативные смысловые переживания, негативные смыслообразования [3], она представляет собой результат эмоциональных и физических воздействий во время или непосредственно после воздействия травмы [25, 49, 50]. В литературе указывается на наличие претравматических и посттравматических предикторов ПТСР: предшествующая травма, предшествующая психологическая адаптация, семейный психопатологический анамнез, воспринимаемая угроза жизни во время травмы, посттравматическая социальная поддержка, перитравматические эмоциональные реакции, перитравматическая диссоциация [51]. При этом авторы подчеркивают, что значимыми предикторами ПТСР являются перитравматические психологические процессы, а не предшествующие.

Острая реакция на стресс определяется [51] как самостоятельное расстройство, проявляющееся такими симптомами, как состояние «оглушенности» со снижением уровня сознания и внимания, неспособность адекватно реагировать на внешние стимулы, дезориентировка. Наблюдаются явления диссоциативного ступора (отрешенность от окружающей ситуации вплоть до состояний ажитации)

с гиперактивностью. Вся эта симптоматика сопровождается психоvegetативными проявлениями с тахикардией, удушьем, потливостью, гиперемией кровов. Может наблюдаться частичная или полная диссоциативная амнезия травматического эпизода. Обычно эта реакция прекращается быстро (в течение нескольких часов), если пострадавший устраняется от стрессовой обстановки, или же наблюдается в течение максимум трех дней [51].

Несмотря на то что обе классификации (МКБ-10 и DSM-5) выделяют острые стрессовые расстройства в качестве отдельной диагностической рубрики, некоторые авторы ставят под сомнение обоснованность их выделения [2]. Авторы обсуждают доказательства «за» и «против» расстройства, в пользу и против нынешнего акцента на перитравматическую диссоциацию, а также анализируют спектр биологических и когнитивных механизмов, которые потенциально опосредуют острую травматическую реакцию. Они считают, что имеющиеся данные указывают на необходимость рассмотрения альтернативных способов концептуализации ОСТР и выявления сильно травмированных людей, подверженных риску развития ПТСР.

В некоторых случаях при наличии предрасполагающих факторов [6] ОСТР приобретает затяжной характер и проявляются эпизоды повторного переживания травмы в виде навязчивых повторных переживаний травматического события (воспоминания, кошмарные сновидения), избегание всего, что связано с травмой, неспособность вспомнить важные эпизоды травмы; чувство отстраненности и отчужденности от других, ангедония, притупленность эмоций, проблемы со сном, раздражительность или вспышки гнева, нарушение памяти и концентрации внимания, сверхбдительность и др. На этом фоне возможны спровоцированные вспышки страха, паники или агрессии. Типичны симптомы сверхвозбудимости с повышенным уровнем бодрствования, усилением реакции испуга и бессонницей. Жертвы травмы обычно испытывают диссоциативные, тревожные и другие симптомы в период травматического события и после. Хотя некоторые из этих симптомов имеют защитный характер, они могут привести к развитию ПТСР и других расстройств [6].

Как показало проведенное нами исследование, во многих случаях уже в течение острой реакции на стресс выявлялись симптомы, более характерные для ПТСР. На клиническом уровне у исследуемых нами пациентов проявились флэшбек-симптомы, навязчивости, кошмарные сновидения. Кроме того, как ведущие жалобы отмечались головокружения, головные боли, плач; пациенты отмечали «голоса» и «видения», связанные с боевыми действиями (батальные сцены и голоса), а также шум в ушах, головные боли и снижение слуха. Подобная симптоматика сопровождалась на начальных стадиях расстройства тревожно-депрессивными реакциями с выраженным соматовегетативным компонентом. Эти симптомы продолжают наблюдаться и в более отдаленные периоды травмы, когда формируется ПТСР, они сопровождаются острым тревожным состоянием, перевозбуждением, ощущением полной беспомощности и прострации, навязчивыми воспоминаниями,

неадекватным поведением, агрессивностью, вспыльчивостью, ощущением бессилия, чувством страха, стремлением к изоляции. Такие симптомы, как плач, страхи, болевые сенсации, «батальные сцены и голоса» и др. (см. табл. 4), оказались предикативными для развития ПТСР, т. е. их можно рассматривать в качестве факторов, обуславливающих развитие раннего ПТСР.

Заключение

Проведенное нами исследование показало, что не всегда боевой стресс вызывает острые стрессовые расстройства, а симптомы ПТСР были выявлены уже в течение 1–2 недель после травмы, что противоречит общепринятым подходам, заложенным в МКБ-10 и DSM-5. Диагноз ОСТР не позволяет адекватно идентифицировать расстройства, которые в итоге трансформируются в ПТСР. Проведенное исследование выявило ПТСР у более чем половины комбатантов (50,65 %), переживших ОСТР, что не согласуется с хронологическими критериями DSM-5 и МКБ-10. ПТСР проявляется уже в течение первых 1–2 недель после травмы. Появление симптомов ПТСР на ранних этапах травмы у исследуемых нами пациентов, возможно, объясняется сочетанием психической травмы с массивной баротравмой в зоне боевых действий, а также психологическим и технологическим воздействием противника.

Развитие ПТСР в 55,4 % случаев было осложнено наличием подавленного настроения, навязчивых феноменов в психопатологии развивающегося расстройства и агрессивными тенденциями у пациентов.

Остаются нерешенными вопросы, связанные с нозологическими и онтологическими аспектами проблемы диагностики, в том числе проблема разграничения ОСТР и ПТСР, особенно в контексте боевой травмы в условиях современных войн.

Важно отметить, что данное исследование не претендует на окончательные выводы, а наоборот, предоставляет новые перспективы для исследований, особенно в военном контексте. При интерпретации и обобщении результатов важно учитывать ограничения дизайна исследования и выборки, которые обусловлены самой природой проведенного исследования. Число обследованных пациентов определялось не нашими возможностями и расчетами, а решением соответствующих служб министерства обороны направлять выбывших военнослужащих в то или иное медицинское учреждение в зависимости от наличия свободных коек. Поэтому важно отметить, что, возможно, рассмотренная нами выборка недостаточна для выявления значимых связей между исследуемыми параметрами, а это может быть ограничивающим фактором. Второе — отмечается достаточно большой разброс в длительности пребывания комбатантов в стационаре, что не обеспечивает полноту исследования проблемы от начала расстройства до полного восстановления комбатанта и отслеживания динамики расстройства. Срок пребывания комбатанта определялся специальной комиссией министерства обороны в зависимости от ряда факторов, в том числе и от типа воинской обязанности.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Пушкарев А.Л., Доморацкий В.А., Гордеева Е.Г. Посттравматические стрессовые расстройства: диагностика, психофармакотерапия, психотерапия. – М.: Изд-во Института психотерапии, 2000. – 113 с. – С. 107–108.
2. Harvey HG, Bryant RA. Acute stress disorder: A synthesis and critique // *Psychological Bulletin.* – 2002. – Vol. 128, iss. 6. – Pp. 886–902. – <https://doi.org/10.1037/0033-2909.128.6.886>
3. Леонтьев Д.А. Психология смысла: природа, строение и динамика смысловой реальности. – М.: Смысл, 2019. – 583 с.
4. Пушкарев А.Л., Евсегнеев Р.А., Аринчина Н.Г., Доморацкий В.А. Диагностика посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) у участников военных действий. – Минск: БНИИЭТИН, 1999. – 17 с.
5. Лыткин В.М., Шамрей В.К., Костюк Г.П. К проблеме психического здоровья участников боевых действий // *Российский психиатрический журнал.* – 2007. – № 6. – С. 63–68.
6. Cardeña, E., Koopman, C., Classen, C., Waelde L.C., Spiegel D. Psychometric properties of the stanford acute stress reaction questionnaire (SASRQ): A valid and reliable measure of acute stress // *J Trauma Stress.* – 2000. – Vol. 13. – Pp. 719–734. – <https://doi.org/10.1023/A:1007822603186>
7. Esmailmotlagh M., Oveysi K., Alizadeh F., Asadollahi Kheirabadi M. To Study the prevalence of post-traumatic stress disorder and its comorbidity with personality disorders among veterans of Tehran // *J Hum Ins.* – 2018. – Vol. 2, iss. 1. – Pp. 6–13. – <https://doi.org/10.22034/jhi.2018.6.1277>
8. Литвинцев С.В., Снедков Е.В., Резник А.М. Боевая психическая травма: руководство для врачей. – М.: Медицина, 2005. – 432 с.
9. Снедков Е.В. Проблема нозологической самостоятельности посттравматического стрессового расстройства // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* – 2009. – № 109 (12). – С. 8–11.
10. Сукиасян С.Г. Посттравматические или перитравматические расстройства: диагностическая дилемма // *Современная терапия психических расстройств.* – 2022. – № 3. – С. 3–13. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2022.69.67.001>
11. Gunderson J.G., Sabo A.N. The phenomenological and conceptual interface between borderline personality disorder and PTSD // *Am J Psychiatry.* – 1993. – Vol. 150. – Pp. 19–27.
12. Katrinli S., Stevens J., Wani A.H., Lori A., Kilaru V., van Rooij S.J.H. et al. Evaluating the impact of trauma and PTSD on epigenetic prediction of lifespan and neural integrity // *Neuropsychopharmacol.* – 2020. – Vol. 45. – Pp. 1609–1616. – <https://doi.org/10.1038/s41386-020-0700-5>
13. Dunmore E., Clark D.M., Ehlers A. A prospective investigation of the role of cognitive factors in persistent posttraumatic stress disorder (PTSD) after physical or sexual assault // *Behav Res Ther.* – 2001. – Vol. 39. – Art. 1063. – [https://doi.org/10.1016/S0005-7967\(00\)00088-7](https://doi.org/10.1016/S0005-7967(00)00088-7)
14. Шамрей В.К., Марченко А.А., Дрига Б.В., Маркин К.В., Моисеев Д.В. Исходы стационарного лечения посттравматического стрессового расстройства у комбатантов // *Современная терапия психических расстройств.* – 2022. – № 3. – С. 14–24. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2022.80.39.002>
15. Доровских И.В., Заковржашин А.С., Павлова Т.А. Посттравматическое стрессовое расстройство при боевых травмах: патогенез, клиника и прогноз // *Современная терапия психических расстройств.* – 2022. – № 3. – С. 25–31. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2022.93.56.003>
16. Cero I., Kilpatrick D.G. Network analysis of posttraumatic stress disorder symptoms in a National Sample of U.S. Adults: Implications for the phenotype and the ICD-11 model of PTSD // *J Trauma Stress.* – 2020. – Vol. 33 (1). – Pp. 52–63. – <https://doi.org/10.1002/jts.22481>
17. Anestis J.C., Harrop T.M., Green B.A., Anestis M.D. Psychopathic personality traits as protective factors against the development of post-traumatic stress disorder symptoms in a sample of national guard combat veterans // *J Psychopathol Behav Assess.* – 2017. – Vol. 39. – Pp. 220–229. – <https://doi.org/10.1007/s10862-017-9588-8>
18. Huini Peng, Jianhui Wu, Xiaofang Sun, Qing Guan, Yuejia Luo. Trait anxiety predicts the response to acute psychological stress // *Acta Psychologica Sinica.* – 2018. – Vol. 50 (9). – Pp. 997–1006. – <https://doi.org/10.3724/SP.J.1041.2018.00997>
19. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed. – Arlington: American Psychiatric Association, 2013.
20. Compean E., Hamner M. Posttraumatic stress disorder with secondary psychotic features (PTSD-SP): Diagnostic and treatment challenges // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry.* – 2019. – Vol. 88. – Pp. 265–275. – <https://doi.org/10.1016/j.pnpb.2018.08.001>
21. Guthrie R.M., Bryant R.A. Auditory startle response in firefighters before and after trauma exposure // *Am J Psychiatry.* – 2005. – Vol. 162. – Pp. 283–290. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.2.283>
22. Harvey A.G., Bryant R.A. Two-year prospective evaluation of the relationship between acute stress disorder and posttraumatic stress disorder following mild traumatic brain injury // *Am J Psychiatry.* – 2000. – Vol. 157. – Pp. 626–628. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.4.626>
23. Kessler R.C., Aguilar-Gaxiola S., Alonso J., Benjet C., Bromet E.J., Cardoso G. et al. Trauma and PTSD in the WHO World Mental Health Surveys // *European Journal of Psychotraumatology.* – 2017. – Suppl. 5. – <https://doi.org/10.1080/20008198.2017.1353383>
24. Lu W., Mueser K.T., Rosenberg S.D., Yanos P.T., Mahmoud N. Posttraumatic reactions to psychosis: A qualitative analysis // *Frontiers in Psychiatry.* – 2017. – Vol. 8. – Pp. 129–138. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2017.00129>
1. Pushkarev A.L., Domorackij V.A., Gordeeva E.G. Posttravmaticheskie stresovye rasstrojstva: diagnostika, psihofarmakoterapija, psihoterapija. – M.: Izd-vo Instituta psihoterapii, 2000. – 113 s. – S. 107–108.
2. Harvey HG, Bryant RA. Acute stress disorder: A synthesis and critique // *Psychological Bulletin.* – 2002. – Vol. 128, iss. 6. – Pp. 886–902. – <https://doi.org/10.1037/0033-2909.128.6.886>
3. Leont'ev D.A. Psihologija smysla: priroda, stroenie i dinamika smyslovoj real'nosti. – M.: Smysl, 2019. – 583 s.
4. Pushkarev A.L., Evsegneevev R.A., Arinchina N.G., Domorackij V.A. Diagnostika posttravmaticheskogo stressovogo rasstrojstva (PTSR) u uchastnikov voennyh dejstvij. – Minsk: BNIIEtIN, 1999. – 17 s.
5. Lytkin V.M., Shamrej V.K., Kostjuk G.P. K probleme psihicheskogo zdorov'ja uchastnikov boevyh dejstvij // *Rossiiskij psihiatricheskij zhurnal.* – 2007. – № 6. – S. 63–68.
6. Cardeña, E., Koopman, C., Classen, C., Waelde L.C., Spiegel D. Psychometric properties of the stanford acute stress reaction questionnaire (SASRQ): A valid and reliable measure of acute stress // *J Trauma Stress.* – 2000. – Vol. 13. – Pp. 719–734. – <https://doi.org/10.1023/A:1007822603186>
7. Esmailmotlagh M., Oveysi K., Alizadeh F., Asadollahi Kheirabadi M. To Study the prevalence of post-traumatic stress disorder and its comorbidity with personality disorders among veterans of Tehran // *J Hum Ins.* – 2018. – Vol. 2, iss. 1. – Pp. 6–13. – <https://doi.org/10.22034/jhi.2018.6.1277>
8. Litvincev S.V., Snedkov E.V., Reznik A.M. Boevaja psihicheskaja travma: rukovodstvo dlja vrachej. – M.: Medicina, 2005. – 432 s.
9. Snedkov E.V. Problema nozologicheskaj samostojatel'nosti posttravmaticheskogo stressovogo rasstrojstva // *Zhurnal nevrologii i psihiatrii imeni S.S. Korsakova.* – 2009. – № 109 (12). – С. 8–11.
10. Sukiasjan S.G. Posttravmaticheskie ili peritravmaticheskie rasstrojstva: diagnosticheskaja dilemma // *Sovremennaja terapija psihicheskikh rasstrojstv.* – 2022. – № 3. – С. 3–13. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2022.69.67.001>
11. Gunderson J.G., Sabo A.N. The phenomenological and conceptual interface between borderline personality disorder and PTSD // *Am J Psychiatry.* – 1993. – Vol. 150. – Pp. 19–27.
12. Katrinli S., Stevens J., Wani A.H., Lori A., Kilaru V., van Rooij S.J.H. et al. Evaluating the impact of trauma and PTSD on epigenetic prediction of lifespan and neural integrity // *Neuropsychopharmacol.* – 2020. – Vol. 45. – Pp. 1609–1616. – <https://doi.org/10.1038/s41386-020-0700-5>
13. Dunmore E., Clark D.M., Ehlers A. A prospective investigation of the role of cognitive factors in persistent posttraumatic stress disorder (PTSD) after physical or sexual assault // *Behav Res Ther.* – 2001. – Vol. 39. – Art. 1063. – [https://doi.org/10.1016/S0005-7967\(00\)00088-7](https://doi.org/10.1016/S0005-7967(00)00088-7)
14. Shamrej V.K., Marchenko A.A., Driga B.V., Markin K.V., Moiseev D.V. Ishody stacionarnogo lechenija posttravmaticheskogo stressovogo rasstrojstva u kombatanov // *Sovremennaja terapija psihicheskikh rasstrojstv.* – 2022. – № 3. – С. 14–24. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2022.80.39.002>
15. Dorovskih I.V., Zakovrjashin A.S., Pavlova T.A. Posttravmaticheskoe stressovoe rasstrojstvo pri boevyh travmah: patogenez, klinika i prognoz // *Sovremennaja terapija psihicheskikh rasstrojstv.* – 2022. – № 3. – С. 25–31. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2022.93.56.003>
16. Cero I., Kilpatrick D.G. Network analysis of posttraumatic stress disorder symptoms in a National Sample of U.S. Adults: Implications for the phenotype and the ICD-11 model of PTSD // *J Trauma Stress.* – 2020. – Vol. 33 (1). – Pp. 52–63. – <https://doi.org/10.1002/jts.22481>
17. Anestis J.C., Harrop T.M., Green B.A., Anestis M.D. Psychopathic personality traits as protective factors against the development of post-traumatic stress disorder symptoms in a sample of national guard combat veterans // *J Psychopathol Behav Assess.* – 2017. – Vol. 39. – Pp. 220–229. – <https://doi.org/10.1007/s10862-017-9588-8>
18. Huini Peng, Jianhui Wu, Xiaofang Sun, Qing Guan, Yuejia Luo. Trait anxiety predicts the response to acute psychological stress // *Acta Psychologica Sinica.* – 2018. – Vol. 50 (9). – Pp. 997–1006. – <https://doi.org/10.3724/SP.J.1041.2018.00997>
19. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed. – Arlington: American Psychiatric Association, 2013.
20. Compean E., Hamner M. Posttraumatic stress disorder with secondary psychotic features (PTSD-SP): Diagnostic and treatment challenges // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry.* – 2019. – Vol. 88. – Pp. 265–275. – <https://doi.org/10.1016/j.pnpb.2018.08.001>
21. Guthrie R.M., Bryant R.A. Auditory startle response in firefighters before and after trauma exposure // *Am J Psychiatry.* – 2005. – Vol. 162. – Pp. 283–290. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.2.283>
22. Harvey A.G., Bryant R.A. Two-year prospective evaluation of the relationship between acute stress disorder and posttraumatic stress disorder following mild traumatic brain injury // *Am J Psychiatry.* – 2000. – Vol. 157. – Pp. 626–628. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.4.626>
23. Kessler R.C., Aguilar-Gaxiola S., Alonso J., Benjet C., Bromet E.J., Cardoso G. et al. Trauma and PTSD in the WHO World Mental Health Surveys // *European Journal of Psychotraumatology.* – 2017. – Suppl. 5. – <https://doi.org/10.1080/20008198.2017.1353383>
24. Lu W., Mueser K.T., Rosenberg S.D., Yanos P.T., Mahmoud N. Posttraumatic reactions to psychosis: A qualitative analysis // *Frontiers in Psychiatry.* – 2017. – Vol. 8. – Pp. 129–138. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2017.00129>

25. Brunet A., Weiss D.S., Metzler T.J., Best S.R., Neylan T.C., Rogers C., Fagan J., Marmar C.R. The peritraumatic distress inventory: A proposed measure of PTSD Criterion A2 // *Am J Psychiatry*. – 2001. – Vol. 158. – Pp. 1480–1485. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.9.1480>
26. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th edn. – Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.
27. Ford J.D. Disorders of extreme stress following war-zone military trauma: associated features of posttraumatic stress disorder or comorbid but distinct syndromes? // *J Consult Clin Psychol*. – 1999. – Vol. 67, iss. 1. – Pp. 3–12. – <https://doi.org/10.1037/0022-006X.67.1.3>
28. Зеленова М.Е., Лазебная Е.О., Тарабрина Н.В. Психологические особенности посттравматических стрессовых состояний у участников войны в Афганистане // *Психологический журнал*. – 1997. – № 2. – С. 34–49.
29. Франкл В. Человек в поисках смысла. – М.: Прогресс, 1990. – 368 с.
30. Carlson E.B., Ruzek J. Effects of traumatic experiences: A national center for PTSD fact sheet. – National Center for Post-Traumatic Stress Disorder, 2005.
31. Снедков Е.В., Резник А.М., Трущелев С.А. Реакции боевого стресса. – М.: Медкнига, 2007. – 272 с.
32. Ehlers A., Clark D.M. A cognitive model of posttraumatic stress disorder // *Behav Res Ther*. – 2000. – Vol. 38, iss. 4. – Pp. 319–345. – [https://doi.org/10.1016/S0005-7967\(99\)00123-0](https://doi.org/10.1016/S0005-7967(99)00123-0)
33. Derogatis L., Rickels K., Rock A. The SCL-90 and the MMPI: A step in the validation of a new self-report scale // *British Journal of Psychiatry*. – 1976. – Vol. 128 (3). – Pp. 280–289. – <https://doi.org/10.1192/bjp.128.3.280>
34. Батаршев А.В. Диагностика черт личности и акцентуаций. Практическое руководство. – М.: Психотерапия, 2006. – 288 с.
35. Bryant R.A., Creamer M., O'Donnell M., Forbes D., McFarlane A.C., Silove D., Hadzi-Pavlovic D. Acute and chronic posttraumatic stress symptoms in the emergence of posttraumatic stress disorder: A network analysis // *JAMA Psychiatry*. – 2017. – Vol. 4, iss. 2. – Pp. 135–142. – <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.3470>
36. Сукиасян С.Г., Тадевосян М.Я., Бабахбян А.А., Григорян А.К. Постстрессовые реакции и расстройства у участников войны в Арцахе // *Армянский журнал психического здоровья*. – 2023. – № 14 (2). – С. 3–25. – <https://doi.org/10.55436/1829202X-13.2023.14.2-3>
37. Сукиасян С.Г., Тадевосян М.Я. Личностный фактор в генезе и развитии боевого посттравматического стрессового расстройства // *Психология и психотехника*. – 2010. – № 12. – С. 82–98.
38. Сукиасян С.Г., Тадевосян М.Я. Соотношение посттравматических стрессовых и экзогенно-органических психических расстройств // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. – 2010. – Т. 110, № 11. – С. 63–70.
39. Сукиасян С.Г., Тадевосян М.Я. Посттравматическое стрессовое расстройство: из функционального в органическое // *Психиатрия*. – 2011. – № 1. – С. 59–69.
40. Сукиасян С.Г., Тадевосян М.Я. Роль черепно-мозговой травмы в динамике боевого посттравматического стрессового расстройства // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. – 2014. – Т. 114, № 4. – С. 16–24.
41. Сукиасян С.Г., Тадевосян М.Я. Боевой стресс и органическое поражение головного мозга: вариант динамики посттравматического стрессового расстройства // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. – 2020. – Т. 120, № 9. – С. 19–27. – <https://doi.org/10.17116/jnevro202012009119>
42. Bryant R.A. The Current Evidence for Acute Stress Disorder // *Curr Psychiatry Rep*. – 2018. – Vol. 20. – Art. 111. – <https://doi.org/10.1007/s11920-018-0976-x>
43. Haag C., Robinaugh D.J., Ehlers A., Kleim B. Understanding the emergence of chronic posttraumatic stress disorder through acute stress symptom networks // *JAMA Psychiatry*. – 2017. – Vol. 74, iss. 6. – Pp. 649–650. – <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.0788>
44. Yurgil K.A., Barkauskas D.A., Vasterling J.J., Nievergelt C.M., Larson G.E., Schork N.J., Litz B.T., Nash W.P., Baker D.G. Association between traumatic brain injury and risk of posttraumatic stress disorder in active-duty marines // *JAMA Psychiatry*. – 2014. – Vol. 71, iss. 2. – Pp. 149–157. – <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.3080>
45. Солдаткин В.А., Сукиасян С.Г., Галкин К.Ю. Посттравматическое стрессовое расстройство: кто в прицеле? // *Концепт*. – 2014. – Т. 20. – С. 511–515. – URL: <http://e-koncept.ru/2014/54366.htm> [дата обращения 20.01.2024].
46. Абрамов В.А., Абрамов А.В., Бабуря Е.В., Пацкан И.И. Боевой экстремальный стресс как предиктор боевой психической травмы-острого травматического стрессового расстройства // *Журнал психиатрии и медицинской психологии*. – 2023. – Т. 2, № 62. – С. 4–13.
47. Храмов Е.В., Деулин Д.В., Котенев И.О., Пахалкова А.А. Соматические проявления при посттравматическом стрессовом расстройстве // *Современная зарубежная психология*. – 2023. – Т. 12, № 3. – С. 64–73.
48. Bergiannaki J.D., Psarros C., Varsou E., Paparrigopoulos Th., Soldatos C.R. Protracted acute stress reaction following an earthquake // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 2003. – Vol. 107, iss. 1. – Pp. 18–24. – <https://doi.org/10.1034/j.1600-0447.2003.01467.x>
49. Ozer E.J., Best SR, Lipsey TL, Weiss DS. Predictors of posttraumatic stress disorder and symptoms in adults: A meta-analysis // *Psychological Bulletin*. – 2003. – Vol. 129, iss. 1. – Pp. 52–73. – <https://doi.org/10.1037/0033-2909.129.1.52>
50. Vance M.C., Kovachy B., Dong M., Bui E. Peritraumatic distress: A review and synthesis of 15 years of research // *J Clin Psychology*. – 2018. – Vol. 74, iss. 9. – Pp. 1457–1484. – <https://doi.org/10.1002/jclp.22612>
51. МКБ-10: Классификация психических и поведенческих расстройств. Клинические описания и указания по диагностике / пер. под ред. Ю.Л. Нуллера, С.Ю. Циркина. – СПб.: Адис, 1994. – 304 с.
25. Brunet A., Weiss D.S., Metzler T.J., Best S.R., Neylan T.C., Rogers C., Fagan J., Marmar C.R. The peritraumatic distress inventory: A proposed measure of PTSD Criterion A2 // *Am J Psychiatry*. – 2001. – Vol. 158. – Pp. 1480–1485. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.9.1480>
26. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th edn. – Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.
27. Ford J.D. Disorders of extreme stress following war-zone military trauma: associated features of posttraumatic stress disorder or comorbid but distinct syndromes? // *J Consult Clin Psychol*. – 1999. – Vol. 67, iss. 1. – Pp. 3–12. – <https://doi.org/10.1037/0022-006X.67.1.3>
28. Zelenova M.E., Lazebnaja E.O., Tarabrina N.V. Psihologicheskie osobennosti posttravmaticheskikh stressovykh sostojanij u uchastnikov vojny v Afganistane // *Psihologicheskij zhurnal*. – 1997. – № 2. – С. 34–49.
29. Frankl V. Chelovek v poiskah smysla. – M.: Progress, 1990. – 368 s.
30. Carlson E.B., Ruzek J. Effects of traumatic experiences: A national center for PTSD fact sheet. – National Center for Post-Traumatic Stress Disorder, 2005.
31. Snedkov E.V., Reznik A.M., Trushhelev S.A. Reakcii boevogo stressa. – M.: Medkniга, 2007. – 272 s.
32. Ehlers A., Clark D.M. A cognitive model of posttraumatic stress disorder // *Behav Res Ther*. – 2000. – Vol. 38, iss. 4. – Pp. 319–345. – [https://doi.org/10.1016/S0005-7967\(99\)00123-0](https://doi.org/10.1016/S0005-7967(99)00123-0)
33. Derogatis L., Rickels K., Rock A. The SCL-90 and the MMPI: A step in the validation of a new self-report scale // *British Journal of Psychiatry*. – 1976. – Vol. 128 (3). – Pp. 280–289. – <https://doi.org/10.1192/bjp.128.3.280>
34. Batarshhev A.V. Diagnostika chert lichnosti i akcentuacij. Prakticheskoe rukovodstvo. – M.: Psihoterapija, 2006. – 288 s.
35. Bryant R.A., Creamer M., O'Donnell M., Forbes D., McFarlane A.C., Silove D., Hadzi-Pavlovic D. Acute and chronic posttraumatic stress symptoms in the emergence of posttraumatic stress disorder: A network analysis // *JAMA Psychiatry*. – 2017. – Vol. 4, iss. 2. – Pp. 135–142. – <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.3470>
36. Sukiasjan S.G., Tadevosjan M.Ja., Babahabjan A.A., Grigorjan A.K. Poststressovye reakcii i rasstrojstva u uchastnikov vojny v Arcahe // *Armjanskij zhurnal psihicheskogo zdorov'ja*. – 2023. – № 14 (2). – С. 3–25. – <https://doi.org/10.55436/1829202X-13.2023.14.2-3>
37. Sukiasjan S.G., Tadevosjan M.Ja. Lichnostnyj faktor v geneze i razvitii boevogo posttravmaticheskogo stressovogo rasstrojstva // *Psihologija i psihotehnika*. – 2010. – № 12. – С. 82–98.
38. Sukiasjan S.G., Tadevosjan M.Ja. Sootnoshenie posttravmaticheskikh stressovykh i jekzogenno-organicheskikh psihicheskikh rasstrojstv // *Zhurnal nevrologii i psihiatrii imeni S.S. Korsakova*. – 2010. – Т. 110, № 11. – С. 63–70.
39. Sukiasjan S.G., Tadevosjan M.Ja. Posttravmaticheskoe stressovoe rasstrojstvo: iz funkcional'nogo v organicheskoe // *Psihiatrija*. – 2011. – № 1. – С. 59–69.
40. Sukiasjan S.G., Tadevosjan M.Ja. Rol' cherepno-mozgovoј travmy v dinamike boevogo posttravmaticheskogo stressovogo rasstrojstva // *Zhurnal nevrologii i psihiatrii imeni S.S. Korsakova*. – 2014. – Т. 114, № 4. – С. 16–24.
41. Sukiasjan S.G., Tadevosjan M.Ja. Boevoj stress i organicheskoe porazhenie golovnoгo mozga: variant dinamiki posttravmaticheskogo stressovogo rasstrojstva // *Zhurnal nevrologii i psihiatrii imeni S.S. Korsakova*. – 2020. – Т. 120, № 9. – С. 19–27. – <https://doi.org/10.17116/jnevro202012009119>
42. Bryant R.A. The Current Evidence for Acute Stress Disorder // *Curr Psychiatry Rep*. – 2018. – Vol. 20. – Art. 111. – <https://doi.org/10.1007/s11920-018-0976-x>
43. Haag C., Robinaugh D.J., Ehlers A., Kleim B. Understanding the emergence of chronic posttraumatic stress disorder through acute stress symptom networks // *JAMA Psychiatry*. – 2017. – Vol. 74, iss. 6. – Pp. 649–650. – <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.0788>
44. Yurgil K.A., Barkauskas D.A., Vasterling J.J., Nievergelt C.M., Larson G.E., Schork N.J., Litz B.T., Nash W.P., Baker D.G. Association between traumatic brain injury and risk of posttraumatic stress disorder in active-duty marines // *JAMA Psychiatry*. – 2014. – Vol. 71, iss. 2. – Pp. 149–157. – <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.3080>
45. Soldatkin V.A., Sukiasjan S.G., Galkin K.Ju. Posttravmaticheskoe stressovoe rasstrojstvo: kto v pricele? // *Koncept*. – 2014. – Т. 20. – С. 511–515. – URL: <http://e-koncept.ru/2014/54366.htm> [data obrashhenija 20.01.2024].
46. Abramov V.A., Abramov A.V., Babura E.V., Packan I.I. Boevoj jekstremal'nyj stress kak prediktor boevoj psihicheskoj travmy-ostroгo travmaticheskogo stressovogo rasstrojstva // *Zhurnal psihiatrii i medicinskoј psihologii*. – 2023. – Т. 2, № 62. – С. 4–13.
47. Hramov E.V., Deulin D.V., Kotenev I.O., Pahalkova A.A. Somaticheskie projavlenija pri posttravmaticheskom stressovom rasstrojstve // *Sovremennaja zarubeznaja psihologija*. – 2023. – Т. 12, № 3. – С. 64–73.
48. Bergiannaki J.D., Psarros C., Varsou E., Paparrigopoulos Th., Soldatos C.R. Protracted acute stress reaction following an earthquake // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 2003. – Vol. 107, iss. 1. – Pp. 18–24. – <https://doi.org/10.1034/j.1600-0447.2003.01467.x>
49. Ozer E.J., Best SR, Lipsey TL, Weiss DS. Predictors of posttraumatic stress disorder and symptoms in adults: A meta-analysis // *Psychological Bulletin*. – 2003. – Vol. 129, iss. 1. – Pp. 52–73. – <https://doi.org/10.1037/0033-2909.129.1.52>
50. Vance M.C., Kovachy B., Dong M., Bui E. Peritraumatic distress: A review and synthesis of 15 years of research // *J Clin Psychology*. – 2018. – Vol. 74, iss. 9. – Pp. 1457–1484. – <https://doi.org/10.1002/jclp.22612>
51. МКБ-10: Klassifikacija psihicheskikh i povedencheskikh rasstrojstv. Klinicheskie opisanija i ukazanija po diagnostike / per. pod red. Ju.L. Nullera, S.Ju. Cirкина. – SPb.: Adis, 1994. – 304 s.

Клиническая эффективность, переносимость и влияние на социальное функционирование карипразина и оланзапина при терапии больных с депрессивным синдромом, перенесших первый эпизод шизофрении

Е.Ю. Антохин¹, А.В. Васильева^{2, 3}, Р.И. Антохина¹

¹ ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Оренбург, Россия

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Распространенность депрессии при шизофрении остается высокой, а частота самоубийств неизменной, несмотря на широкое применение атипичных антипсихотиков. До конца не определены решения по фармакотерапии постпсихотической депрессии исходя из преимуществ того или иного антипсихотика, а также целесообразность назначения антидепрессантов. Появление третьего поколения атипичных антипсихотиков может позволить решить ряд указанных задач, особенно в плане терапии постпсихотической депрессии.

Цель — сравнительная оценка клинической эффективности, переносимости и влияния на социальное функционирование карипразина и оланзапина при психофармакотерапии больных шизофренией с депрессивным синдромом, перенесших первый психотический эпизод в 24-недельном (проспективном) открытом клиническом исследовании.

Материал и методы. Включение в исследование пациентов с депрессивным синдромом, развившемся после первого психотического эпизода, подразумевало переключение их в терапии с классического антипсихотика галоперидола на монотерапию карипразином или оланзапином. В исследование вошли 59 пациентов: 31 пациент в группе карипразина и 28 пациентов в группе оланзапина. Проводилось измерение веса и окружности талии. Были применены шкала оценки побочных эффектов исследуемых препаратов (Side-Effect Rating Scale/Udvald for Kliniske Undersogelser Scale, UKU); визуально-аналоговая шкала оценки уровня способностей и самостоятельности в различных областях (социальное функционирование оценивалось по четырем параметрам: уход за собой, работа/учеба, семейная жизнь, социальная жизнь), шкала UPSA (University of California Performance Skills Assessment); визуально-аналоговая шкала оценки субъективного отношения к препарату, шкала оценки позитивных и негативных синдромов (The Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS), шкала выраженности депрессивной симптоматики Калгари (Calgary Depression Scale for Schizophrenia, CDSS). Оценка проведена до включения в исследование и в динамике через 6, 9, 12 и 24 недели. Использованы методы описательной и непараметрической статистики.

Результаты. Статистически значимая редукция симптоматики отмечена уже с 6-й недели терапии как по суммарному баллу PANSS, так и по общему баллу CDSS. К 24-й неделе исследования у женщин в группе карипразина суммарный балл по PANSS составил $50,07 \pm 10,15$, в группе оланзапина — $59,45 \pm 16,92$, CDSS в группе карипразина — $1,56 \pm 0,85$, в группе оланзапина — $1,89 \pm 0,97$ ($p < 0,05$). Параметр «семейная жизнь» статистически значимо улучшился в группе карипразина у мужчин уже к 6-й неделе, в отличие от группы оланзапина, где отмечено улучшение только к 9-й неделе. К 12-й неделе терапии карипразином уровень адаптации у мужчин по параметрам «работа/учеба» (карипразин $1,83 \pm 0,74$ / оланзапин $2,61 \pm 0,92$; $p < 0,05$) и «социальная жизнь» (карипразин $1,67 \pm 0,92$ / оланзапин $2,56 \pm 0,78$; $p < 0,05$) был значимо выше в группе карипразина. При этом по последнему показателю преимущество карипразина сохранялось к 24-й неделе (карипразин $1,61 \pm 0,81$ / оланзапин $2,31 \pm 0,91$; $p < 0,05$). Положительная динамика всех показателей социального функционирования у женщин наблюдалась с первого месяца терапии вне зависимости от принимаемого препарата. К 9-й неделе лучшее социальное функционирование отмечено в области «работа/учеба» (карипразин $2,20 \pm 0,41$ / оланзапин $2,67 \pm 0,78$; $p < 0,05$) и к 12-й неделе, также как у мужчин, в социальной жизни — у женщин, принимающих карипразин (карипразин $1,60 \pm 0,61$ / оланзапин $2,24 \pm 0,82$; $p < 0,05$). Через 6 недель терапии изучаемыми препаратами вес пациентов обеих групп статистически значимо увеличился (за исключением женщин группы карипразина) и в дальнейшем продолжил расти у пациентов, получающих оланзапин. У мужчин, принимающих карипразин, отмечалась меньшая выраженность любых побочных эффектов уже к 6-й неделе терапии ($p < 0,05$). Показатели субъективного отношения к принимаемому препарату от нейтрального в начале исследования к концу терапии статистически значимо улучшились как у женщин, принимающих карипразин, особенно к 12-й неделе терапии (карипразин $2,32 \pm 0,64$ / оланзапин $2,71 \pm 0,60$; $p < 0,05$), так и у мужчин (12-я неделя терапии: карипразин $2,37 \pm 0,63$ / оланзапин $2,72 \pm 0,5$; $p < 0,05$) и сохранялись до окончания исследования.

Заключение. Меньший спектр побочных эффектов, а также лучшее влияние на социальное функционирование, особенно показательные при 24-недельной терапии, обозначают преимущества карипразина перед оланзапином как у женщин, так и по большому числу изученных параметров у мужчин при лечении депрессии, развившейся после первого психотического эпизода шизофрении.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: первый эпизод шизофрении, постпсихотическая депрессия, карипразин, оланзапин, фармакотерапия

КОНТАКТ: Антохин Евгений Юрьевич, antioh73@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-6835-8613
Васильева Анна Владимировна, annavdoc@yahoo.com; ORCID: 0000-0002-5116-836X
Антохина Розалия Ильдаровна, rozaliana8@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1761-1337

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Антохин Е.Ю., Васильева А.В., Антохина Р.И. Клиническая эффективность, переносимость и влияние на социальное функционирование карипразина и оланзапина при терапии больных с депрессивным синдромом, перенесших первый эпизод шизофрении // Современная терапия психических расстройств. — 2024. — № 1. — С. 11–23. — DOI: 10.21265/PSYPH.2024.60.81.002

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical Efficacy, Tolerability and Impact on Social Functioning of Cariprazine and Olanzapine in Patients with Depressive Syndrome after the First Episode of Schizophrenia

E.Yu. Antokhin¹, A.V. Vasilyeva^{2, 3}, R.I. Antokhina¹

¹ Orenburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Orenburg, Russia

² V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia

SUMMARY

Introduction. The prevalence of depression in patients with schizophrenia remains high and the suicide rate is constant despite the widespread use of atypical antipsychotics. The pharmacological strategy for postpsychotic depression based on the advantages of one or another antipsychotic, as well as the advisability of prescribing antidepressants, have not yet been fully determined. The emergence of the third generation of atypical antipsychotics may allow to solve a number of these problems, especially in terms of the treatment of postpsychotic depression in patients after the first episode of schizophrenia.

Objective. Comparative evaluation of the clinical efficacy, tolerability and impact on social functioning of cariprazine and olanzapine in patients with schizophrenia with depressive syndrome after the first psychotic episode during 24 weeks (prospective) open clinical trial.

Material and methods. Inclusion of patients with depressive syndrome that developed after the first psychotic episode in the study implied switching from the classical antipsychotic haloperidol to monotherapy with the atypical antipsychotic cariprazine or olanzapine. The study protocol included 59 patients: 31 patients in the cariprazine group and 28 patients in the olanzapine group. Weight and waist circumference were measured. The following scales were used: the Udvalg for Kliniske Undersogelser Scale (UKU) Side-Effect Rating Scale for the assessment of side effects of medications; a visual analogue scale for the assessment of the level of abilities and independence in various areas of social functioning that included 4 parameters: self-care, work/study, family life, social life; the University of California Performance Skills Assessment (UPSA) scale; visual analogue scale for the assessment of subjective attitude to the drug; the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS); Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS) to assess depression severity. The evaluation was carried out before inclusion into the study and in dynamics after 6, 9, 12 and 24 weeks. Methods of descriptive and non-parametric statistics were used.

Results. A statistically significant reduction in symptoms, according to PANSS and CDSS in both groups was noted already from the 6th week of therapy, both in terms of the total PANSS and CDSS scores. By the 24th week of the study in women from the cariprazine group the total PANSS score was 50.07 ± 10.15 points, from the olanzapine group — 59.45 ± 16.92 points, the CDSS score in the cariprazine group was 1.56 ± 0.85 , in the olanzapine group — 1.89 ± 0.97 ($p < 0.05$). In dynamics, the "family life" parameter has statistically significantly improved during the cariprazine therapy in men by the 6th week, in contrast to the olanzapine group, where improvement was noted only by the 9th week of therapy. By the 12th week the level of adaptation in men according to the parameters "work/study" (cariprazine 1.83 ± 0.74 / olanzapine 2.61 ± 0.92 ; $p < 0.05$) and "social life" (cariprazine 1.67 ± 0.92 / olanzapine 2.56 ± 0.78 ; $p < 0.05$) was significantly higher in the cariprazine group. Moreover, by the latter indicator, the advantage of cariprazine remained at week 24 (cariprazine 1.61 ± 0.81 / olanzapine 2.31 ± 0.91 ; $p < 0.05$). Positive dynamics of all indicators of social functioning in women was observed from the first month of therapy, regardless of the medication. By the 9th week, the best social functioning was noted in the field of "work/study" (cariprazine $2.20 + 0.41$ / olanzapine $2.67 + 0.78$; $p < 0.05$) and by 12-th week, as well as in men, in the social life of women taking cariprazine (cariprazine $1.60 + 0.61$ / olanzapine $2.24 + 0.82$; $p < 0.05$). After 6 weeks of therapy with the studied drugs, the weight of patients in both groups increased statistically significantly (with the exception of women in the cariprazine group) and continued to increase in the future in patients receiving olanzapine. Men who received cariprazine showed lower severity by the 6th week of therapy of all side effects ($p < 0.05$). Indicators of subjective attitude to the drug taken from neutral at the beginning of the study to the end of therapy improved statistically significantly in women taking cariprazine, especially by the 12th week of therapy (cariprazine $2.32 + 0.64$ / olanzapine $2.71 + 0.60$; $p < 0.05$) as well as in men by the 2nd week of cariprazine therapy (cariprazine $2.37 + 0.63$ / olanzapine $2.72 + 0.51$; $p < 0.05$) and persisted by the end of the study.

Conclusions. Smaller range of side effects, as well as a better effect on social functioning, especially by 24th week of therapy, indicate the advantages of cariprazine over olanzapine both in women and in a larger number of studied parameters in men during the treatment of depression after the first psychotic episode of schizophrenia.

KEYWORDS: first episode of schizophrenia, postpsychotic depression, cariprazine, olanzapine, pharmacotherapy

CONTACT: Antokhin E.Yu., antioh73@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-6835-8613
Vasilyeva A.V., annavdoc@yahoo.com, ORCID: 0000-0002-5116-836X
Antokhina R.I., rozaliana8@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1761-1337

CITATION: Antokhin E.Yu., Vasilyeva A.V., Antokhina R.I. Clinical Efficacy, Tolerability and Impact on Social Functioning of Cariprazine and Olanzapine in Patients with Depressive Syndrome after the First Episode of Schizophrenia // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. – 2024. – No. 1. – Pp. 11–23. – DOI: 10.21265/PSYPH.2024.60.81.002 [in Russian]

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

Введение

Распространенность депрессии при шизофрении составляет около 40 %, однако данный показатель значительно варьируется в зависимости от стадии заболевания (первые психотические эпизоды (ППЭ), повторные эпизоды) либо этапа течения (продром, острый период, постприступный период) [1–3]. В острых эпизодах частота депрессивной симптоматики составляет до 60 %, в то время как на постпсихотическом этапе приступа шизофрении частота умеренной и тяжелой депрессии колеблется от 20 % при хронической шизофрении до 50 % после лечения первого эпизода [4, 5]. Катамнестическая оценка развития депрессии при

шизофрении показывает, что до 80 % пациентов переносят клинически значимый депрессивный эпизод в одной или более временных точках в течение ППЭ. Таким образом, кросс-секционные данные заметно недооценивают истинную представленность депрессии при шизофрении, особенно в постприступный период. Большой разброс распространенности депрессии при шизофрении (от 20 до 80 %) объясняется во многом проблемой дифференциации депрессивных симптомов от негативной симптоматики [6–8].

Хотя депрессия при шизофрении все чаще признается в качестве одной из психопатологических дименсий шизофрении, клинически она остается недостаточно изученной [9–11].

До сих пор в современных классификациях не определено место депрессии при шизофрении, особенно на постпсихотическом этапе развития заболевания. В МКБ-10 предпринята попытка выделения отдельной категории F20.4 «Постшизофреническая депрессия». При этом в диагностических указаниях отмечено, что диагноз устанавливается только в случаях, когда у больного определяются признаки по общим критериям шизофрении (F20) в течение 12 предыдущих месяцев, что нередко исключает больных, перенесших ППЭ. Также указано на то, что депрессивный эпизод возникает как последствия шизофрении, на более частое доминирование негативных симптомов, и на то, что для диагноза не является существенным — были ли депрессивные симптомы лишь приоткрыты в результате разрешения более ранних психотических симптомов или это новая симптоматика, присущи ли они шизофрении либо являются психогенной реакцией на нее. Также зачастую невозможно решить, какие симптомы связаны с депрессией, а какие с нейрорепитивной терапией либо с нарушенными побуждениями и уплощенным аффектом при шизофрении. Отдельно указано на то, что такие состояния связаны с повышенным суицидальным риском [12]. Отсутствие четких диагностических критериев в указанной рубрике приводит к неопределенности терапевтической тактики, создавая проблему фармакорезистентности.

В действующей классификации Американской психиатрической ассоциации DSM-5 [13], как и в новой МКБ 11-го пересмотра [14], исключено понятие постшизофренической депрессии, но введена категория «Первый эпизод». Несмотря на отсутствие в основных критериях диагноза шизофрении аффективных симптомов, в описании критериев нередко отмечается частая встречаемость полиморфной симптоматики аффективного спектра (дисфории, гневливости, тревоги, депрессии, мании, враждебности, агрессии), которая имеет важное значение для проведения дифференциального диагноза с другими психотическими расстройствами. Таким образом, по диагностическим критериям DSM-5 больные с постпсихотической депрессией при первом эпизоде шизофрении могут быть квалифицированы в категории 295.90 «Шизофрения. Первый эпизод, в настоящее время частичная ремиссия» [13]. В МКБ-11 пациентов с постпсихотической депрессией, перенесших первый эпизод шизофрении, можно квалифицировать в диагностической категории 6A20.01 «Шизофрения, первый эпизод, в частичной ремиссии» с дополнительным указанием категории 6A25.2 «Депрессивные симптомы при первичных психотических расстройствах» [14].

Прошло более 20 лет с тех пор, как S.G. Siris опубликовал рекомендацию по снижению дозы классического антипсихотика или переходу на атипичный антипсихотик (АА) с целью снижения риска развития депрессии [15]. Тем не менее, несмотря на широкое применение АА, распространенность депрессии при шизофрении остается высокой, а частота самоубийств — неизменной. До конца не определены решения по фармакотерапии постпсихотической депрессии исходя из преимуществ того или иного

антипсихотика, а также целесообразность назначения антидепрессантов [16–18]. Отмечается низкая комплаентность пациентов на постпсихотическом этапе первого эпизода, особенно при продолжающейся поддерживающей терапии классическими антипсихотиками [17]. В настоящее время активно разрабатываются психосоциальные интервенции, направленные на повышение приверженности пациентов назначенному лечению, однако переносимость препаратов, наличие побочных эффектов, особенно фармакогенная прибавка веса, играют ключевую роль в решении вопросов комплаенса [19–22]. В ряде исследований, в том числе и проведенных нами, указывается на стигматизирующее влияние терапии классическими антипсихотиками на этапе частичной ремиссии первого эпизода [23, 24]. Нередко это обусловлено нейрорепитивными побочными эффектами препаратов, что может потенцировать психологические механизмы постпсихотической депрессии через самостигматизацию пациентов как реакцию на «собственную измененность» [25, 26].

Атипичные антипсихотики в силу лучшей переносимости терапии и прежде всего низкого профиля экстрапирамидной симптоматики обозначены как препараты выбора при лечении больных с ППЭ [27]. Тем не менее при терапии АА указывается на некомплаентные эффекты, связанные с развитием метаболического синдрома [28, 29]. При выборе антипсихотика для терапии депрессивного синдрома в структуре шизофрении необходимо учитывать его возможность патогенетически воздействовать на рецепторные системы, вовлеченные в патогенез депрессии, прежде всего на серотонин- и дофаминергические [30]. Многие АА обладают такой возможностью и показаны для терапии аффективных нарушений у больных шизофренией. В арсенале антипсихотической терапии в последние 3 года в России появился новый препарат карипразин (КРП), который исследователи с учетом дополняющих рецепторный профиль «мишеней» относят к третьему поколению антипсихотиков [31–33].

Цель работы — сравнительная оценка клинической эффективности, переносимости и влияния на социальное функционирование КРП и оланзапина (ОЛЗ) при психофармакотерапии больных шизофренией с депрессивным синдромом, перенесших ППЭ, в 24-недельном (проспективном) открытом клиническом исследовании.

Материал и методы исследования

В исследование включены 77 больных шизофренией, перенесших первый психотический приступ с галлюцинаторно-параноидной симптоматикой, на этапе частичной ремиссии у которых был клинически верифицирован депрессивный синдром. При формировании выборки учитывали диагностические критерии МКБ-10 категории F20.4 «Постшизофреническая депрессия» (исключая критерий продолжительности «а», согласно которому «у больного определяются критерии шизофрении (F20) в течение 12 предыдущих месяцев», поскольку

в данном случае не учитывается критерий первого психотического приступа) [12], МКБ-11 категории 6A20.01 «Шизофрения, первый эпизод, в частичной ремиссии», категории 6A25.2 «Депрессивные симптомы при первичных психотических расстройствах» [14]. Все пациенты в качестве базовой антипсихотической терапии до включения в исследование получали монотерапию галоперидолом в средней терапевтической дозе ($12,5 \pm 1,5$ мг).

Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование соответствовало этическим принципам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (Форталеза, 2013). Дизайн и структура исследования одобрены Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 8 от 01.03.2010). Использованы клиничко-психопатологическое исследование с целью дополнительной верификации выраженности симпатопатологической, в том числе депрессивной симптоматики с последующей оценкой ее динамики в процессе терапии, психометрический метод (шкалы оценки позитивных и негативных синдромов (The Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) [34], выраженности депрессивной симптоматики Калгари (Calgary Depression Scale for Schizophrenia, CDSS) [35].

Определение частичной ремиссии осуществлялось клинической оценкой врачом с применением шкалы по 13 пунктам PANSS: бред ($P1 \leq 4$), концептуальная дезорганизация ($P2 \leq 4$), галлюцинации ($P3 \leq 3$), возбуждение ($P4 \leq 4$), уплощенный аффект ($N1 \leq 5$), снижение эмоциональной вовлеченности ($N2 \leq 5$), снижение коммуникабельности ($N3 \leq 5$), снижение спонтанности и речевой активности ($N6 \leq 4$), манерность движений и поз ($G5 \leq 4$), депрессия ($G6 \leq 5$), необычное содержание мышления ($G9 \leq 4$), нарушение суждений и критики ($G12 \leq 5$), волевые нарушения ($G13 \leq 4$) [36, 37].

Исключались пациенты, у которых в приступе проявлялась шизоаффективная, гебефреническая или кататоническая симптоматика, а также только негативная симптоматика (по типу простой формы шизофрении). Исключались пациенты с повторным и последующим приступами, недифференцированной шизофренией, больные слабоумием различной этиологии, с соматоневрологической патологией, сопровождающейся выраженными нарушениями функций пораженной системы, а также больные с сопутствующими диагнозами зависимости от психоактивных веществ. Исключались пациенты в возрасте младше 18 и старше 40 лет с целью минимизации влияния возрастного фактора.

Включение пациентов в исследование подразумевало переключение их методом свободного выбора в терапии с классического антипсихотика галоперидола на монотерапию атипичным антипсихотиком КРП или ОЛЗ. В группе КРП на входе в исследование приняли участие 38 пациентов, в группе ОЛЗ — 39 пациентов. Проводили измерение веса и окружности талии. Применяли шкалу оценки побочных эффектов исследуемых препаратов UKU (Udvald for Kliniske Undersogelser Scale) [37]. Для оценки уровня способ-

ностей и самостоятельности в различных областях социального функционирования применяли визуально-аналоговую шкалу UPSA (University of California, San Diego Performance-Based Skills Assessment) [38]. Оценку проводили до включения в исследование и в динамике на 6, 9, 12 и 24 неделе терапии.

В оценочный протокол исследования вошли 59 пациентов: 31 пациент в группе КРП (16 женщин — средний возраст $32,3 \pm 4,5$ лет; 15 мужчин — средний возраст $29,2 \pm 2,4$ лет) и 28 пациентов в группе ОЛЗ (15 женщин — средний возраст $31,1 \pm 2,2$ лет; 13 мужчин — средний возраст $28,9 \pm 3,1$ лет). В группе КРП из исследования выбыло 7 пациентов (18,4 %): 3 человека в связи с низким клиническим ответом, 4 по причине пропуска контрольных исследований. Из 11 (28,2 %) пациентов, выбывших из группы ОЛЗ, трем препарат был отменен в связи с низким (недостаточным) клиническим ответом, 4 пациента выбыли по причине пропуска контрольных исследований, 4 пациента (3 женщины и 1 мужчина) после 2-месячного лечения отказались от его приема в связи с ростом веса и чрезмерной, с их точки зрения, седацией.

Для статистической обработки результатов применялся пакет программ Statistica 10.0 для Windows®. Абсолютное большинство данных не имело нормального характера распределения, в связи с чем помимо описательной статистики использовались методы непараметрической статистики (критерии Манна — Уитни, Вилкоксона, критерии Фишера с установленным уровнем значимости $p < 0,05$).

Результаты

На момент верификации клинических проявлений постпсихотической депрессии пациенты обеих терапевтических групп находились на этапе формирования частичной ремиссии и были сопоставимы по среднему суммарному баллу PANSS с учетом назначенной терапии независимо от пола (табл. 1). При этом группы были сопоставимы по полу и по возрасту.

По общему баллу шкалы CDSS как по назначенному препарату, так и по полу на момент начала исследования группы также были сопоставимы (табл. 2).

Статистически значимая редукция симптоматики по шкалам PANSS и CDSS в обеих группах отмечена уже с 6-й недели терапии (см. табл. 1 и 2). Клиническая эффективность сохранялась относительно равной до 24-й недели. К окончанию исследования у женщин в группе КРП суммарный балл по PANSS составил $50,07 \pm 10,15$, а в группе ОЛЗ — $59,45 \pm 16,92$, по общему баллу CDSS в группе КРП — $1,56 \pm 0,85$, в группе ОЛЗ — $1,89 \pm 0,97$, что фактически показывает достижение ремиссии в соответствии с клиническими критериями ($p < 0,05$).

Социальное функционирование пациентов оценивалось по четырем параметрам (табл. 3 и 4): уход за собой, работа/учеба, семейная жизнь, социальная жизнь (друзья, хобби, развлечения). С учетом того что после стационарного лечения 8 пациентов (по 4 в каждой группе) либо потеряли работу, либо прекратили учебу с оформлением академического

Таблица 1. Динамика суммарного балла PANSS у обследованных пациентов в процессе терапии

Table 1. Dynamics of the total PANSS score in the examined patients during therapy

Группа	До лечения	6 недель	9 недель	12 недель	24 недели
Мужчины ($M \pm \sigma$)					
Карипразин	83,11 ± 18,17	77,42 ± 12,12*	73,48 ± 14,11*	60,50 ± 8,74*	53,77 ± 12,54*
Оланзапин	84,08 ± 19,26	78,11 ± 13,12*	73,02 ± 11,12*	60,81 ± 16,52*	58,40 ± 14,51*
U-критерий	–	–	–	–	–
Женщины ($M \pm \sigma$)					
Карипразин	82,10 ± 13,03	75,21 ± 13,16*	71,15 ± 15,16*	59,44 ± 11,12*	50,07 ± 10,15*
Оланзапин	83,11 ± 15,11	76,04 ± 12,24*	72,14 ± 14,16*	61,72 ± 17,23*	59,45 ± 16,92*
U-критерий	–	–	–	–	+

Примечание. Здесь и далее ($M \pm \sigma$) – среднее значение ± стандартное отклонение; U-критерий – различие между группами по критерию Манна – Уитни; «+» – статистически значимое различие ($p < 0,05$); «–» – статистически незначимое различие ($p > 0,05$).

*Здесь и далее статистически значимое снижение показателей в динамике от исходного ($p < 0,05$) по критерию Вилкоксона.

Таблица 2. Динамика общего балла CDSS у обследованных пациентов в процессе терапии

Table 2. Dynamics of the total CDSS score in the examined patients during therapy

Группа	До лечения	6 недель	9 недель	12 недель	24 недели
Мужчины ($M \pm \sigma$)					
Карипразин	7,78 ± 1,52	5,74 ± 1,11*	4,12 ± 0,66*	2,29 ± 0,42*	1,65 ± 0,19*
Оланзапин	7,64 ± 1,73	5,38 ± 0,85*	4,01 ± 0,78*	3,11 ± 0,22*	1,77 ± 1,11*
U-критерий	–	–	–	–	–
Женщины ($M \pm \sigma$)					
Карипразин	8,11 ± 0,99	5,02 ± 0,89*	3,98 ± 0,77*	3,01 ± 0,48*	1,56 ± 0,85*
Оланзапин	8,07 ± 1,22	4,89 ± 1,01*	4,11 ± 1,13*	3,56 ± 0,87*	1,89 ± 0,97*
U-критерий	–	–	–	–	–

отпуска, их оценка по параметру «учеба/работа» опиралась на активность в отделении, а также в ведении домашнего хозяйства, в том числе со слов родственников, проживающих с пациентом. Значимое улучшение параметра «уход за собой» отмечалось вне зависимости от принимаемого препарата уже через месяц терапии, но параметр «семейная жизнь» статистически значимо улучшился на терапии КРП у мужчин уже к 6-й неделе, в отличие от группы ОЛЗ, где улучшение отмечено только к 9-й неделе терапии (см. табл. 3).

Если первые два месяца терапии не выявляли особых различий в группах по принимаемому препарату, то долгосрочные эффекты положительного влияния на социальное функционирование у мужчин были более выражены в группе КРП (см. табл. 3). В частности, к 12-й неделе на терапии КРП уровень функционирования у мужчин по параметрам «работа/учеба» (КРП 1,83 ± 0,74 / ОЛЗ 2,61 ± 0,92; $p < 0,05$) и «социальная жизнь» (КРП 1,67 ± 0,92 / ОЛЗ 2,56 ± 0,78; $p < 0,05$) был выше, при этом последний показатель сохранял статистически значимый лучший уровень и к 24-й неделе терапии КРП (КРП 1,61 ± 0,81 / ОЛЗ 2,31 ± 0,91; $p < 0,05$).

У женщин в сравнении с мужчинами различия по уровню социального функционирования были менее выражены (см. табл. 4).

Положительная динамика всех показателей наблюдалась с первого месяца терапии вне зависимости от принимаемого препарата. К 9-й неделе лучшее функционирование женщин, принимающих КРП, отмечено в области «работа/учеба» (КРП 2,20 ± 0,41 / ОЛЗ 2,67 ± 0,78; $p < 0,05$) и к 12-й неделе, также как у мужчин, в социальной жизни (КРП 1,60 ± 0,61 / ОЛЗ 2,24 ± 0,82; $p < 0,05$). Указанные изменения в группах были, несомненно, обусловлены не только клинически позитивным влиянием терапии на психическое состояние, но и спектрами побочных явлений препаратов, различия в которых более показательны.

Через 6 недель терапии изучаемыми препаратами вес пациентов обеих групп (табл. 5) статистически значимо увеличился (за исключением женщин группы КРП) и в дальнейшем продолжил расти у пациентов, получающих ОЛЗ.

К 24-й неделе терапии ОЛЗ вес у мужчин вырос в среднем на 4 кг ($p < 0,05$) у женщин — на 4,8 кг ($p < 0,05$). В то же время у принимающих КРП с начала терапии масса тела как у мужчин, так и у женщин

Таблица 3. Показатели уровня социального функционирования обследованных мужчин в различных областях в процессе терапии, баллы

Table 3. Indicators of the level of social functioning of the examined men in various areas during therapy in points

Группа	До лечения	6 недель	9 недель	12 недель	24 недели
Уход за собой ($M \pm \sigma$)					
Карипразин	3,30 ± 0,88	2,69 ± 0,83*	2,21 ± 0,62*	1,54 ± 0,63*	1,27 ± 0,56*
Оланзапин	3,21 ± 0,93	2,71 ± 1,11*	2,33 ± 1,04*	2,14 ± 0,82*	1,80 ± 0,91*
U-критерий	-	-	-	-	-
Работа/учеба ($M \pm \sigma$)					
Карипразин	3,74 ± 0,78	3,08 ± 0,82*	2,46 ± 0,67*	1,83 ± 0,74*	1,56 ± 0,62*
Оланзапин	3,63 ± 0,82	3,27 ± 0,67*	2,87 ± 0,78*	2,61 ± 0,92*	2,27 ± 1,08*
U-критерий	-	-	-	+	-
Семейная жизнь ($M \pm \sigma$)					
Карипразин	3,51 ± 1,03	2,89 ± 0,77*	2,32 ± 0,94*	1,94 ± 0,72*	1,73 ± 0,64*
Оланзапин	3,45 ± 0,82	3,22 ± 0,82	2,61 ± 0,80*	2,64 ± 0,81*	2,31 ± 1,04*
U-критерий	-	-	-	-	-
Социальная жизнь (друзья, хобби, развлечения) ($M \pm \sigma$)					
Карипразин	3,60 ± 1,10	2,93 ± 1,02*	2,23 ± 1,04*	1,67 ± 0,92*	1,61 ± 0,81*
Оланзапин	3,68 ± 0,78	3,33 ± 1,01*	2,73 ± 0,81*	2,56 ± 0,78*	2,31 ± 0,91*
U-критерий	-	-	-	+	+

Таблица 4. Показатели уровня функционирования обследованных женщин в различных областях в процессе терапии, баллы

Table 4. Indicators of the level of functioning of the examined women in various areas during therapy in points

Группа	До лечения	6 недель	9 недель	12 недель	24 недели
Уход за собой ($M \pm \sigma$)					
Карипразин	3,23 ± 0,67	2,53 ± 0,56*	1,92 ± 0,45*	1,43 ± 0,56*	1,21 ± 0,40*
Оланзапин	3,51 ± 0,52	3,02 ± 0,78*	2,43 ± 0,78*	1,84 ± 0,93*	1,52 ± 0,63*
U-критерий	-	-	-	-	-
Работа/учеба ($M \pm \sigma$)					
Карипразин	3,53 ± 0,53	2,91 ± 0,60*	2,20 ± 0,41*	1,72 ± 0,62*	1,73 ± 0,56*
Оланзапин	3,71 ± 0,72	3,22 ± 1,01*	2,67 ± 0,78*	2,22 ± 0,92*	1,82 ± 0,81*
U-критерий	-	-	+	-	-
Семейная жизнь ($M \pm \sigma$)					
Карипразин	3,21 ± 0,72	2,71 ± 0,74*	2,22 ± 0,63*	1,54 ± 0,56*	1,43 ± 0,56*
Оланзапин	3,52 ± 0,52	3,12 ± 0,91*	2,61 ± 0,91*	1,93 ± 0,82*	1,67 ± 0,67*
U-критерий	-	-	-	-	-
Социальная жизнь (друзья, хобби, развлечения) ($M \pm \sigma$)					
Карипразин	3,41 ± 0,61	2,73 ± 0,61*	2,21 ± 0,43*	1,60 ± 0,61*	1,51 ± 0,61*
Оланзапин	3,51 ± 0,52	3,23 ± 0,91*	2,61 ± 0,82*	2,24 ± 0,82*	1,81 ± 0,61*
U-критерий	-	-	-	+	-

Таблица 5. Динамика веса (кг) обследованных пациентов в процессе терапии

Table 5. Dynamics of weight (kg) of examined patients during therapy

Группа		До лечения	6 недель	9 недель	12 недель	24 недели
Мужчины						
Карипразин	(M ± σ)	77,44 ± 13,67	78,10 ± 13,67*	78,03 ± 13,41*	76,81 ± 12,11	76,00 ± 11,53*
	Динамика	0	+0,7	+0,6	-0,6	-1,4
Оланзапин	(M ± σ)	72,81 ± 12,56	74,62 ± 12,67*	76,11 ± 13,02*	76,12 ± 12,73*	76,82 ± 12,01*
	Динамика	0	+1,8	+3,3	+3,3	+4,0
U-критерий		-	-	-	-	-
Женщины						
Карипразин	(M ± σ)	73,52 ± 11,33	74,03 ± 11,52	74,33 ± 11,24	73,40 ± 10,32	72,51 ± 9,74
	Динамика	0	+0,5	+0,8	-0,1	-1,0
Оланзапин	(M ± σ)	66,91 ± 13,02	68,32 ± 12,91*	69,51 ± 12,92*	70,71 ± 13,12*	71,73 ± 13,63*
	Динамика	0	+1,4	+2,6	+3,8	+4,8
U-критерий		-	-	-	-	-

была относительно стабильна, при этом к 12-й неделе отмечено ее снижение на 0,6 кг у мужчин и на 0,1 кг у женщин, а к 24-й неделе — на 1,4 кг у мужчин ($p < 0,05$) и на 1 кг у женщин. Несмотря на отсутствие значимых различий по массе тела и объему талии на момент начала исследования, можно констатировать тенденцию назначения ОЛЗ пациентам с изначально меньшим весом, что, скорее всего, основано на личном опыте применения данного препарата врачами (см. табл. 5, 6).

Большее отрицательное конституциональное влияние терапии ОЛЗ как у мужчин, так и у женщин объективизировано и при измерении окружности талии (см. табл. 6).

У женщин динамика при лечении ОЛЗ была линейной с максимальным ростом окружности талии к 24-й неделе в среднем на 7,6 см ($p < 0,05$), в то время как у мужчин при приеме ОЛЗ максимальный рост окруж-

ности талии отмечен к 12-й неделе (+5,3 см; $p < 0,05$) с некоторым снижением к 24-й неделе, но статистически значимым ростом в среднем на 3 см по сравнению с фоновым показателем ($p < 0,05$). На терапии КРП максимальный рост окружности талии отмечен к 6-й неделе терапии у мужчин (+2 см; $p < 0,05$) и к 9-й неделе терапии у женщин (+2,7 см; $p < 0,05$), но к 24-й неделе у мужчин был отмечен регресс окружности талии (-3,7 см; $p > 0,05$).

Выраженность побочных явлений также зависела от принимаемого препарата. У мужчин (табл. 7), принимающих КРП, их меньшая выраженность отмечена уже к 6-й неделе терапии по всем показателям.

На терапии ОЛЗ отмечена меньшая редукция побочных явлений по параметрам «астения» и «нарушения памяти» ($p < 0,05$) начиная с 9-й недели терапии. Различия по выраженности побочных явлений у мужчин наиболее показательны при долгосрочной оценке

Таблица 6. Динамика окружности талии (см) обследованных пациентов в процессе терапии

Table 6. Dynamics of waist circumference (cm) of examined patients during therapy

Группа		До лечения	6 недель	9 недель	12 недель	24 недели
Мужчины						
Карипразин	(M ± σ)	81,82 ± 19,41	82,83 ± 19,92*	83,62 ± 16,91	81,32 ± 14,91	78,71 ± 14,62*
	Динамика	0	+1,01	+1,8	-0,5	-3,1
Оланзапин	(M ± σ)	80,51 ± 13,52	82,73 ± 14,44*	84,91 ± 14,31*	85,83 ± 14,33*	83,51 ± 15,11*
	Динамика	0	+2,22	+4,40	+5,32	+3,0
U-критерий		-	-	-	-	-
Женщины						
Карипразин	(M ± σ)	77,52 ± 12,82	78,92 ± 12,44	80,22 ± 12,42	78,41 ± 11,42	77,83 ± 12,01
	Динамика	0	+1,40	+2,7	+0,9	+0,31
Оланзапин	(M ± σ)	73,52 ± 17,31	75,31 ± 17,23*	77,40 ± 17,21*	79,90 ± 17,72*	81,12 ± 18,91*
	Динамика	0	+1,79	+3,9	+6,4	+7,6
U-критерий		-	-	-	-	-

Таблица 7. Показатели выраженности побочных явлений исследуемых препаратов у мужчин в процессе терапии, баллы
Table 7. Indicators of the severity of side effects of the study drugs in men during therapy in points

Группа	До лечения	6 недель	9 недель	12 недель	24 недели
Нарушение концентрации внимания ($M \pm \sigma$)					
Карипразин	2,73 ± 0,64	1,9 ± 0,45*	1,43 ± 0,52*	0,61 ± 0,52*	0,34 ± 0,42*
Оланзапин	2,45 ± 0,73	1,83 ± 0,44*	1,62 ± 0,51*	1,32 ± 0,45*	0,89 ± 0,52*
U-критерий	–	–	–	+	+
Астения/слабость ($M \pm \sigma$)					
Карипразин	2,78 ± 0,60	1,74 ± 0,63*	1,21 ± 0,67*	0,52 ± 0,45*	0,32 ± 0,35*
Оланзапин	2,34 ± 0,92	1,82 ± 0,42	1,45 ± 0,67*	1,11 ± 0,45*	0,56 ± 0,53*
U-критерий	–	–	–	+	+
Сонливость/седация ($M \pm \sigma$)					
Карипразин	2,52 ± 0,81	1,52 ± 0,91*	0,93 ± 0,81*	0,42 ± 0,51*	0,00 ± 0,00*
Оланзапин	2,12 ± 1,04	1,54 ± 0,11*	1,12 ± 0,82*	0,92 ± 0,54*	0,51 ± 0,51*
U-критерий	–	–	–	+	+
Нарушения памяти ($M \pm \sigma$)					
Карипразин	1,81 ± 0,81	1,20 ± 0,62*	0,78 ± 0,61*	0,21 ± 0,42*	0,11 ± 0,42*
Оланзапин	1,51 ± 0,92	1,32 ± 0,71	1,11 ± 0,71*	0,89 ± 0,67*	0,71 ± 0,71*
U-критерий	–	–	–	+	+
Увеличение продолжительности сна ($M \pm \sigma$)					
Карипразин	2,32 ± 1,11	1,50 ± 0,81*	0,72 ± 0,63*	0,11 ± 0,42*	0,00 ± 0,00*
Оланзапин	2,04 ± 1,01	1,62 ± 0,91	1,23 ± 0,67*	1,12 ± 0,45*	0,62 ± 0,51*
U-критерий	–	–	+	+	+
Снижение полового влечения ($M \pm \sigma$)					
Карипразин	2,33 ± 0,71	1,74 ± 0,62*	1,01 ± 0,67*	0,33 ± 0,61*	0,34 ± 0,56*
Оланзапин	2,42 ± 0,67	1,91 ± 0,45*	1,62 ± 0,73*	1,42 ± 0,71*	1,21 ± 0,92*
U-критерий	–	–	–	+	+
Нарушение эрекции ($M \pm \sigma$)					
Карипразин	1,70 ± 1,31	1,11 ± 0,91*	0,73 ± 0,61*	0,13 ± 0,42*	0,14 ± 0,33*
Оланзапин	1,72 ± 1,23	1,25 ± 0,19*	1,01 ± 0,82*	0,73 ± 0,73*	0,64 ± 0,67*
U-критерий	–	–	–	+	+

терапии. Так, с 9-й по 24-ю недели терапии ОЛЗ у мужчин было более выражено негативно воспринимаемое увеличение продолжительности сна (КРП 0,72 ± 0,63 / ОЛЗ 1,23 ± 0,67; $p < 0,05$), которое к 24-й неделе терапии КРП, в отличие от терапии ОЛЗ, полностью редуцировалось. К 12-й неделе терапии ОЛЗ у мужчин были более выражены в сравнении с группой КРП нарушения концентрации внимания (КРП 0,61 ± 0,52 / ОЛЗ 1,32 ± 0,45; $p < 0,05$), астения (КРП 0,52 ± 0,4 / ОЛЗ 1,11 ± 0,45; $p < 0,05$), сонливость/седация (КРП 0,42 ± 0,51 / ОЛЗ 0,92 ± 0,54; $p < 0,05$), нарушения памяти (КРП 0,21 ± 0,42 / ОЛЗ 0,89 ± 0,67; $p < 0,05$), увеличение продолжительности сна (КРП 0,11 ± 0,42 / ОЛЗ 1,12 ± 0,45; $p < 0,05$) снижение полового влечения (КРП 0,33 ± 0,61 / ОЛЗ 1,42 ± 0,71; $p < 0,05$), нарушения эрекции (КРП 0,13 ± 0,42 / ОЛЗ 0,73 ± 0,73; $p < 0,05$). По указанным параметрам статистически значимые различия в пользу лучшей переносимости поддерживающего лечения КРП сохраняются и к 24-й неделе терапии (см. табл. 7). Подобная картина по побочным

явлениям препаратов отмечена и у женщин, однако она менее контрастна в долгосрочном наблюдении в сравнении с мужчинами (табл. 8).

К 6-й неделе терапии ОЛЗ, в отличие от группы, получающей лечение КРП у женщин отсутствует статистически значимое снижение показателей астении, сонливости/седации, продолжительности сна, полового влечения. Указанные параметры показали статистически значимую динамику только с 9-й недели терапии. Так же как и у мужчин, к 12-й неделе терапии ОЛЗ у женщин была более выражена сонливость/седация (КРП 0,33 ± 0,54 / ОЛЗ 0,71 ± 0,62; $p < 0,05$), нарушения памяти (КРП 0,23 ± 0,4 / ОЛЗ 0,61 ± 0,6; $p < 0,05$), негативно воспринимаемое увеличение продолжительности сна (КРП 0,21 ± 0,41 / ОЛЗ 0,83 ± 0,4; $p < 0,05$). Последний параметр единственный у женщин сохраняет статистически значимое отличие от группы КРП через 24 недели терапии (КРП 0,14 ± 0,30 / ОЛЗ 0,53 ± 0,52; $p < 0,05$). Несмотря на значительно меньшую выраженность седативного

Таблица 8. Показатели выраженности побочных явлений исследуемых препаратов у женщин в процессе терапии, баллы
Table 8. Indicators of the severity of side effects of the study drugs in women during therapy in points

Группа	До лечения	6 недель	9 недель	12 недель	24 недели
Нарушение концентрации внимания ($M \pm \sigma$)					
Карипразин	2,53 ± 0,71	1,91 ± 0,42*	1,43 ± 0,61*	0,71 ± 0,52*	0,32 ± 0,50*
Оланзапин	2,11 ± 0,92	1,73 ± 0,51*	1,32 ± 0,63*	0,61 ± 0,61*	0,51 ± 0,51*
U-критерий	–	–	–	–	–
Астения/слабость ($M \pm \sigma$)					
Карипразин	2,41 ± 0,91	1,82 ± 0,63*	1,13 ± 0,52*	0,34 ± 0,45*	0,24 ± 0,35*
Оланзапин	2,92 ± 0,82	1,81 ± 0,41	1,42 ± 0,63*	0,64 ± 0,63*	0,52 ± 0,50*
U-критерий	–	–	–	–	–
Сонливость/седация ($M \pm \sigma$)					
Карипразин	2,31 ± 0,91	1,73 ± 0,73*	1,04 ± 0,71*	0,33 ± 0,54*	0,11 ± 0,41*
Оланзапин	2,12 ± 0,91	1,82 ± 0,43	1,44 ± 0,52*	0,71 ± 0,62*	0,44 ± 0,52*
U-критерий	–	–	–	+	+
Нарушения памяти ($M \pm \sigma$)					
Карипразин	1,71 ± 0,60	1,33 ± 1,04*	0,73 ± 0,52*	0,23 ± 0,42*	0,23 ± 0,72*
Оланзапин	1,51 ± 0,91	1,21 ± 0,62*	0,91 ± 0,70*	0,61 ± 0,60*	0,51 ± 0,50*
U-критерий	–	–	–	+	+
Увеличение продолжительности сна ($M \pm \sigma$)					
Карипразин	2,21 ± 1,11	1,71 ± 0,71*	0,91 ± 0,61*	0,21 ± 0,41*	0,14 ± 0,30*
Оланзапин	1,72 ± 1,11	1,81 ± 0,42	1,41 ± 0,51*	0,83 ± 0,42*	0,53 ± 0,52*
U-критерий	–	–	+	+	+
Снижение полового влечения ($M \pm \sigma$)					
Карипразин	1,89 ± 0,89	1,41 ± 0,91*	0,91 ± 0,89*	0,45 ± 0,60*	0,51 ± 0,61*
Оланзапин	1,42 ± 0,91	1,31 ± 0,72	1,02 ± 0,71*	0,44 ± 0,45*	0,41 ± 0,54*
U-критерий	–	–	–	–	–

эффекта у КРП по сравнению с ОЛЗ, агрессивные тенденции в структуре прежде всего резидуальных параноидных симптомов у мужчин также дезактуализировались. Отсутствие седации при приеме КРП повышало мотивацию участия пациентов на амбулаторном этапе лечения в психосоциотерапии, способствуя лучшему усвоению материала в групповых занятиях, а также меньшей самостигматизации.

Показатели субъективного отношения к принимаемому препарату (табл. 9) от нейтрального в начале исследования к концу терапии статистически значительно улучшились как у женщин, принимающих КРП, особенно к 12-й неделе терапии (КРП 2,32 ± 0,64 / ОЛЗ 2,71 ± 0,60; $p < 0,05$), так и у мужчин (КРП 2,37 ± 0,63 / ОЛЗ 2,72 ± 0,51; $p < 0,05$) и сохранялись до окончания исследования у всех пациентов.

Таблица 9. Показатели субъективного отношения к препарату обследуемых пациентов в процессе терапии, баллы
Table 9. Indicators of subjective attitude towards the drug of the examined patients during therapy in points

Группа	До лечения	6 недель	9 недель	12 недель	24 недели
Мужчины ($M \pm \sigma$)					
Карипразин	2,89 ± 0,43	2,81 ± 0,41	2,71 ± 0,50	2,37 ± 0,63	2,33 ± 0,73
Оланзапин	2,91 ± 0,72	2,91 ± 0,52	2,67 ± 0,51	2,72 ± 0,51	2,72 ± 0,53
U-критерий	–	–	–	+	+
Женщины ($M \pm \sigma$)					
Карипразин	2,93 ± 0,32	2,89 ± 0,31	2,52 ± 0,53*	2,32 ± 0,64*	2,32 ± 0,61*
Оланзапин	3,21 ± 0,42	2,92 ± 0,30*	2,72 ± 0,53*	2,71 ± 0,60*	2,73 ± 0,61*
U-критерий	–	–	–	+	+

Обсуждение

Впервые в Российской Федерации проведено наблюдательное исследование, максимально приближенное к реальной клинической практике с оценкой клинической эффективности, нежелательных явлений и влияния на социальное функционирование КРП и ОЛЗ в терапии больных с депрессивным синдромом, перенесших первый эпизод шизофрении.

Данное исследование показало, что на фоне 24-недельного курса монотерапии второго (ОЛЗ) и третьего (КРП) поколений АА, назначаемых согласно клинической необходимости в гибких дозах, наблюдается значимое улучшение по суммарному баллу шкалы PANSS (первичный показатель эффективности), суммарному баллу шкалы CDSS (ключевой вторичный показатель эффективности) как у мужчин, так и у женщин уже к 6-й неделе терапии, которое сохраняется на протяжении долгосрочного приема препаратов (в проведенном нами исследовании до 24-й недели). Результаты этого исследования подтверждают, что базовая терапия АА больных, перенесших ППЭ, на этапе формирования ремиссии при развитии депрессивного синдрома является эффективной тактикой. Монотерапия мультитаргетными АА позволяет избежать дополнительного назначения антидепрессантов и анксиолитиков и тем самым избежать полипрагмазии и лекарственных взаимодействий [39–41], одним из самых негативных последствий которой является развитие резистентности к фармакотерапии в долгосрочной перспективе и снижение комплаенса [42–44].

В 24-недельном проспективном обсервационном исследовании динамики депрессивных симптомов и социального функционирования больных в период становления ремиссии ППЭ на фоне монотерапии АА установлено статистически значимое и клинически существенное улучшение депрессивных симптомов, самооценки когнитивных способностей и повышение качества личного и социального функционирования. Изучение субъективной оценки пациентами своих когнитивных способностей показало, что на фоне лечения депрессивного синдрома в постприступный период ППЭ происходит последовательное и статистически значимое субъективное улучшение показателей концентрации внимания, памяти, снижение таких нежелательных явлений (НЯ), как астения/слабость и сонливость. Причем на терапии КРП указанные параметры достигаются существенно быстрее, чем на терапии ОЛЗ, особенно у мужчин. Как у мужчин, так и у женщин субъективная удовлетворенность терапией КРП достигает статистически значимо лучших значений по сравнению с терапией ОЛЗ к 12-й неделе терапии, сохраняясь к 24-й неделе, что также может указывать на прогностическое формирование более качественного комплаенса к терапии КРП по сравнению с ОЛЗ. Это, вероятно, связано с меньшим количеством НЯ при терапии КРП, прежде всего метаболических побочных эффектов. В одном из последних обзоров отмечается низкий потенциал КРП в отношении увеличения веса и метаболических побочных эффектов [45], что согласуется также с результатами проведенного нами исследования.

Тщательный анализ данных клинических исследований демонстрирует потенциальные преимущества КРП по сравнению с существующими препаратами,

используемыми для лечения не только шизофрении, но и аффективных расстройств [45]. Проведенное нами исследование подтверждает преимущества КРП в терапии постприступных депрессий у больных, перенесших ППЭ, по сравнению с ОЛЗ, прежде всего с позиций меньшего количества НЯ, особенно в долгосрочном лечении, что может обуславливать прогностически более высокую комплаентность к АА третьего поколения.

Проблемы дифференциального диагноза негативных симптомов при шизофрении и собственно симптомов депрессии, особенно проявлений так называемой негативной аффективности и вторичной негативной симптоматики могли обуславливать определенные ограничения данного исследования [6, 11, 17], тем более что принятые критерии диагностики и существующие клинические шкалы в полной мере не решают этой проблемы. В силу указанных обстоятельств на протяжении всего исследования имелся риск включения в него разнородных случаев с различной психопатологической структурой самой депрессии и аффективно-бредовых приступов с неодинаковой взаимосвязью бредовых и депрессивных проявлений. Вместе с тем этот риск в определенной мере мог нивелироваться довольно однородной группой включенных пациентов с ППЭ и сопоставимой терапией (галоперидол) на этапе купирования острого психоза.

С одной стороны, исследование было наблюдательным, натуралистическим и приближенным к реальной клинической практике, соответственно оно не подразумевало проведения слепой оценки и рандомизации, поэтому сравниваемые терапевтические группы могли быть несопоставимы по некоторым важным клинко-демографическим показателям, например, по наличию признаков метаболических нарушений, в случае которых врачи избегали назначения ОЛЗ [46]. С другой стороны, в дизайне исследования намеренно произошел отход от реальной клинической практики, в которой при терапии постприступных депрессий чаще применяется не монотерапия АА, а комбинирование базовой антипсихотической терапии с антидепрессантами и/или анксиолитиками, особенно распространенное в России [2, 16, 47, 48]. Еще одним ограничением в исследовании может являться относительное преобладание в оценке НЯ субъективного мнения пациентов, которое частично преодолимо сочетанием с измерением объективных показателей (окружность талии, веса). Тем не менее долгосрочные эффекты, влияющие на комплаенс к терапии тем или иным АА, нередко опираются на субъективные предпочтения пациентов, среди которых ведущими являются метаболические эффекты, а также влияние на сексуальную сферу [17, 49].

Заключение

В проведенном 24-недельном обсервационном исследовании терапии депрессии, развившейся у больных с первым психотическим эпизодом шизофрении, определены преимущества монотерапии карипразином перед оланзапином. Прежде всего это выражается в меньшем спектре побочных эффектов, а также в лучшем влиянии на социальное функционирование, особенно значимым при долгосрочной терапии как у женщин, так и по большему количеству изученных параметров у мужчин.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Мовина Л.Г., Дороднова А.С. Клинико-организационная модель оказания помощи больным с первым психотическим эпизодом, направленная на предупреждение неблагоприятных исходов заболевания. Первый психотический эпизод (проблемы и психиатрическая помощь) / под ред. И.Я. Гуровича, А.Б. Шмуклера. – М.: ИД «Медпрактика-М»; 2010. – С. 259–305.
2. Незнанов Н.Г., Шмуклер А.Б., Костюк Г.П., Софронов А.Г. и др. Первый психотический эпизод: эпидемиологические аспекты организации помощи // Социальная и клиническая психиатрия. – 2018. – № 28 (3). – С. 5–11. – URL: <https://psychiatr.ru/magazine/scp/99/1375> (дата обращения 12.01.2024).
3. Pelizza L., Leuci E., Quattrone E., Azzali S., Paullillo G., Pupo S., Pellegrini P. Depressive features in individuals with first episode psychosis: Psychopathological and treatment considerations from a 2-year follow-up study // Quattrone Clin Neuropsychiatry. – 2023. – Vol. 20 (1). – Pp. 39–47. – <https://doi.org/10.36131/cnfiortieditore20230105>
4. Петрова Н.Н., Цыренова К.А., Дороефьева М.В. Депрессия в структуре шизофрении: клинико-биохимическая характеристика // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2021. – № 121 (5–2). – С. 84–90. – <https://doi.org/10.17116/jnevro202112105284>
5. Guerrero-Jiménez M., Carrillo de Albornoz Calahorra C.M., Girela-Serrano B., Sánchez I.B., Gutiérrez-Rojas L. Post-Psychotic Depression: An Updated Review of the Term and Clinical Implications // Psychopathology. – 2022. – Vol. 55 (2). – Pp. 82–92. – <https://doi.org/10.1159/000520985>
6. Мосолов С.Н., Ялтонская П.А. Развитие концепции, классификация и клиническая дифференциация негативных симптомов при шизофрении // Современная терапия психических расстройств. – 2020. – № 1. – С. 2–14. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2020.15.30.001>
7. Estradé A., Onwumere J., Venables J., Gilardi L., Cabrera A., Rico J. et al. The lived experiences of family members and carers of people with psychosis: a bottom-up review co-written by experts by experience and academics // Psychopathology. – 2023. – Jan 23. – Pp. 1–12. – <https://doi.org/10.1159/000528513>
8. Mosolov S.N., Yaltonskaya P.A. Primary and Secondary Negative Symptoms in Schizophrenia // Front Psychiatry. – 2022. – Vol. 12. – Art. 766692. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.766692>
9. Краснов В.Н. Расстройства аффективного спектра. – М.: Практическая медицина, 2011. – 431 с. – URL: <https://search.rsl.ru/record/O1004872504> (дата обращения 12.01.2024).
10. Lako I., Taxis K., Bruggeman R., Knegtering H., Burger H., Wiersma D., Slooff C.J. The course of depressive symptoms and prescribing patterns of antidepressants in schizophrenia in a one-year follow-up study // Eur Psychiatry. – 2012. – Vol. 27. – Pp. 240–244. – <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2010.10.007>
11. Mosolov S.N. Diagnosis and treatment of depression in patients with schizophrenia // Consortium Psychiatricum. – 2020. – Vol. 1 (2). – Pp. 29–42. – <https://doi.org/10.17650/2712-7672-2020-1-2-29-42>
12. Международная классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств: Клинические описания и указания по диагностике. – СПб.: Оверлайд, 1994. – 303 с. – URL: <https://search.rsl.ru/record/O1001710752> (дата обращения 10.01.2024).
13. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Fifth edition. DSM-5TM. American Psychiatric Association. – Washington, DC, 2013. – 992 p. – URL: <https://repository.poltekkes-kaltim.ac.id/657/1/Diagnostic%20and%20statistical%20manual%20of%20mental%20disorders%20-%20DSM-5%20%28%20PDFDrive.com%20%29.pdf> (дата обращения 10.01.2024).
14. МКБ-11. Глава 06. Психические и поведенческие расстройства и нарушения нейropsychического развития. Статистическая классификация. – М.: КДУ, Университетская книга, 2021. – 432 с. – <https://doi.org/10.31453/kdu.ru.91304.0143>
15. Siris S.G. Depression in schizophrenia: perspective in the era of "Atypical" antipsychotic agents // Am J Psychiatry. – 2000. – Vol. 157. – Pp. 1379–1389. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.9.1379>
16. Палецкий В.М., Колмогорова В.В., Куркин С.Д., Даровских О.В., Кушаковская Е.М., Белоусова Н.В. Вальдоксан в терапии постшизофренических депрессий // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2013. – № 15 (2). – С. 16–22. – URL: https://con-med.ru/magazines/psikhiatriya_i_psihofarmakoterapiya_im_p_b_ganushkina/psikhiatriya_i_psihofarmakoterapiya_im_p_b_ganushkina-02-2013/valdoksan_v_terapii_postshizofrenicheskikh_depressiy/ (дата обращения 12.01.2024).
17. Sánchez I.B., Agudo A.M., Guerrero-Jimenez M., Serrano B.S., Gil P.A., de Albornoz Calahorra C.M.C., Gutiérrez-Rojas L. Treatment of post-psychotic depression in first-episode psychosis. A systematic review // Nordic Journal of Psychiatry. – 2023. – Vol. 77 (2). – Pp. 109–117. – <https://doi.org/10.1080/08039488.2022.2067225>
18. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Алфимов П.В. Алгоритмы биологической терапии шизофрении // Современная терапия психических расстройств. – 2014. – № 1. – С. 27–36. – URL: https://psychiatr.ru/download/2042?view=1&name=stpr_2014-01+%281%29.pdf (дата обращения 12.01.2024).
19. Незнанов Н.Г., Васильева А.В., Салагай О.О. Роль психотерапии, как медицинской специальности, в общественном здоровье // Общественное здоровье. – 2022. – № 2 (2). – С. 40–57. – https://doi.org/10.21045/2782_1676_2022_2_2-40-57
1. Gurovich I.Ja., Shmukler A.B., Movina L.G., Dorodnova A.S. Kliniko-organizacionnaja model' okazaniya pomoshhi bol'nym s pervym psihoticheskim jepizodom, napravlenaja na preduprezhdenie neblagoprijatnyh ishodov zabolevanija. Pervyj psihoticheskij jepizod (problemy i psihiatricheskaja pomoshh') / pod red. I.Ja. Gurovicha, A.B. Shmuklera. – M.: ID Medpraktika-M; 2010. – S. 259–305.
2. Neznanov N.G., Shmukler A.B., Kostjuk G.P., Sofronov A.G. i dr. Pervyj psihoticheskij jepizod: jepidemiologicheskie aspekty organizacii pomoshhi // Social'naja i klinicheskaja psihiatrija. – 2018. – № 28 (3). – S. 5–11. – URL: <https://psychiatr.ru/magazine/scp/99/1375> (data obrashhenija 12.01.2024).
3. Pelizza L., Leuci E., Quattrone E., Azzali S., Paullillo G., Pupo S., Pellegrini P. Depressive features in individuals with first episode psychosis: Psychopathological and treatment considerations from a 2-year follow-up study // Quattrone Clin Neuropsychiatry. – 2023. – Vol. 20 (1). – Pp. 39–47. – <https://doi.org/10.36131/cnfiortieditore20230105>
4. Petrova N.N., Cyrenova K.A., Dorofejkova M.V. Depressija v strukture shizofrenii: kliniko-biohimicheskaja harakteristika // Zhurnal nevrologii i psihiatrii imeni S.S. Korsakova. – 2021. – № 121 (5–2). – S. 84–90. – <https://doi.org/10.17116/jnevro202112105284>
5. Guerrero-Jiménez M., Carrillo de Albornoz Calahorra C.M., Girela-Serrano B., Sánchez I.B., Gutiérrez-Rojas L. Post-Psychotic Depression: An Updated Review of the Term and Clinical Implications // Psychopathology. – 2022. – Vol. 55 (2). – Pp. 82–92. – <https://doi.org/10.1159/000520985>
6. Mosolov S. N., Yaltonskaja P. A. Razvitie koncepcii, klassifikacija i klinicheskaja differenciacija negativnyh simptomov pri shizofrenii // Sovremennaja terapija psihicheskikh rasstrojstv. – 2020. – № 1. – S. 2–14. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2020.15.30.001>
7. Estradé A., Onwumere J., Venables J., Gilardi L., Cabrera A., Rico J. et al. The lived experiences of family members and carers of people with psychosis: a bottom-up review co-written by experts by experience and academics // Psychopathology. – 2023. – Jan 23. – Pp. 1–12. – <https://doi.org/10.1159/000528513>
8. Mosolov S.N., Yaltonskaya P.A. Primary and Secondary Negative Symptoms in Schizophrenia // Front Psychiatry. – 2022. – Vol. 12. – Art. 766692. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.766692>
9. Krasnov V.N. Rasstrojstva affektivnogo spektra. – M.: Prakticheskaja medicina, 2011. – 431 s. – URL: <https://search.rsl.ru/record/O1004872504> (data obrashhenija 12.01.2024).
10. Lako I., Taxis K., Bruggeman R., Knegtering H., Burger H., Wiersma D., Slooff C.J. The course of depressive symptoms and prescribing patterns of antidepressants in schizophrenia in a one-year follow-up study // Eur Psychiatry. – 2012. – Vol. 27. – Pp. 240–244. – <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2010.10.007>
11. Mosolov S.N. Diagnosis and treatment of depression in patients with schizophrenia // Consortium Psychiatricum. – 2020. – Vol. 1 (2). – Pp. 29–42. – <https://doi.org/10.17650/2712-7672-2020-1-2-29-42>
12. Mezhdunarodnaja klassifikacija boleznej (10-j peresmotr). Klassifikacija psihicheskikh i povedencheskikh rasstrojstv: Klinicheskie opisanija i ukazanija po diagnostike. – Spb.: Overlajd, 1994. – 303 s. – URL: <https://search.rsl.ru/record/O1001710752> (data obrashhenija 10.01.2024).
13. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Fifth edition. DSM-5TM. American Psychiatric Association. – Washington, DC, 2013. – 992 p. – URL: <https://repository.poltekkes-kaltim.ac.id/657/1/Diagnostic%20and%20statistical%20manual%20of%20mental%20disorders%20-%20DSM-5%20%28%20PDFDrive.com%20%29.pdf> (data obrashhenija 10.01.2024).
14. МКБ-11. Glava 06. Psihicheskie i povedencheskie rasstrojstva i narushenija nejropsihicheskogo razvitija. Statisticheskaja klassifikacija. – M.: KDU, Universitetskaja kniga, 2021. – 432 s. – <https://doi.org/10.31453/kdu.ru.91304.0143>
15. Siris S.G. Depression in schizophrenia: perspective in the era of "Atypical" antipsychotic agents // Am J Psychiatry. – 2000. – Vol. 157. – Pp. 1379–1389. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.9.1379>
16. Poleckij V.M., Kolmogorova B.B., Kurkin S.D., Darovskih O.V., Kushakovskaja E.M., Belousova N.V. Val'doksan v terapii postshizofrenicheskikh depressij // Psihiatrija i psihofarmakoterapija. – 2013. – № 15 (2). – S. 16–22. – URL: https://con-med.ru/magazines/psikhiatriya_i_psihofarmakoterapiya_im_p_b_ganushkina/psikhiatriya_i_psihofarmakoterapiya_im_p_b_ganushkina-02-2013/valdoksan_v_terapii_postshizofrenicheskikh_depressiy/ (data obrashhenija 12.01.2024).
17. Sánchez I.B., Agudo A.M., Guerrero-Jimenez M., Serrano B.S., Gil P.A., de Albornoz Calahorra C.M.C., Gutiérrez-Rojas L. Treatment of post-psychotic depression in first-episode psychosis. A systematic review // Nordic Journal of Psychiatry. – 2023. – Vol. 77 (2). – Pp. 109–117. – <https://doi.org/10.1080/08039488.2022.2067225>
18. Mosolov S.N., Cukarzi Je.Je., Alfimov P.V. Algoritmy biologicheskoi terapii shizofrenii // Sovremennaja terapija psihicheskikh rasstrojstv. – 2014. – № 1. – S. 27–36. – URL: https://psychiatr.ru/download/2042?view=1&name=stpr_2014-01+%281%29.pdf (data obrashhenija 12.01.2024).
19. Neznanov N.G., Vasil'eva A.V., Salagaj O.O. Rol' psihoterapii, kak medicinskoj special'nosti, v obshhestvennom zdorov'e // Obshhestvennoe zdorov'e. – 2022. – № 2 (2). – S. 40–57. – https://doi.org/10.21045/2782_1676_2022_2_2-40-57

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

20. Бабин С.М., Васильева А.В., Шлафер А.М. Комплаенс-терапия (краткосрочная когнитивно-поведенческая методика) и соблюдение режима лечения у больных шизофренией // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2012. – № 14 (1). – С. 9–16. – URL: https://con-med.ru/magazines/psikhiatriya_i_psihofarmakoterapiya_im_p_b_ganushkina/psikhiatriya_i_psihofarmakoterapiya_im_p_b_ganushkina-01-2012/komplaens_terapiya_kratkosrochnaya_kognitivno_povedencheskaya_metodika_i_soblyudenie_rezhima_lecheni/ (дата обращения 12.01.2024).
21. Психотерапия / под ред. А.В. Васильевой, Т.А. Караваевой, Н.Г. Незнанова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 864 с. – <https://doi.org/10.33029/9704-6485-4-VKN-2022-1-864>
22. Чумаков Е.М. Современные немедикаментозные и медикаментозные стратегии лечения шизофрении, направленные на повышение приверженности к терапии // Современная терапия психических расстройств. – 2022. – № 3. – С. 58–66. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2022.97.90.007>
23. Антохин Е.Ю., Будза В.Г., Горбунова М.В., Крюкова Е.М. Сравнительный опыт использования атипичных антипсихотиков в клинике первого эпизода // Уральский медицинский журнал. – 2007. – № 4. – С. 97–101. – URL: http://elib.usma.ru/bitstream/usma/12289/1/UMJ_2007_4_024.pdf (дата обращения 12.01.2024).
24. Хубларова Л.А., Захаров Д.В., Михайлов В.А., Фурсова И.В. Динамика показателей качества жизни пациентов с поздними нейролептическими дискинезиями в процессе бутулинотерапии // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2016. – № 4. – С. 86–91. – URL: <https://www.bekhterevreview.com/jour/article/view/51/31> (дата обращения 12.01.2024).
25. Антохин Е.Ю., Будза В.Г., Крюкова Е.М., Палаева Р.И. Диссоциированная постприступная депрессия при первом эпизоде шизофрении: исследование самостигматизации // Социальная и клиническая психиатрия. – 2019. – № 29 (1). – С. 17–23. – URL: <https://psychiatr.ru/magazine/scp/104/1455> (дата обращения 12.01.2024).
26. Лутова Б.Н., Макаревич О.В., Новикова К.Е. Взаимосвязь психологических характеристик и самостигматизации больных с эндогенными психическими расстройствами (результаты оригинального исследования) // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2019. – № 2. – С. 46–54. – <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2019-2-46-54>
27. Шизофрения. Клинические рекомендации. Взрослые / Минздрав РФ. – М., 2021. – 134 с. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/451_2 (дата обращения 12.01.2024).
28. Reznik A.M., Syunyakov T.S., Akhmerova I.Yu., Butylin D.Yu., Vasilenko A.O., Gvozdetckii A.N. et al. Clinical effectiveness of lurasidone monotherapy in patients with acute episodes of schizophrenia and associated symptoms of depression // Consortium Psychiatricum. – 2022. – Vol. 3 (3). – Pp. 58–72. – <https://doi.org/10.17816/CP172>
29. Vidyasagar P., Kamble A., Khairkar P., Shrayva B., Sumera Y., Matety A.R. et al. Распространенность, предикторы и морфологические особенности черного акантоза у пациентов с ожирением, не страдающих диабетом и принимающих нейролептики второго поколения, по сравнению с пациентами с инсулинозависимым сахарным диабетом без ожирения: исследование «случай-контроль» // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2023. – Vol. 31 (1). – Pp. 59–68. – <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ95519>
30. Stahl S.M. Mechanism of action of cariprazine // CNS Spectr. – 2016. – Vol. 21 (2). – Pp. 123–127. – <https://doi.org/10.1017/S1092852916000043>
31. Citrome L. Cariprazine for the Treatment of Schizophrenia: A Review of this Dopamine D3-Preferring D3/D2 Receptor Partial Agonist // Clin Schizophr Relat Psychoses. – 2016. – Vol. 10 (2). – Pp. 109–119. – <https://doi.org/10.3371/1935-1232-10.2.109>
32. Edinoff A., Ruoff M.T., Ghaffar Y.T., Rezayev A., Jani D., Kaye A.M. et al. Cariprazine to treat schizophrenia and bipolar disorder in adults // Psychopharmacol Bull. – 2020. – Vol. 50 (4). – Pp. 83–117. – Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7511151/> (accessed May 5, 2023).
33. Медведев В.Э. Карипразин – современный препарат для лечения шизофрении и биполярного расстройства // Современная терапия психических расстройств. – 2022. – Vol. 3. – Pp. 51–57. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2022.46.63.006>
34. Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia // Schizophr Bull. – 1987. – Vol. 13. – Pp. 261–276. – <https://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261>
35. Addington D., Addington J., Schissel B. A depression rating scale for schizophrenics // Schizophr Res. – 1990. – Vol. 3 (4). – Pp. 247–251. – [https://doi.org/10.1016/0920-9964\(90\)90005-r](https://doi.org/10.1016/0920-9964(90)90005-r)
36. Mosolov S.N., Potapov A.V., Ushakov Yu.V., Shafarenko A.A., Kostyukova A.B. Design and validation of standardized clinical and functional remission criteria in schizophrenia // Neuropsychiatr Dis Treat. – 2014. – Vol. 10. – Pp. 167–181. – <https://doi.org/10.2147/NDT.S46799>
37. Петрова Н.Н., Вишневецкая О.А., Гвоздецкая А.Н. Прогностические факторы депрессии в ремиссии шизофрении // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2014. – № 16 (6). – С. 52–56. – URL: https://con-med.ru/magazines/psikhiatriya_i_psihofarmakoterapiya_im_p_b_ganushkina/psikhiatriya_i_psihofarmakoterapiya_im_p_b_ganushkina-06-2014/prognosticheskie_faktory_depressii_v_remissii_shizofrenii/ (дата обращения 12.01.2024).
38. Lingjaerde O., Ahlfors U.G., Bech P., Dencker S.J., Elgen K. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients // Acta Psychiatr Scand. – 1987. – Vol. 334. – Pp. 1–100. – <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1987.tb10566.x>
20. Babin S.M., Vasil'eva A.V., Shlafer A.M. Komplaens-terapija (kratkosrochnaja kognitivno-povedencheskaja metodika) i soblyudenie rezhima lechenija u bol'nyh shizofreniej // Psihiatrija i psihofarmakoterapija. – 2012. – № 14 (1). – S. 9–16. – URL: https://con-med.ru/magazines/psikhiatriya_i_psihofarmakoterapiya_im_p_b_ganushkina/psikhiatriya_i_psihofarmakoterapiya_im_p_b_ganushkina-01-2012/komplaens_terapiya_kratkosrochnaya_kognitivno_povedencheskaya_metodika_i_soblyudenie_rezhima_lecheni/ (data obrashhenija 12.01.2024).
21. Psihoterapija / pod red. A.V. Vasil'evoj, T.A. Karavaevoj, N.G. Neznanova. – M.: GjeOTAR-Media, 2022. – 864 s. – <https://doi.org/10.33029/9704-6485-4-VKN-2022-1-864>
22. Chumakov E.M. Sovremennye nemedikamentoznye i medikamentoznye strategii lechenija shizofrenii, napravlennye na povyshenie priverzhennosti k terapii // Sovremennaa terapija psihicheskikh rasstrojstv. – 2022. – № 3. – S. 58–66. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2022.97.90.007>
23. Antohin E.Ju., Budza V.G., Gorbunova M.V., Krjukova E.M. Cravnitel'nyj opyt ispol'zovanija atipichnyh antipsihotikov v klinike pervogo jepizoda // Ural'skij medicinskij zhurnal. – 2007. – № 4. – S. 97–101. – URL: http://elib.usma.ru/bitstream/usma/12289/1/UMJ_2007_4_024.pdf (data obrashhenija 12.01.2024).
24. Hublarova L.A., Zaharov D.V., Mihajlov V.A., Fursova I.V. Dinamika pokazatelej kachestva zhizni pacientov s pozdnimi nejrolepticheskimi diskinezijami v processe botulinoterapii // Obzrenie psihiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M. Behtereva. – 2016. – № 4. – S. 86–91. – URL: <https://www.bekhterevreview.com/jour/article/view/51/31> (data obrashhenija 12.01.2024).
25. Antohin E.Ju., Budza V.G., Krjukova E.M., Palaeva R.I. Dissociirovannaja postpristupnaja depressija pri pervom jepizode shizofrenii: issledovanie samostigmatizacii // Social'naja i klinicheskaja psihiatrija. – 2019. – № 29 (1). – S. 17–23. – URL: <https://psychiatr.ru/magazine/scp/104/1455> (data obrashhenija 12.01.2024).
26. Lutova B.N., Makarevich O.V., Novikova K.E. Vzaimosvjaz' psihologicheskikh harakteristik i samostigmatizacii bol'nyh s jendogennymi psihicheskimi rasstrojstvami (rezul'taty original'nogo issledovanija) // Obzrenie psihiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M. Behtereva. – 2019. – № 2. – S. 46–54. – <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2019-2-46-54>
27. Shizofrenija. Klinicheskie rekomendacii. Vzroslye / Minzdrav RF. – M., 2021. – 134 s. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/451_2 (data obrashhenija 12.01.2024).
28. Reznik A.M., Syunyakov T.S., Akhmerova I.Yu., Butylin D.Yu., Vasilenko A.O., Gvozdetckii A.N. et al. Clinical effectiveness of lurasidone monotherapy in patients with acute episodes of schizophrenia and associated symptoms of depression // Consortium Psychiatricum. – 2022. – Vol. 3 (3). – Pp. 58–72. – <https://doi.org/10.17816/CP172>
29. Vidyasagar P., Kamble A., Khairkar P., Shrayva B., Sumera Y., Matety A.R. et al. Rasprostranennost', prediktory i morfologicheskie osobennosti chernogo akantozu u pacientov s ozhireniem, ne stradajushhh diabetom i primimajushhh nejroleptiki vtorogo pokolenija, po sravneniju s pacientami s insulinozavisimym saharnym diabetom bez ozhirenija: issledovanie «sluchaj-kontrol'» // Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova. – 2023. – Vol. 31 (1). – Pp. 59–68. – <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ95519>
30. Stahl S.M. Mechanism of action of cariprazine // CNS Spectr. – 2016. – Vol. 21 (2). – Pp. 123–127. – <https://doi.org/10.1017/S1092852916000043>
31. Citrome L. Cariprazine for the Treatment of Schizophrenia: A Review of this Dopamine D3-Preferring D3/D2 Receptor Partial Agonist // Clin Schizophr Relat Psychoses. – 2016. – Vol. 10 (2). – Pp. 109–119. – <https://doi.org/10.3371/1935-1232-10.2.109>
32. Edinoff A., Ruoff M.T., Ghaffar Y.T., Rezayev A., Jani D., Kaye A.M. et al. Cariprazine to treat schizophrenia and bipolar disorder in adults // Psychopharmacol Bull. – 2020. – Vol. 50 (4). – Pp. 83–117. – Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7511151/> (accessed May 5, 2023).
33. Medvedev V.E. Kariprazin – sovremennyj preparat dlja lechenija shizofrenii i bipoljarnogo rasstrojstva // Sovremennaa terapija psihicheskikh rasstrojstv. – 2022. – Vol. 3. – Pp. 51–57. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2022.46.63.006>
34. Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia // Schizophr Bull. – 1987. – Vol. 13. – Pp. 261–276. – <https://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261>
35. Addington D., Addington J., Schissel B. A depression rating scale for schizophrenics // Schizophr Res. – 1990. – Vol. 3 (4). – Pp. 247–251. – [https://doi.org/10.1016/0920-9964\(90\)90005-r](https://doi.org/10.1016/0920-9964(90)90005-r)
36. Mosolov S.N., Potapov A.V., Ushakov Yu.V., Shafarenko A.A., Kostyukova A.B. Design and validation of standardized clinical and functional remission criteria in schizophrenia // Neuropsychiatr Dis Treat. – 2014. – Vol. 10. – Pp. 167–181. – <https://doi.org/10.2147/NDT.S46799>
37. Petrova N.N., Vishnevskaja O.A., Gvozdecckij A.N. Prognosticheskie faktory depressii v remissii shizofrenii // Psihiatrija i psihofarmakoterapija. – 2014. – № 16 (6). – S. 52–56. – URL: https://con-med.ru/magazines/psikhiatriya_i_psihofarmakoterapiya_im_p_b_ganushkina/psikhiatriya_i_psihofarmakoterapiya_im_p_b_ganushkina-06-2014/prognosticheskie_faktory_depressii_v_remissii_shizofrenii/ (data obrashhenija 12.01.2024).
38. Lingjaerde O., Ahlfors U.G., Bech P., Dencker S.J., Elgen K. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients // Acta Psychiatr Scand. – 1987. – Vol. 334. – Pp. 1–100. – <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1987.tb10566.x>

39. Patterson T.L., Goldman S., McKibbin C.L., Hughs T., Jeste D.V. UCSD Performance-Based Skills Assessment: Development of a New Measure of Everyday Functioning for Severely Mentally Ill Adults // *Schizophr Bull.* – 2001. – Vol. 27 (2). – Pp. 235–245. – <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a006870>
40. Vasiliu O. Third-generation antipsychotics in patients with schizophrenia and non-responsivity or intolerance to clozapine regimen: What is the evidence? // *Front Psychiatry.* – 2022. – Vol. 13. – Art. 1069432. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.1069432>
41. Мосолов С.Н., Малин Д.И., Рывкин П.В., Сычев Д.А. Лекарственные взаимодействия препаратов, применяемых в психиатрической практике // *Современная терапия психических расстройств.* – 2019. – № 1. – С. 2–35. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2019.50.40828>
42. Олейчик И.В., Баранов П.А., Шишковская Т.И. Применение атипичного антипсихотика третьего поколения арипипразола (Зилакса®) в лечении депрессивных состояний, развившихся в рамках шизофрении: исследование эффективности и безопасности // *Психиатрия.* – 2023. – № 21 (3). – С. 6–19. – <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-3-6-19>
43. Петрова Н.Н. Нейрокогнитивный профиль, негативные и аффективные симптомы при шизофрении: структура и взаимосвязи // *Психиатрия, психотерапия и клиническая психология.* – 2023. – № 14 (2). – С. 123–131. – <https://doi.org/10.34883/Pl.2023.14.2.008>
44. Резник А.М., Сюняков Т.С., Мудрак А.В., Захаров Н.Б., Попова Ж.Б., Хорошилова А.Н., Хурбатова И.Г., Сайфулина А.М., Елисеенко А.М., Матвиевская Т.К., Ханнанова А.Н. Комбинированное лечение депрессии вортиоксетином и антипсихотиками второго поколения в период формирования ремиссии при шизофрении (данные промежуточного анализа) // *Consortium Psychiatricum.* – 2023. – № 4 (1). – С. 18–36. – <https://doi.org/10.17816/CP3728>
45. Tarzian M., Ndrjo M., Kaja S., Beason E., Fakoya A.O. Cariprazine for treating schizophrenia, mania, bipolar depression, and unipolar depression: A review of its efficacy // *Cureus.* – 2023. – Vol. 15 (5). – e39309. – <https://doi.org/10.7759/cureus.39309>
46. Алфимов П.В., Рывкин П.В., Ладыженский М.Я., Мосолов С.Н. Метаболический синдром у больных шизофренией (обзор литературы) // *Современная терапия психических расстройств.* – 2014. – № 3. – С. 8–14. – URL: <http://mniip-repo.ru/uploads/1421326128.pdf> (дата обращения 12.01.2024).
47. Масленников Н.В., Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н. Алгоритм биологической терапии депрессии при шизофрении // *Современная терапия психических расстройств.* – 2019. – № 2. – С. 31–40. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2019.34.92.005>
48. Незнанов Н.Г., Мартынихин И.А., Мосолов С.Н. Диагностика шизофрении в России: результаты онлайн-опроса врачей-психиатров Ч. 1. Использование МКБ-10 // *Современная терапия психических расстройств.* – 2019. – № 1. – С. 2–13. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2019.24.24.001>
49. Мосолов С.Н., Рывкин П.В., Сердитов О.В., Ладыженский М.Я., Потопов А.В. Метаболические побочные эффекты современной антипсихотической фармакотерапии // *Социальная и клиническая психиатрия.* – 2008. – № 18 (3). – С. 75–90. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/metabolicheskie-pobochnye-effekty-sovremennoy-antipsihoticheskoy-farmakoterapii/viewer> (дата обращения 12.01.2024).
39. Patterson T.L., Goldman S., McKibbin C.L., Hughs T., Jeste D.V. UCSD Performance-Based Skills Assessment: Development of a New Measure of Everyday Functioning for Severely Mentally Ill Adults // *Schizophr Bull.* – 2001. – Vol. 27 (2). – Pp. 235–245. – <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a006870>
40. Vasiliu O. Third-generation antipsychotics in patients with schizophrenia and non-responsivity or intolerance to clozapine regimen: What is the evidence? // *Front Psychiatry.* – 2022. – Vol. 13. – Art. 1069432. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.1069432>
41. Mosolov S.N., Malin D.I., Ryvkin P.V., Sychev D.A. Lekarstvennyye vzaimodei stviya preparatov, primenjaemyh v psihiatricheskoy praktike // *Sovremennaa terapija psihicheskikh rasstrojstv.* – 2019. – № 1. – S. 2–35. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2019.50.40828>
42. Olejchik I.V., Baranov P.A., Shishkovskaja T.I. Primenenie atipichnogo antipsihotika tret'vego pokolenija aripiprazola (Zilaksena®) v lechenii depressivnyh sostojanij, razvivshijsja v ramkah shizofrenii: issledovanie jeffektivnosti i bezopasnosti // *Psihiatrija.* – 2023. – № 21 (3). – S. 6–19. – <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-3-6-19>
43. Petrova N.N. Nejrokognitivnyj profil, negativnye i affektivnye simptomy pri shizofrenii: struktura i vzaimosvjazi // *Psihiatrija, psihoterapija i klinicheskaja psihologija.* – 2023. – № 14 (2). – S. 123–131. – <https://doi.org/10.34883/Pl.2023.14.2.008>
44. Reznik A.M., Sjunjakov T.S., Mudrak A.V., Zaharov N.B., Popova Zh.B., Horoshilova A.N., Hurbatova I.G., Sajfulina A.M., Eliseenko A.M., Matvievskaja T.K., Hannanova A.N. Kombinirovannoe lechenie depressii vortiooksetinom i antipsihotikami vtorogo pokolenija v period formirovanija remissii pri shizofrenii (dannye promezhitocnogo analiza) // *Consortium Psychiatricum.* – 2023. – № 4 (1). – S. 18–36. – <https://doi.org/10.17816/CP3728>
45. Tarzian M., Ndrjo M., Kaja S., Beason E., Fakoya A.O. Cariprazine for treating schizophrenia, mania, bipolar depression, and unipolar depression: A review of its efficacy // *Cureus.* – 2023. – Vol. 15 (5). – e39309. – <https://doi.org/10.7759/cureus.39309>
46. Alfimov P.V., Ryvkin P.V., Ladyzhenskij M.Ja., Mosolov S.N. Metabolicheskij sindrom u bolnyh shizofreniej (obzor literatury) // *Sovremennaa terapija psihicheskikh rasstrojstv.* – 2014. – № 3. – S. 8–14. – URL: <http://mniip-repo.ru/uploads/1421326128.pdf> (data obrashhenija 12.01.2024).
47. Maslenikov N.V., Cukarzi Je.Je., Mosolov S.N. Algoritm biologicheskoy terapii depressii pri shizofrenii // *Sovremennaa terapija psihicheskikh rasstrojstv.* – 2019. – № 2. – S. 31–40. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2019.34.92.005>
48. Neznanov N.G., Martynihin I.A., Mosolov S.N. Diagnostika shizofrenii v Rossii: rezultaty onlain-oprosa vrachej-psihiatrov Ch. 1. Ispolizovanie MKB-10 // *Sovremennaa terapija psihicheskikh rasstrojstv.* – 2019. – № 1. – S. 2–13. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2019.24.24.001>
49. Mosolov S.N., Ryvkin P.V., Serditov O.V., Ladyzhenskij M.Ja., Potapov A.V. Metabolicheskie pobochnye jeffekty sovremennoj antipsihoticheskoy farmakoterapii // *Social'naja i klinicheskaja psihiatrija.* – 2008. – № 18 (3). – S. 75–90. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/metabolicheskie-pobochnye-effekty-sovremennoj-antipsihoticheskoy-farmakoterapii/viewer> (data obrashhenija 12.01.2024).

Персонализированная фармакотерапия галоперидолом пациентов с острыми алкогольными психозами на основе омиксных биомаркеров

В.Ю. Скрыбин¹, С.А. Поздняков², И.В. Шатохин², В.А. Иванченко², Д.А. Сычев²

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

² ГБУЗ «Московский научно-практический центр наркологии Департамента здравоохранения Москвы», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Современная фармакотерапия психотических расстройств стремится к персонализации лечения на основе генетических маркеров, влияющих на метаболизм препаратов.

Цель данного исследования — оценить влияние генетических полиморфизмов *CYP2D6*4* и *CYP2D6*3* на эффективность и безопасность применения галоперидола у пациентов с острыми алкогольными галлюцинозами.

Материал и методы. В исследование было включено 100 пациентов, проходивших лечение галоперидолом. Для оценки симптомов использовались шкала оценки позитивных и негативных синдромов (PANSS) и шкала Симпсона — Ангуса (SAS), а также измерения стационарной концентрации лекарства. Генотипирование и анализ микроРНК проводились для определения метаболических особенностей.

Результаты. Пациенты с генотипом *CYP2D6*4 GG* и *GA* показали статистически значимое улучшение по шкалам SAS и PANSS ($p < 0,0001$). Различия в стационарной концентрации галоперидола также были значимыми между этими генотипами ($p = 0,01$). Для *CYP2D6*3* такие различия не наблюдались.

Заключение. Генетические вариации *CYP2D6* могут значительно влиять на эффективность и безопасность галоперидола, что обуславливает необходимость фармакогенетического тестирования для оптимизации лечения психотических расстройств.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фармакогенетика, галоперидол, алкогольные галлюцинозы, *CYP2D6*4*, *CYP2D6*3*, метаболизм лекарств, персонализированная медицина, психотические расстройства, микроРНК, стационарная концентрация

КОНТАКТ:

Скрыбин Валентин Юрьевич, sardonios@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-4942-8556
Поздняков Сергей Александрович, S.Pozdniakov.mnpsn@rambler.ru, ORCID: 0000-0002-5198-6637
Шатохин Игорь Валерьевич, addiction.psychiatry@yahoo.com, ORCID: 0000-0003-2078-3842
Иванченко Валентина Александровна, V.Ivanchenko.mnpsn@rambler.ru, ORCID: 0009-0001-9866-1514
Сычев Дмитрий Алексеевич, d.a.sychev.rmapo@rambler.ru, ORCID: 000-0002-4496-3680

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Скрыбин В.Ю., Поздняков С.А., Шатохин И.В., Иванченко В.А., Сычев Д.А. Интегративный подход к персонализированной фармакотерапии галоперидолом через призму фармакогенетических, фармакометаболомных и фармакотранскриптомных маркеров в современной психиатрии // Современная терапия психических расстройств. — 2024. — No 1. — С. 24–30. — DOI: 10.21265/PSYPH.2024.90.37.003

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ФИНАНСИРОВАНИЕ: Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-15-00190, <https://rscf.ru/project/22-15-00190/>

Personalized Pharmacotherapy with Haloperidol for Patients with Acute Alcohol-Drinking Psychoses Based on Omics Biomarkers

V.Yu. Skryabin¹, S.A. Pozdnyakov², I.V. Shatokhin², V.A. Ivanchenko², D.A. Sychev²

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

² Moscow research and practical center on addictions, Moscow, Russia

SUMMARY

Modern pharmacotherapy for psychotic disorders aims to personalize treatment based on genetic markers that affect drug metabolism.

Objective. The study aimed — to assess the influence of CYP2D6*4 and CYP2D6*3 genetic polymorphisms on the efficacy and safety of haloperidol treatment in patients with acute alcoholic hallucinosis.

Material and methods. The study included 100 patients undergoing haloperidol treatment. Symptom assessment was performed with Simpson–Angus scale (SAS) and Positive and Negative Syndrome scale (PANSS), along with measurements of the drug's steady-state concentration. Genotyping and microRNA analysis were conducted to determine metabolic characteristics.

Results. Patients with the CYP2D6*4 GG and GA genotypes showed statistically significant improvements by SAS and PANSS scales ($p < 0.0001$). Differences in the steady-state concentration of haloperidol were also significant between these genotypes ($p = 0.01$). No such differences were observed for the CYP2D6*3 genotype.

Conclusion. CYP2D6 genetic variations can significantly affect the efficacy and safety of haloperidol, highlighting the need for pharmacogenetic testing to optimize the treatment of psychotic disorders.

KEYWORDS: pharmacogenetics, haloperidol, alcoholic hallucinosis, CYP2D6*4, CYP2D6*3, drug metabolism, personalized medicine, psychotic disorders, microRNA, steady-state concentration

CONTACT: Skryabin Valentin Yurievich, sardonios@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-4942-8556
Pozdnyakov Sergei Alexandrovich, S.Pozdnyakov.mnpcn@rambler.ru, ORCID: 0000-0002-5198-6637
Shatokhin Igor Valerievich, addiction.psychiatry@yahoo.com, ORCID: 0000-0003-2078-3842
Ivanchenko Valentina Alexandrovna, V.Ivanchenko.mnpcn@rambler.ru, ORCID: 0009-0001-9866-1514
Sychev Dmitry Alexeevich, d.a.sychev.rmapo@rambler.ru, ORCID: 000-0002-4496-3680

CITATION: Skryabin V.Yu., Pozdnyakov S.A., Shatokhin I.V., Ivanchenko V.A., Sychev D.A. Personalized Pharmacotherapy with haloperidol for Patients with Acute Alcohol-Drinking Psychoses Based on Omics Biomarkers // Sovovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. — 2024. — No. 1. — Pp. 24–30. — DOI: 10.21265/PSYPH.2024.90.37.003 [in Russian]

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

FUNDING: the study was supported by the Russian Science Foundation grant No. 22-15-00190, <https://rscf.ru/project/22-15-00190/>

Введение

В последние годы значительно возрос интерес к персонализированной медицине, особенно в контексте психиатрии и лечения психотических расстройств. Персонализированный подход к лечению предполагает выбор медикаментозной терапии и дозировки на основе индивидуальных особенностей пациента, включая генетический профиль, метаболические характеристики и транскриптомные маркеры. Это направление исследований открывает новые возможности для повышения эффективности лечения и снижения риска побочных эффектов.

Острые алкогольные галлюцинозы представляют собой одно из серьезных проявлений алкогольной зависимости, требующее немедленного и эффективного лечения. Галоперидол, антипсихотический препарат, часто используется для лечения данного состояния благодаря его высокой эффективности. Однако индивидуальная вариабельность в ответе на галоперидол и риск развития серьезных побочных эффектов делают актуальным исследование подходов к персонализации терапии.

Фармакогенетические исследования последних лет указывают на значительное влияние генетических полиморфизмов на фармакокинетику и фармакодинамику галоперидола [1, 2]. В частности, полиморфизмы в генах цитохрома P450, таких как CYP2D6 и CYP3A4, могут существенно изменять метаболизм галоперидола, что требует коррекции дозировки

для оптимизации лечебного ответа и минимизации риска побочных эффектов.

Фармакометаболические подходы, включая анализ метаболических отношений, таких как 6-бета-гидроксикортизол/кортизол и 6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидро-бета-карболин/пинолин, предоставляют дополнительные инструменты для оценки активности CYP2D6 и CYP3A4 и персонализации терапии [3]. Фармакотранскриптомика, изучающая влияние микроРНК, таких как *hsa-miR-370-3p* и *miR-27b*, на экспрессию генов и активность ферментов, открывает новые перспективы для понимания механизмов регуляции метаболизма галоперидола и оптимизации лечения [4].

Цель проводимого нами исследования — разработка персонализированного подхода к назначению галоперидола у пациентов с острыми алкогольными галлюцинозами на основе комплексного анализа фармакогеномных, фармакометаболических и фармакотранскриптомных данных. Особенно важной становится интеграция этих подходов для точной настройки лечения, учитывая значительное влияние метаболических и генетических факторов на эффективность и безопасность применения галоперидола. В этом контексте актуальность разработки персонализированных стратегий лечения, основанных на предварительной оценке генетического профиля пациента, активности метаболизирующих ферментов и экспрессии специфических микроРНК, не подлежит сомнению.

Исследования в области фармакогенетики продемонстрировали, что генетические вариации могут

предсказать реакцию пациента на лечение галоперидолом и риск развития побочных эффектов. Например, анализы генотипирования *CYP2D6* и *CYP3A4* позволяют идентифицировать пациентов с метаболическими особенностями, из-за наличия которых может потребоваться адаптация дозы препарата [5].

Фармакометаболические исследования предоставляют ценные сведения о метаболическом статусе пациента, что способствует более точному прогнозированию эффективности терапии и минимизации рисков [6]. Эти подходы, включая анализ метаболитов в биологических жидкостях, открывают новые перспективы для персонализированного лечения психических расстройств. Кроме того, фармакотранскриптомные исследования, основанные на анализе микроРНК, предоставляют важную информацию о регуляторных механизмах, влияющих на метаболизм и действие препаратов. Изучение микроРНК, таких как *hsa-miR-370-3p* и *miR-27b*, позволяет выявлять новые биомаркеры, ассоциированные с ответом на лечение и риском возникновения нежелательных эффектов [7].

Важность интеграции данных из различных источников для создания персонализированных лечебных стратегий подчеркивается во многих исследованиях. Такой подход позволяет не только улучшить исходы лечения, но и значительно сократить экономические затраты на здравоохранение в результате снижения частоты и тяжести побочных эффектов, а также повышения общей эффективности терапевтических вмешательств [8].

Таким образом, осуществляемое нами исследование направлено на объединение данных фармакогенетики, фармакометабономики и фармакотранскриптомики для разработки персонализированного подхода к лечению острых алкогольных галлюцинозов с применением галоперидола. Это позволит не только повысить безопасность и эффективность терапии, но и способствовать развитию новых методик в области персонализированной медицины.

Материалы и методы

В рамках проведенного клинического исследования в условиях наркологического стационара были изучены 100 пациентов с диагнозом «психотическое расстройство, вызванное употреблением алкоголя, преимущественно галлюцинаторное» (F10.52). Все пациенты были госпитализированы и включены в исследование в первые 24 часа после их поступления в стационар.

Ключевые характеристики включенных в исследование пациентов следующие:

- наличие диагноза «психотическое расстройство, вызванное употреблением алкоголя, преимущественно галлюцинаторное» (F10.52);
- отсутствие противопоказаний для приема галоперидола, препарата выбора для лечения данных состояний;
- отрицательный результат экспресс-теста на наркотики, что позволяло исключить смешанное употребление веществ и сфокусироваться на алкогольном психозе;

- добровольное согласие пациентов на участие в исследовании после информирования о его целях и потенциальных рисках.

Из исследования были исключены пациенты, которые не соответствовали критериям включения или имели хронические соматические заболевания в стадии декомпенсации. Также исключение из исследования происходило при выявлении непереносимости галоперидола или при отказе пациента продолжать участие в исследовании.

У каждого пациента был собран анамнез заболевания, проведена оценка паттерна злоупотребления алкоголем и динамики алкогольной зависимости. Лечение каждого пациента проводили в соответствии с последними клиническими рекомендациями, опубликованными национальными профессиональными медицинскими обществами. Режим дозирования галоперидола подбирал врач индивидуально для каждого пациента в соответствии с тяжестью клинического течения заболевания и клинико-анамнестическими показателями. Доза находилась в интервале 5...10 мг/сут в форме раствора для внутримышечных инъекций. Для оценки эффективности лечения и побочных эффектов использовали следующие психометрические шкалы: шкалу оценки позитивных и негативных синдромов (PANSS) [9, 10], шкалу общего клинического впечатления о тяжести состояния (CGI-S), шкалу общего клинического впечатления (CGI-I) [11], шкалу оценки побочного действия UKU (UKU Side-Effect Rating Scale) [12] и шкалу Симпсона — Ангуса (SAS) [13].

Были также проведены исследования, включающие в себя взятие образцов венозной крови и утренней мочи для генотипирования и фенотипирования метаболической активности изоферментов цитохрома P450. Полученные образцы ДНК замораживали для дальнейшего генотипирования.

Фенотипирование *CYP2D6*. Определение концентрации 6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидро-бета-карболина и пинолина в моче у обследованных больных. Пинолин является специфическим субстратом *CYP2D6*, что позволяет посредством расчета метаболического отношения концентраций его и его метаболита (С6-НО-ТНВС/СР) оценить активность *CYP2D6*: высокие значения показателя отношения означают высокую активность изофермента, низкие — низкую активность. Активность *CYP2D6* оценивали по отношению концентрации 6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидро-бета-карболина (6-НО-ТНВС) к концентрации пинолина в моче пациентов.

Хроматографическое исследование проб. Определение концентрации кортизола и 6-В-НС проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией на приборе Agilent 1200 LC/MS. В состав подвижной фазы входили: 55 % — вода, подкисленная муравьиной кислотой (в соотношении 1 л воды на 1 мл HCOOH); 45 % — ацетонитрил. Аликвоту вводили в хроматограф в объеме 10 мкл со скоростью потока подвижной фазы 0,5 мл/мин. Температура обращенно-фазовой колонки Waters 5 мкм (4,6×150 мм) составляла 35 °С. Длина волны ультрафиолетового детектора 246 нм. Режим работы масс-детектора — сканирование в позитивной полярности.

Определение уровня микроРНК. Выделение тотальной РНК из плазмы крови. Кровь для исследования отбирали в стерильные пробирки, содержащие этилендиаминтетрауксунную кислоту (ЭДТА). Закрытую пробирку с кровью несколько раз перемешивали для перемешивания с антикоагулянтом. Для получения плазмы пробирку центрифугировали в течение 10 минут при ускорении 2000g, после чего супернатант переносили в стерильные пробирки объемом 2 или 1,5 мл и хранили до использования при температуре -80°C . Выделение суммарной РНК, включая микроРНК, проводили с помощью реагента Trizol (LifeTechnologies, Карлсбад, США) и набора miRNeasyMiniKit (Qiagen, Хильден, Германия) в соответствии с протоколом производителей с небольшими модификациями. Реагент Trizol добавляли к 500 мкл плазмы в объемном соотношении 2 : 1. После внесения в пробирку хлороформа и последующего центрифугирования для разделения фаз водную фазу переносили в новую пробирку и добавляли к ней 1,5 объема 100%-ного этанола. Раствор, содержащий РНК, загружали в колонку miRNeasy и подвергали дальнейшей отмывке в соответствии с инструкциями производителя. Окончательный объем элюции составлял 15 мкл. Концентрацию и чистоту полученной РНК оценивали на спектрофотометре для микрообъемов NanoDrop 2000 (ThermoFisherScientific, Нью-Йорк, США). Процесс выделения повторяли для каждого образца до получения достаточного количества РНК для следующих этапов.

Количественная оценка уровня экспрессии микроРНК методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени. Обратную транскрипцию проводили с использованием набора miScript II RT Kit (Qiagen) в соответствии с рекомендованным протоколом. Для получения кДНК использовали 300 несуммарной РНК, выделенной из каждого образца, которую вносили в реакционную смесь (4 мкл 5x miScriptHiFlexBuffer, 2 мкл 10x miScriptNucleicMix, 1 мкл miScriptReverseTranscriptaseMix и свободная от РНК вода до 20 мкл) и инкубировали 60 мин при температуре 37°C с последующим увеличением температуры до 95°C на 5 мин для инактивации транскриптазы. Исследование методом ПЦР в реальном времени выполняли трижды для каждой анализируемой микроРНК, а также эндогенного контроля RNU6B, с использованием набора MiScriptSYBRGreenPCRKit (Qiagen) и пресинтезированных праймеров miScriptPrimerAssay (Qiagen) в объеме реакционной смеси 12 мкл (2 мкл полученной кДНК, 5 мкл 2x QuantiTectSYBRGreenPCRMasterMix, 1 мкл 10xmiScriptUniversalPrimer, 1 мкл 10xmiScriptPrimerAssay к исследуемым микроРНК и свободная от РНК вода до 12 мкл). Исследование методом ПЦР в реальном времени осуществляли с помощью прибора CFX96 Real-TimePCRDetectionSystem (Bio-Rad, Геркулес, США) по рекомендованной производителем программе (15 мин при 95°C для активации HotStarTaqDNAPolymerase и 40 трехступенчатых циклов (94°C — 15 с, 55°C — 30 с, 70°C — 30 с)).

Терапевтический лекарственный мониторинг. Для калибровки использовали образцы с кон-

центрацией галоперидола 5, 10, 20, 50, 100, 200, 500, 1000, 2000 нг/мл, контрольные образцы содержали галоперидол 5 нг/мл (НПКО, LLOQ), 15 нг/мл (низкий QC), 1000 нг/мл (средний QC), 1500 нг/мл (высокий QC). В качестве внутреннего стандарта (ВС) использовали диазепам с концентрацией 250 нг/мл в ацетонитриле.

Пробоподготовка. Для осаждения белков добавляли 200 мкл плазмы и 600 мкл ацетонитрила с ВС в пробирку объемом 1,5 мл. Смесь вортиксировали 10 мин и центрифугировали при 14500 об/мин и 4°C в течение 10 мин. Супернатант переносили в хроматографическую виалу.

Хроматографический анализ. Использовали жидкостный хроматограф Agilent 1260 и масс-спектрометр Agilent 6460 с электроспрейной ионизацией. Была также применена колонка AgilentPoroshell 120 EC-C18 с подвижной фазой из водного раствора формиата аммония и метанола с муравьиной кислотой. Градиентное элюирование при скорости 0,4 мл/мин и температуре 50°C . Время анализа 9 мин, объем введения образца — 2 мкл.

Масс-селективное определение. Детектирование в режиме положительной электроспрейной ионизации. Для галоперидола и диазепама мониторили переходы с m/z 349.0 на 206.1 и с m/z 285.1 на 193.1 соответственно, с определенными энергиями столкновения. Напряжение на капилляре составляло 3.5 кВ, температура десольватации 350°C , поток азота 6 л/мин.

Для статистического анализа использовали программный продукт R (Microsoft R® версии 3.3.2). Количественные данные описывали через медиану и интерквартильный размах (ИКР), категориальные — через частоты. Для оценки достоверности различий применяли критерии Фишера, χ^2 , t -критерий Стьюдента или Манна — Уитни, W -тест Шапиро — Уилка, тест Левена, поправки Уэлча и Бенджамина — Хохберга/Иекутели. Корреляции оценивали через коэффициенты Пирсона или Спирмена. Уровень значимости $p = 0,05$, статистическая мощность превышала 80 %.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России (протокол № 14 от 27.10.2020).

Результаты

По результатам генотипирования *CYP2D6**4 было получено следующее распределение генотипов: пациентов с генотипом GG (гомозиготных носителей дикого аллеля) было 70 (70 %), гетерозиготных носителей GA — 30 (30 %), гомозиготные носители минорного аллеля обнаружены не были ($\chi^2 = 3,11$, $p = 0,08$, что соответствовало распределению Харди — Вайнберга). *CYP2D6**3: пациентов с генотипом AA (гомозиготных носителей дикого аллеля) было 97 (97 %), гетерозиготных носителей A/del — 3 (3 %), гомозиготные носители минорного аллеля обнаружены не были ($\chi^2 = 0,023$, $p = 0,88$, что также соответствовало распределению Харди — Вайнберга)

Таблица 1. Разница в эффективности и безопасности терапии у пациентов с различными генотипами *CYP2D6*4***Table 1.** Difference in therapy efficacy and safety among patients with various *CYP2D6*4* genotypes

Показатель	Генотип	Me [Q ₁ ; Q ₃]	p
SAS (динамика), баллы	GG	20 [15; 25]	Менее 0,0001
	GA	21 [16; 27]	
UKU (динамика), баллы	GG	15 [10; 20]	Менее 0,0001
	GA	16 [11; 22]	
PANSS (динамика), баллы	GG	-12 [-15; -10]	0,0004
	GA	-14 [-17; -11]	
Равновесная концентрация галоперидола, нг/мл	GG	3,4 [2,1; 4,9]	0,01
	GA	4,2 [3,1; 5,5]	

В исследовании были изучены различия в эффективности и безопасности терапии галоперидолом у пациентов с разными генотипами *CYP2D6*. Анализ показал, что пациенты с генотипом *CYP2D6*4* GG и GA имели сопоставимую динамику улучшения по шкалам SAS и PANSS с медианными изменениями от 20 до 21 баллов и от -12 до -14 баллов соответственно, указывающими на значительное улучшение симптоматики (табл. 1). Различия в концентрации галоперидола в стационарном состоянии также были выявлены между этими двумя генотипами, с медианой 3,4 нг/мл для GG против 4,2 нг/мл для GA, что может указывать на разную метаболическую скорость препарата (см. табл. 1).

Для генотипа *CYP2D6*3* было обнаружено, что медианные изменения по тем же шкалам были немного ниже, с медианой 18 баллов для AA и 19 баллов для A-, что также демонстрирует улучшение без значительных статистических различий (табл. 2). Это указывает на потенциальную связь полиморфизма с эффективностью терапии галоперидолом.

В табл. 3 представлены данные, показывающие динамику изменений уровней пинолина и метаболического отношения. Для генотипов *CYP2D6*4* GG и GA наблюдались изменения, которые не достигли статистической значимости, что может свидетельствовать об отсутствии влияния этих конкретных

Таблица 2. Разница в эффективности и безопасности терапии у пациентов с различными генотипами *CYP2D6*3***Table 2.** Difference in therapy efficacy and safety among patients with various *CYP2D6*3* genotypes

Показатель	Генотип	Me [Q ₁ ; Q ₃]	p
SAS (динамика), баллы	AA	18 [13; 23]	Менее 0,0001
	A-	19 [14; 24]	
UKU (динамика), баллы	AA	14 [9; 19]	Менее 0,0001
	A-	15 [10; 21]	
PANSS (динамика), баллы	AA	-11 [-14; -8]	0,0005
	A-	-13 [-16; -10]	
Равновесная концентрация галоперидола, нг/мл	AA	3,2 [2,0; 4,8]	0,02
	A-	4,0 [2,9; 5,1]	

Таблица 3. Разница в значениях показателей пинолина и метаболического отношения у пациентов с разными генотипами *CYP2D6*4***Table 3.** Differences in pinoline indicator values and metabolic ratio among patients with different *CYP2D6*4* genotypes

Показатель	Генотип	Me [Q ₁ ; Q ₃]	p
Пинолин (динамика), мкмоль	GG	1,442 [-43,052; 41,123]	0,42
	GA	13,012 [-26,012; 42,922]	
Метаболит (динамика), мкмоль	GG	-7,687 [-67,968; 37,462]	0,671
	GA	10,887 [-55,960; 36,499]	
МО (динамика), усл. ед.	GG	-0,007 [-0,039; 0,034]	0,479
	GA	-0,007 [-0,052; 0,032]	

Таблица 4. Разница в значениях показателя микроРНК у пациентов с разными генотипами по полиморфным маркерам *CYP2D6*3* и *CYP2D6*4***Table 4.** Difference in microRNA indicator values among patients with different genotypes for polymorphic markers *CYP2D6*3* and *CYP2D6*4*

Полиморфизм	Генотип	Me [Q ₁ ; Q ₃]	p
<i>CYP2D6*4</i>	GG	2046 [1327; 2555]	0,156
	GA	2265 [1560; 2708]	—
<i>CYP2D6*3</i>	AA	2090 [1387; 2611]	0,157
	A-	1477 [1238; 1803]	—

генотипов на метаболизм пинолина и его метаболитов. Для *CYP2D6*3* показатели, связанные с изменениями по шкалам PANSS, SAS, UKU и концентрациями галоперидола в плазме крови, были статистически незначимы.

Изменения в уровнях микроРНК *hsa-miR-370-3p* для генотипов *CYP2D6*4* и *CYP2D6*3* не показали статистически значимых различий, что может свидетельствовать о сложности взаимосвязи между микроРНК и фармакогенетическими маркерами (табл. 4).

Обсуждение

Полученные результаты исследования влияния генетических вариаций *CYP2D6*4* и *CYP2D6*3* на эффективность и безопасность терапии галоперидолом у пациентов с алкогольно-индуцированными психическими расстройствами позволяют сделать несколько важных выводов.

Среди пациентов с генотипом *CYP2D6*4* изменения по шкалам PANSS, SAS и UKU были статистически значимыми, что свидетельствует о более высокой эффективности терапии у таких пациентов, но в то же время с более высоким риском развития нежелательных лекарственных реакций. Однако для генотипа *CYP2D6*3* подобные вариации были менее выражены и не достигли статистической значимости, что может указывать на менее выраженное влияние полиморфизма на эффективность терапии, оцененную по PANSS, и безопасность, оцененную по шкалам UKU и SAS. Активность фермента *CYP2D6* может влиять на скорость метаболизма лекарственных препаратов, что отражается в изменяющихся концентрациях галоперидола у разных генотипов. Данные результаты совпадают с результатами ранее проведенных в этой области исследований [14–16].

Исследование динамики уровней пинолина и метаболического отношения, являющихся косвенными

мерами активности *CYP2D6*, не выявило статистически значимых результатов. Это говорит о том, что метаболизм галоперидола, судя по этим суррогатным маркерам, может быть не так сильно зависим от генотипических вариаций, как предполагалось. Возможно, это связано с многофакторной природой метаболизма лекарств, где сходятся множество ферментов и путей, потенциально снижая влияние одной генетической вариации.

Анализ уровней микроРНК, в частности *hsa-miR-370-3p*, также не показал значимой связи с генотипами *CYP2D6*. Учитывая текущее исследование, которое расширяет наше понимание, но еще не полностью раскрывает роль микроРНК в метаболизме лекарств и ответе на них, полученные нами результаты могут указывать на сложное взаимодействие, которое требует дальнейшего изучения. Отсутствие статистической значимости в различиях уровней микроРНК также может указывать на потенциальные ограничения микроРНК как биомаркеров в фармакогенетическом контексте лечения галоперидолом.

В работе присутствует ряд ограничений, связанных с устаревшей методикой генотипирования, по причине чего в работу включены только два полиморфизма *CYP2D6*. Кроме того, методика оценки равновесной концентрации не дает возможности получить полную картину изменения концентрации галоперидола в динамике, из-за чего невозможно оценить влияние изучаемых маркеров на фармакокинетику, что, в свою очередь, не позволяет провести полноценное фармако моделирование. В будущем мы надеемся получить новые данные и преодолеть данные ограничения.

Полученные нами результаты подчеркивают сложность взаимосвязей между генетическим профилем и реакцией на фармакотерапию, что подтверждает необходимость дальнейших исследований для углубленного понимания этих связей.

ЛИТЕРАТУРА

- Jones B.C., Tarasova O.A., Haas J.V. et al. Comprehensive review of polymorphism in cytochrome P450 enzymes and its clinical impact in drug metabolism // *Ann Pharmacother.* – 2021. – Vol. 55 (10). – Pp. 1109–1122. – <https://doi.org/10.1177/1060028020981782>
- Martinez C., Rietbrock S., Wise L. et al. Antipsychotic dosing for patients with polymorphic CYP2D6 and CYP2C19 genes: a systematic review on the role of pharmacogenetic tests // *J Psychiatr Res.* – 2021. – Vol. 132. – Pp. 16–29. – <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.09.028>
- Zhang A., Sun H., Wang P. et al. Recent and potential developments of biofluid analyses in metabolomics // *J Proteomics.* – 2021. – Vol. 224. – Art. 103822. – <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2020.103822>
- Wei Y., Zhang X., Zheng Z., Feng W. Role of microRNAs in drug metabolism and resistance in pediatric patients // *Pediatr Res.* – 2022. – Vol. 91(3). – Pp. 507–516. – <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01362-4>
- Li M., Zhou X., Shegog E.J., Pan Z. The role of genetic polymorphisms in antipsychotics response and treatment outcomes in schizophrenia // *Mol Psychiatry.* – 2021. – Vol. 26 (6). – Pp. 1730–1746. – <https://doi.org/10.1038/s41380-020-00930-w>
- Smith G., Van Hout M.C. A review of the current research on the role of metabolomics in the diagnosis of psychiatric disorders // *Psychiatry Res.* – 2021. – Vol. 300. – P. 113798. – <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2021.113798>
- Zhang Y., Li X., Ciric B. et al. MicroRNA expression profiling in multiple sclerosis: A genomics and bioinformatics approach // *Front Immunol.* – 2021. – Vol. 12. – Pp. 625–626. – <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.625626>
- Huang Z., Robinson S., Shaw D. et al. Integration of metabolomics and transcriptomics in nanotoxicology: a novel approach to understand the mechanism of nanomaterial toxicity // *Toxicol Lett.* – 2021. – Vol. 342. – Pp. 1–9. – <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2021.01.011>
- Opler L.A., Kay S.R., Lindenmayer J.P., Fiszbein A. Structured Clinical Interview Positive and Negative Syndrome Scale (SCI-PANSS). – Multi-Health Systems Inc., Toronto. – 1999. – No. 4. – Art. 15. – <https://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261>
- Мосолов С.Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств. – М.: Новый цвет, 2001. – 240 с.
- Guy W. Clinical Global Impressions (CGI) Scale, Modified // Rush J.A. (ed.). *Task Force for the Handbook of Psychiatric Measures. Handbook of Psychiatric Measures (1st ed.)*. – Washington, DC: American Psychiatric Association, 2008. – 864 p.
- Lingjærde O., Ahlfors U.G., Bech P. et al. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients // *Acta Psychiatr Scand.* – 1987. – Vol. 76. – Art. 334. – <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1987.tb10566.x>
- Simpson G.M., Angus J.W. A rating scale for extrapyramidal side effects // *Acta Psychiatr Scand Suppl.* – 1970. – Vol. 212. – Pp. 11–19. – <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1970.tb02066.x>
- Zastrozhin M.S., Skryabin V.Y., Smirnov V.V. et al. Effects of CYP2D6 activity on the efficacy and safety of mirtazapine in patients with depressive disorders and comorbid alcohol use disorder // *Can J Physiol Pharmacol.* – 2019. – Vol. 97 (8). – Pp. 781–785. – <https://doi.org/10.1139/cjpp-2019-0177>
- Sychev D.A., Zastrozhin M.S., Smirnov V.V. et al. The correlation between CYP2D6 isoenzyme activity and haloperidol efficacy and safety profile in patients with alcohol addiction during the exacerbation of the addiction // *Pharmgenomics Pers Med.* – 2016. – Vol. 9. – Pp. 89–95. – <https://doi.org/10.2147/PGPM.S110385>
- Skryabin V., Zastrozhin M., Parkhomenko A. et al. Genetic testing is superior over endogenous pharmacometabolic markers to predict safety of haloperidol in patients with alcohol-induced psychotic disorder // *Curr Drug Metab.* – 2022. – Vol. 23 (13). – Pp. 1067–1071. – <https://doi.org/10.2174/1389200224666221228112643>

REFERENCES

- Jones B.C., Tarasova O.A., Haas J.V. et al. Comprehensive review of polymorphism in cytochrome P450 enzymes and its clinical impact in drug metabolism // *Ann Pharmacother.* – 2021. – Vol. 55 (10). – Pp. 1109–1122. – <https://doi.org/10.1177/1060028020981782>
- Martinez C., Rietbrock S., Wise L. et al. Antipsychotic dosing for patients with polymorphic CYP2D6 and CYP2C19 genes: a systematic review on the role of pharmacogenetic tests // *J Psychiatr Res.* – 2021. – Vol. 132. – Pp. 16–29. – <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.09.028>
- Zhang A., Sun H., Wang P. et al. Recent and potential developments of biofluid analyses in metabolomics // *J Proteomics.* – 2021. – Vol. 224. – Art. 103822. – <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2020.103822>
- Wei Y., Zhang X., Zheng Z., Feng W. Role of microRNAs in drug metabolism and resistance in pediatric patients // *Pediatr Res.* – 2022. – Vol. 91(3). – Pp. 507–516. – <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01362-4>
- Li M., Zhou X., Shegog E.J., Pan Z. The role of genetic polymorphisms in antipsychotics response and treatment outcomes in schizophrenia // *Mol Psychiatry.* – 2021. – Vol. 26 (6). – Pp. 1730–1746. – <https://doi.org/10.1038/s41380-020-00930-w>
- Smith G., Van Hout M.C. A review of the current research on the role of metabolomics in the diagnosis of psychiatric disorders // *Psychiatry Res.* – 2021. – Vol. 300. – P. 113798. – <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2021.113798>
- Zhang Y., Li X., Ciric B. et al. MicroRNA expression profiling in multiple sclerosis: A genomics and bioinformatics approach // *Front Immunol.* – 2021. – Vol. 12. – Pp. 625–626. – <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.625626>
- Huang Z., Robinson S., Shaw D. et al. Integration of metabolomics and transcriptomics in nanotoxicology: a novel approach to understand the mechanism of nanomaterial toxicity // *Toxicol Lett.* – 2021. – Vol. 342. – Pp. 1–9. – <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2021.01.011>
- Opler L.A., Kay S.R., Lindenmayer J.P., Fiszbein A. Structured Clinical Interview Positive and Negative Syndrome Scale (SCI-PANSS). – Multi-Health Systems Inc., Toronto. – 1999. – No. 4. – Art. 15. – <https://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261>
- Mosolov S.N. Shkaly psihometricheskoy ocenki simptomatiki shizofrenii i koncepcija pozitivnyh i negativnyh rasstrojstv. – M.: Novyj cvet, 2001. – 240 s.
- Guy W. Clinical Global Impressions (CGI) Scale, Modified // Rush J.A. (ed.). *Task Force for the Handbook of Psychiatric Measures. Handbook of Psychiatric Measures (1st ed.)*. – Washington, DC: American Psychiatric Association, 2008. – 864 p.
- Lingjærde O., Ahlfors U.G., Bech P. et al. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients // *Acta Psychiatr Scand.* – 1987. – Vol. 76. – Art. 334. – <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1987.tb10566.x>
- Simpson G.M., Angus J.W. A rating scale for extrapyramidal side effects // *Acta Psychiatr Scand Suppl.* – 1970. – Vol. 212. – Pp. 11–19. – <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1970.tb02066.x>
- Zastrozhin M.S., Skryabin V.Y., Smirnov V.V. et al. Effects of CYP2D6 activity on the efficacy and safety of mirtazapine in patients with depressive disorders and comorbid alcohol use disorder // *Can J Physiol Pharmacol.* – 2019. – Vol. 97 (8). – Pp. 781–785. – <https://doi.org/10.1139/cjpp-2019-0177>
- Sychev D.A., Zastrozhin M.S., Smirnov V.V. et al. The correlation between CYP2D6 isoenzyme activity and haloperidol efficacy and safety profile in patients with alcohol addiction during the exacerbation of the addiction // *Pharmgenomics Pers Med.* – 2016. – Vol. 9. – Pp. 89–95. – <https://doi.org/10.2147/PGPM.S110385>
- Skryabin V., Zastrozhin M., Parkhomenko A. et al. Genetic testing is superior over endogenous pharmacometabolic markers to predict safety of haloperidol in patients with alcohol-induced psychotic disorder // *Curr Drug Metab.* – 2022. – Vol. 23 (13). – Pp. 1067–1071. – <https://doi.org/10.2174/1389200224666221228112643>

Виртуальная реальность для релаксации: типология и факторы эффективности

Т.А. Лепилкина¹, А.Г. Бениашвили¹, А.В. Стародубова², Р.А. Черемин³,
Н.Г. Малюкова³, Н.Н. Шапошникова², М.А. Богданов³, С.В. Родкина³

¹ ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

² ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», Москва, Россия

³ ГБУЗ «Центр патологии речи и нейрореабилитации ДЗМ», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Наряду со все более широким распространением инструментов виртуальной реальности (VR) для релаксации и увеличением числа исследований сохраняется дефицит методологических направляющих для разработки таких программ и теоретического обоснования механизмов их эффективности в целом.

Цели: (i) рассмотреть психологические механизмы VR-релаксации и описать характеристики виртуального пространства и сценария, способствующие терапевтическому расслаблению; (ii) изучить эффективность применения краткосрочного курса VR-релаксации, разработанного с учетом описанных принципов, в отношении симптомов тревоги, астении и других параметров оценки самочувствия у пациентов и здоровых испытуемых и в сопоставлении с данными контрольной группы.

Методы. (i) Описаны основной психологический механизм и факторы эффективности релаксационной VR. (ii) Курс из пяти ежедневных релаксационных сессий в VR проходили пациенты соматического стационара (группа 1), пациенты с диагнозом «ожирение» (2) и здоровые испытуемые (3) (всего 123 человека); в качестве группы контроля (4) выступали 20 пациентов соматического стационара. Состояние участников оценивали с помощью шкалы ситуативной тревожности Спилбергера, шкалы оценки симптома усталости, опросника «Самочувствие, активность, настроение», шкалы депрессии, тревоги и стресса. Данные обрабатывали статистически.

Результаты. Выделены основные типы релаксационных VR-приложений, описаны специфические характеристики среды (оболочки) и сценария VR, которые влияют на достижение пользователем расслабления. В эмпирической части исследования проанализированы данные 143 человек. Во всех экспериментальных группах по изученным показателям была отмечена статистически достоверная динамика как после одной сессии VR, так и в результате прохождения курса и через несколько дней после его завершения, тогда как в контрольной группе состояние пациентов на протяжении исследования не изменялось.

Заключение. Приложение для VR-релаксации, созданное на основе описанных факторов эффективности, является перспективным методом нелекарственной помощи пациентам соматического стационара с различными диагнозами и здоровым пользователям в отношении аффективных симптомов и признаков астении.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: методология виртуальной реальности, методы релаксации, коморбидные психические симптомы, нефармакологическая терапия

КОНТАКТ: Лепилкина Таисия Алексеевна, lepilkina@hotmail.com, ORCID: 0000-0002-2640-4658
Бениашвили Аллан Герович, beniashvilia@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-5149-3760
Стародубова Антонина Владимировна, avs.ion@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-9262-9233
Черемин Роман Авенирович, drcher@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-6018-6327
Малюкова Наталья Георгиевна, maliukova@rambler.ru, ORCID: 0000-0003-1142-0804
Шапошникова Наталья Николаевна, buchkova@mail.ru, ORCID: 0000-0003-4964-3800
Богданов Михаил Александрович, mbOgdanov@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-5033-7221
Родкина Светлана Владимировна, svetlana@mail.ru, ORCID: 0000-0002-0478-1380

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Лепилкина Т.А., Бениашвили А.Г., Стародубова А.В., Черемин Р.А., Малюкова Н.Г., Шапошникова Н.Н., Богданов М.А., Родкина С.В. Виртуальная реальность для релаксации: типология и факторы эффективности // Современная терапия психических расстройств. — 2024. — № 1. — С. 32–42. — DOI: 10.21265/PSYPH.2024.27.29.004

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Virtual Reality for Relaxation: Types and Factors of Efficiency

T. A. Lepilkina¹, A.G. Beniashvili¹, A.V. Starodubova², R.A. Cheremin³,
N.G. Malyukova³, N.N. Shaposhnikova², M.A. Bogdanov³, S.V. Rodkina³

¹ Mental Health Research Center, Moscow, Russia

² Federal research Centre of Nutrition and Biotechnology, Moscow, Russia

³ Speech Pathology and Neurorehabilitation Center, Moscow, Russia

SUMMARY

Background. Although there is an increasing number of studies exploring virtual reality (VR) tools for relaxation in practice, there is a shortage of methodological and theoretical guidelines for the development of such programs and a gap in understanding of the mechanisms of their effectiveness in general.

Aims: (i) to consider the psychological mechanisms of VR relaxation and describe factors of the virtual environment and scenario that contribute to its effectiveness, and (ii) to study the effectiveness of a short-term course of VR relaxation based on the indicated methodological premises concerning anxiety, asthenia and other parameters of well-being in three groups of patients and healthy participants as compared to the control group.

Methods. (i) The key psychological mechanism of therapeutic VR and subtypes of VR instruments based on it are identified. The factors of relaxation efficiency in VR that were implemented in developing the Flow application are analyzed and specified. (ii) The course of five daily relaxation sessions in VR was attended by patients of the somatic hospital (group 1), patients diagnosed with obesity (2) and healthy subjects (3) (123 people in total); 20 patients of the somatic hospital were included into the control group (4). State-Trait Anxiety Inventory; the Fatigue Symptom Rating Scale; the Well-being, Activity, Mood questionnaire; and the Depression Anxiety Stress Scale were used as the assessment scales. Statistical methods were used.

Results. The main types of VR applications for relaxation are described, as well as the factors of their effectiveness, such as specific characteristics of the VR environment and the scenario that promotes relaxation. In the empirical part of the study, the data of 143 participants were analyzed. Positive changes have been noted after the completion of the first VR session, the whole course of VR therapy and a few days after the course in all experimental groups, whereas the condition of patients did not change in the control group.

Conclusion. Described application for VR relaxation is a promising tool for somatic patients and healthy users, showing signs of anxiety and asthenia.

KEYWORDS: virtual reality methodology, inpatient treatment, obesity, comorbid mental symptoms, nonpharmacological therapy

CONTACT: Lepilkina Taissia Alekseevna, lepilkina@hotmail.com, ORCID: 0000-0002-2640-4658
Beniashvili Allan Gerovich, beniashvilia@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-5149-3760
Starodubova Antonina Vladimirovna, avs.ion@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-9262-9233
Cheremin Roman Avenirovich, drcher@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-6018-6327
Malyukova Natal'ja Georgievna, maliukova@rambler.ru, ORCID: 0000-0003-1142-0804
Shaposhnikova Natal'ja Nikolaevna, buchkova@mail.ru, ORCID: 0000-0003-4964-3800
Bogdanov Mihail Aleksandrovich, mbOgdanov@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-5033-7221
Rodkina Svetlana Vladimirovna, svetlana@mail.ru, ORCID: 0000-0002-0478-1380

CITATION: Lepilkina T.A., Beniashvili A.G., Starodubova A.V., Cheremin R.A., Malyukova N.G., Shaposhnikova N.N., Bogdanov M.A., Rodkina S.V. Virtual Reality for Relaxation: Types and Factors of Efficiency // *Sovrem. ter. psih. rasstrojstv* [Current Therapy of Mental Disorders]. — 2024. — No. 1. — Pp. 32–42. — DOI: 10.21265/PSYPH.2024.27.29.004 [in Russian]

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

Введение

За последние десятилетия было разработано, прошло апробацию в исследованиях и получило распространение множество программ релаксации на базе технологии виртуальной реальности (VR). Запрос на развитие таких инструментов исходит как от клинической практики, поскольку тревожные расстройства, напряжение и аффективные нарушения являются частыми сопутствующими симптомами при многих заболеваниях, так и со стороны общества в целом, где указанные проявления становятся закономерным продолжением стрессов повседневной жизни — сложных социальных, экономических, эпидемиологических процессов и ограничений, связанных с ними. Нелекарственные стратегии помощи при таких состояниях имеют ряд преимуществ, включая высвобождение ресурсов врачебного персонала, отсутствие периода подбора, титрации и ожидания эффектов фармакотерапии, необходимости учета лекарственного взаимодействия и возможных побочных эффектов, а также преодоление сопротивления психофармакологической помощи как таковой.

Виртуальная релаксация основана на потенциале конструирования в цифровой среде условий — окружения, обстоятельств, пользовательского опыта, —

которые будут способствовать достижению человеком, проходящим VR-сессию, качественно иного функционального состояния, нежели предшествующее: более комфортного, ресурсного и расслабленного с точки зрения субъективного переживания, более приближенного к нормативным показателям в отношении психофизиологических параметров. Результаты систематических обзоров свидетельствуют о положительных результатах применения методов VR-релаксации и в общей популяции [1], и у амбулаторных и стационарных пациентов, испытывающих тревогу или состояния, связанные со стрессом, а также с диагнозами расстройства пищевого поведения, депрессии, биполярного и психотического расстройства [2]. В указанные обзоры были отобраны исследования, в которых применялись виртуальные природные среды, такие как пляжи, леса, горы и т. п., и авторы делают заключение об эффективности VR-релаксации в краткосрочной перспективе для достижения расслабления и снижения стресса, хотя степень выраженности положительного эффекта могла отличаться.

На фоне все более широкого практического применения VR-инструментов и активного накопления эмпирических данных важными, но мало освещенными в литературе остаются вопросы теории и методологии VR. На основании нашего опыта участия

в разработке релаксационных сценариев Flow¹ мы предприняли попытку рассмотреть психологические механизмы и некоторые аспекты методологии терапевтической ВР, которые, с нашей точки зрения, оказывают существенное влияние на достижение пользователем расслабления.

Целями работы являлись: (i) обозначение психологического механизма релаксации в ВР и описание характеристик виртуального пространства и сценария, способствующих терапевтическому расслаблению, (ii) изучение эффективности краткосрочного курса ВР-релаксации приложения Flow, разработанного с учетом описанных принципов, в отношении симптомов тревоги, астении и других параметров оценки самочувствия в трех группах пациентов и здоровых испытуемых в сопоставлении с данными группы контроля.

Гипотеза исследования: прохождение курса сессий релаксационного ВР-сценария способствует улучшению функционального состояния пользователей и снижению показателей тревоги, астении и негативных аффективных проявлений.

Методы

(i) Для решения первой, теоретической, задачи статьи были проанализированы психологические процессы, происходящие с пользователем во время сессии в ВР, и обозначена психологическая категория, с помощью которой они могут быть описаны. На основе выделенного психологического механизма описаны подтипы терапевтических ВР-инструментов. Перечислены те характеристики виртуального пространства (среды) и составляющие сценария, которые были реализованы при разработке ВР-приложения Flow с целью повлиять на достижение пользователем расслабления, т. е. являющиеся факторами эффективности релаксационной ВР.

(ii) Для эмпирической части исследования были использованы данные двух проведенных ранее исследований; результаты одного из них (пилотного) были ранее опубликованы [3]. Исследования были проведены по схожим в отношении длительности курса ВР, графика обследований и значительной части инструментария протоколам.

Выборка

Набор участников в исследования проводился в марте — сентябре 2021 г. на клинических базах ГБУЗ «Центр патологии речи и нейрореабилитации ДЗМ» и ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии».

Основными *критериями включения* участников в оба исследования были: наличие жалоб на проявления тревоги, сниженного настроения, признаков астении у здоровых добровольцев или сопутствующих основному заболеванию (у пациентов); подписанное информированное согласие на участие в исследовании; понимание инструкций и процедур

¹ Istok-reatech [Internet]. Аппаратно-программный мультимедийный комплекс с использованием технологий виртуальной реальности «Флоу». Доступно по ссылке: <https://www.istok-reatech.ru/catalog/item/4549/>

исследования, готовность и способность проходить сессии в ВР, заполнять опросники и шкалы.

Критериями исключения были: выраженные когнитивные, моторные и/или речевые нарушения, препятствующие пониманию инструкции и прохождению процедур исследования; наличие установленного диагноза эпилепсии или история судорожных припадков в анамнезе; наличие установленного диагноза психического заболевания (шизофрении, шизоаффективного расстройства, биполярного расстройства, большого депрессивного эпизода и др.); тяжелые, декомпенсированные или нестабильные соматические состояния.

В исследовании оценивали данные участников четырех групп: (1) пациентов соматического стационара, (2) пациентов стационара с диагнозом «ожирение», (3) здоровых добровольцев (медработников) — с прохождением курса ВР-сессий; (4) контрольной группы пациентов соматического стационара без ВР.

Все пациенты медучреждений получали стандартную фармакотерапию в соответствии с установленным диагнозом и рутинной практикой учреждений, в которых они проходили лечение.

Включение в исследование

До начала исследования все участники ознакомились с информационным листком программы, получили необходимые разъяснения и подписали добровольное информированное согласие. Процедуру включения в исследование группы пациентов соматического стационара (1) и группы сравнения (4) проводили с помощью рандомизационной таблицы в рамках исследования [3]. Пациенту не было заранее известно, в экспериментальную или в контрольную группу он будет распределен. Для всех пациентов группы сравнения была предусмотрена возможность при желании пройти курс ВР после завершения программы. После включения каждого нового участника врач-исследователь определял для него код одной из двух групп согласно рандомизационной таблице. После получения кода группы для нового участника эта информация становилась для всех открытой. Включение пациентов в исследование продолжали до достижения равного соотношения пациентов мужского и женского пола в каждой из групп.

Участников групп (2) и (3) включали в исследование без дополнительных ограничений до окончания набора в клиническом центре.

При досрочном завершении участия в исследовании в анализе учитывали данные, собранные к моменту исключения. Наиболее частой причиной преждевременного выбывания из программы для пациентов было завершение госпитализации; для здоровых испытуемых такие случаи были редки и связаны в основном с личными обстоятельствами.

Инструменты

Для оценки динамики состояния участников в ходе исследования были использованы следующие методики: шкала ситуативной тревожности Спилбергера [4]; шкала оценки симптома усталости (Daily Fatigue Impact Scale — D-FIS) [5]; опросник

«Самочувствие, активность, настроение» (CAH) [6]; шкала депрессии, тревоги, стресса-21 (Depression, Anxiety and Stress Scale — DASS-21) [7].

Сценарий виртуальной реальности и порядок процедур

Все участники исследования получили предварительные разъяснения по поводу предстоящего курса в ВР и графика обследований. Каждая релаксационная сессия проходила в сопровождении администратора, который помогал участникам комфортно разместиться в кресле, надеть и снять оборудование, обеспечивал его гигиену, следил за корректной работой всех технических составляющих программы.

ВР-программа представляет собой практику направляемой (ведомой) релаксации, сочетающей методы телесной терапии, гипнотерапии, работы с негативными эмоциональными состояниями и образами. В рамках исследования были использованы две виртуальные локации — тропический пляж и горный пейзаж (см. рисунок), которые единообразно чередовались у всех участников исследования.

Прохождение сессии занимало у участников от 20 до 30 минут. ВР-сессии проводились ежедневно на протяжении пяти дней. Участники заполняли опросники до и после первой ВР-сессии, после пятой сессии через пять дней после окончания курса (за исключением группы (3) пациентов с диагнозом «ожирение»).

Пациенты контрольной группы (4) заполняли шкалы в те же временные точки, что и остальные участники. В первый день исследования между измерениями был предусмотрен не менее чем 6-часовой интервал спокойного бодрствования.

Описание и технические характеристики оборудования

В ходе исследования были использованы специально разработанное кресло-капсула; предназначенный для компьютера ВР-шлем Oculus Rift S со встроенной системой отслеживания; компьютер NZXT H1 650W с процессором Intel Core i5-10600kf; планшет Samsung Galaxy Tab A7 32GB LTE (SM-T505N); модем Huawei e3372.

Анализ

При описании результатов были использованы средние значения (M) и стандартные отклонения (SD). Первичные данные анализировали с помощью пакета статистических программ Statistica 6.0, версия для Windows (StatSoft Inc.).

Этика

Проведение исследований было одобрено этическими комитетами ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» и ГБУЗ «Центр патологии речи и нейрореабилитации ДЗМ». До начала исследования все участники ознакомились с информационным листком программы и подписали форму информированного согласия.

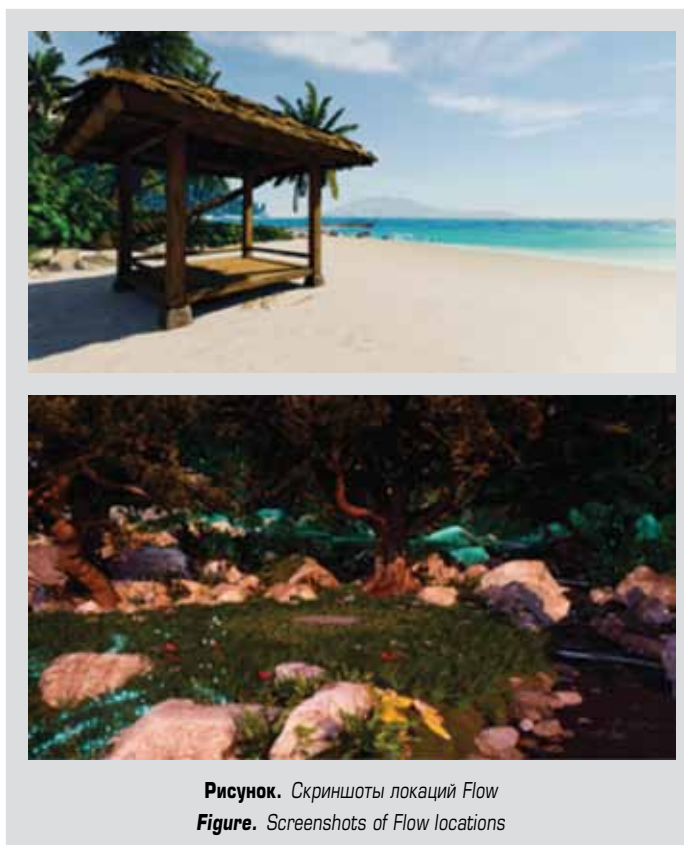


Рисунок. Скриншоты локаций Flow
Figure. Screenshots of Flow locations

Результаты

В соответствии с целями статьи, далее представлено описание некоторых аспектов методологии релаксационной ВР: обозначен ведущий психологический механизм, выделены подтипы терапевтической ВР на его основе, перечислены факторы эффективности, воплощенные в одном из программных продуктов; во второй части раздела представлены результаты исследования, призванные поддержать обоснованность реализованной методологии.

(i) Психологические изменения, происходящие внутри релаксационной ВР, можно рассматривать как процессы динамической адаптации к условиям и деятельности, смоделированной программой релаксации. Тогда составляющие виртуальных сред и элементы релаксационных программ следует оценивать в контексте их влияния на естественную адаптацию психофизиологических процессов для достижения расслабления.

Способность изменяться под влиянием внешних или внутренних обстоятельств является имманентно присущим свойством человеческой психики как сложно организованной динамической системы; это свойство в широком смысле описывает понятие саморегуляции — произвольного и непроизвольного психического и личностного механизма самоорганизации [8]. Саморегуляция рассматривается в качестве «системного процесса, обеспечивающего адекватную условиям изменчивость, пластичность жизнедеятельности субъекта на любом ее уровне» [9]. Процессы саморегуляции могут осуществляться на различных уровнях организации деятельности —

регуляции состояний и поддержания оптимальной психической активности, операционально-техническом, личностно-мотивационном [9, 10].

Типы релаксационных сценариев в ВР

В зависимости от того, являются ли процессы саморегуляции осознаваемыми, можно выделить уровни фоновой (неосознаваемой) и произвольной (осознаваемой) регуляции. Фоновая регуляция затрагивает процессы естественной психофизиологической адаптации, подстройки к окружающей среде и текущему виду активности — активация/торможение, изменения уровня бодрствования, артериального давления, частоты дыхания, мышечного тонуса и т. д. Произвольный уровень саморегуляции подразумевает осознаваемые и целенаправленные действия для изменения состояния в соответствии с текущими обстоятельствами и условиями деятельности в случае релаксационной практики направленные на достижение расслабления. На основании того, какой тип саморегуляции — фоновой или произвольной — играет ведущую роль / преимущественно задействован в процессах расслабления, все ВР-приложения для релаксации, с нашей точки зрения, могут быть разделены на две группы.

1. Средовые программы переносят пользователя в спокойное, умиротворяющее и, как правило, естественное (природное) окружение — лесные поляны, тропические побережья, предгорья, берега рек и озер, луга, коралловые рифы и т. п. Визуальный ряд чаще создается графически или с помощью специальных 3D-камер. Пользователь может осматривать пейзажи, иногда перемещаться на небольшие расстояния; в пространстве поля зрения возможно появление движущихся объектов — животных, рыб или птиц, кружащихся листьев, плывущих облаков. Визуальная составляющая может быть дополнена звуками природы или спокойной тихой музыкой. Основной задачей пользователя является созерцание и погружение в виртуальную среду, происходит естественная синхронизация психофизиологического состояния с окружающим пространством в результате процессов фоновой регуляции.

2. Сценарные программы предполагают прохождение определенной последовательности действий, заданной логикой той или иной релаксационной практики. Пользователь, направляемый визуальной или голосовой инструкцией, может выполнять дыхательные или физические упражнения, вступать во взаимодействие с элементами окружения, направлять и удерживать внимание на тех или иных внешних или внутренних процессах. В ВР, как правило, переносятся практики, которые хорошо зарекомендовали себя в качестве инструментов релаксации, такие как расслабляющее дыхание и упражнения из йоги, нейромышечная релаксация, варианты медитативных практик. Механизмы релаксации зависят от конкретного сценария; ведущая роль принадлежит процессам осознаваемой саморегуляции. Поскольку практика, как правило, «помещена» в определенную аккомпанирующую среду, могут быть задействованы регуляторные процессы на разных уровнях, и в этом случае можно предполагать более выраженные эффекты в достижении релаксации.

Факторы эффективности программ ВР-релаксации

При моделировании пользовательского опыта виртуальной практики все элементы окружающего пространства и сценария ВР-программы являются не случайным набором элементов, но должны быть подчинены задаче, которая заявлена в качестве цели, т. е. способствовать достижению расслабления. Перечислим ряд общих характеристик оболочки (среды) и сценария программ виртуальной релаксации, которые, с нашей точки зрения, оказывают существенное влияние на эффективность ВР-процедуры.

Среда

В отличие от игровых, развлекательных и обучающих ВР-продуктов, где виртуальное пространство имеет скорее декоративную, «обрамляющую» функцию, в терапевтической ВР окружение несет специфическую нагрузку и должно рассматриваться с точки зрения (совокупного со сценарием) воздействия, которое оно будет оказывать на пользователя. Качественно воссозданная ВР-среда способна создавать ощущение полного погружения, эффект присутствия «здесь и сейчас» в совершенно ином пространстве и, соответственно, «выключения» на время сессии из привычного окружения. В некоторых аспектах пространство ВР-практики может быть рассмотрено в качестве символической модели психического пространства.

К специфическим характеристикам виртуальной среды, которые способствуют достижению расслабления, можно отнести следующее.

1. *Безопасность.* Обеспечение чувства безопасности — одно из ключевых условий эффективности любого психотерапевтического процесса. Помимо базовых характеристик безопасности (устойчивая поверхность опоры, отсутствие потенциальных угроз, например, резко движущихся объектов, воспроизведение светлого времени суток и др.) существуют индивидуальные факторы, которые могут вызывать тревогу. Например, нахождение на большой высоте на незащищенном плато в горном пейзаже может активизировать страх высоты; интенсивные краски заката могут вызывать ассоциации с пожаром — подобных элементов следует, по возможности, избегать при моделировании пространства релаксационной практики.

2. *Комфорт.* Усредненные характеристики не вызывающего дискомфорт окружения включают сбалансированное освещение, ожидаемую на основании визуальной информации комфортную температуру, умеренную интенсивность звуковой и визуальной стимуляции, открытое и свободное, но не бесконечное пространство и т. д. Параметры комфорта могут быть индивидуальными, но при формировании оболочки для массовой практики важно воссоздать условия, подходящие для большинства людей. Сравните, например, нахождение на лесной поляне в теплое время года, с умеренным освещением и небольшим движением травы и листвы, создающими ощущение мягкой тени и приятного ветра, с зимними сумерками в горах или чрезмерно контрастный свет на тропическом пляже, которые

могут передавать впечатление неуютного холода или изнуряющей жары.

3. *Естественная природная среда.* Результаты исследований [11] свидетельствуют о том, что природные среды способствуют достижению расслабления (в противоположность урбанистическим или фантастическим пейзажам). Возможно наличие в поле зрения признаков деятельности человека, следов окультуривания пространства — беседки, скамейки, дорожки, подстриженные деревья и т. д. Смещение баланса в противоположную сторону — более дикой природы — нежелательно, поскольку это может создавать ощущение потенциальной угрозы (см. п. 1).

4. *Обеспечение погруженности.* Глубина погружения в виртуальную среду является в большей степени вопросом технического оснащения, качества реализации программного продукта и организации практики. В целом задействование как можно большего числа сенсорных систем с воссозданием реалистичного и синхронизированного сенсорного потока и внимание пользователя, которое может быть удержано на процессах смоделированной реальности, способствуют увеличению степени погруженности. С психологической точки зрения, наиболее актуальными здесь являются процессы фокусирования, направления и перенаправления, поддержания внимания пользователя, избегание его истощения. Элементы пространства в этом ключе могут быть рассмотрены как поддерживающие или рассеивающие внимание, пространство может быть перегружено стимуляцией или являться недостаточно наполненным для того, чтобы поддерживать его; динамика процессов в пространстве может быть избыточной и перестимулирующей или же недостаточной, любой объект может быть целевым или выступать как дистрактор — и т. д.

5. *Поддержание целостности.* Переживание целостности, в противоположность дезинтеграции, является составляющей базовой безопасности, но специфика опыта в VR позволяет выделить его в отдельный подпункт. Если не брать в расчет только разрабатываемые пока и еще не вошедшие в массовое использование технологии вроде искусственной кожи, восприятие собственного тела внутри VR-среды опирается только на проприоцептивные ощущения, визуальное подтверждение физического присутствия в пространстве отсутствует, хотя возможно наличие синхронизированных с движениями рук изображений кистей, которые направляются контроллерами (джойстиком) в руках пользователя. Это во многом создает ощущение растворения в виртуальном пространстве, слияния с ним, что само по себе способствует расслаблению. Но для ряда пользователей, а также некоторых групп пациентов (например, при диссоциативных, пограничных или психотических расстройствах) это может иметь противоположный эффект, усиливая тревогу и препятствуя достижению релаксации. Соблюдение баланса между превращением в «чистое восприятие» и сохранением ощущения себя целостным (за счет периодической активации проприоцепции, обратной связи от физического тела в том или ином виде) решает этот вопрос в большинстве случаев.

Сценарий

Сценарии релаксации, как было отмечено, чаще всего представляют собой адаптированные для VR практики для расслабления, уже имеющие распространение и зачастую подтвержденную эффективность. При всем разнообразии сценариев попытаемся обозначить некоторые существенные факторы, способствующие достижению целевого состояния — большего расслабления.

1. *Направленное внимание.* Перевод внимания пользователя на собственные внутренние процессы — телесные ощущения (чувство опоры, тепла, положение тела в пространстве), эмоциональные (наличие тех или иных эмоций, состояний), психофизиологические ритмы (дыхание, пульс), произвольные физические действия (сокращение и расслабление мышц) — и удержание на них способствует их осознанию и создает условия для целенаправленного изменения для достижения более комфортного состояния и расслабления. Происходит активизация процессов произвольной саморегуляции. Несмотря на все возможности визуализации, происходящее в ходе практики должно поддерживать внутренние процессы, создавая таким образом «расширенное внутреннее пространство». Единство визуального, проприоцептивного и слухового компонентов поддерживает одностороннее, сфокусированное внимание.

2. *Границы практики и элементы управления.* Наличие внутри VR-сессии информации о предстоящих этапах, их длительности, а также возможности управлять замедлением/ускорением ряда процессов, задержкой и переходом от одного этапа сессии к следующему позволяет пользователю в большей степени сосредоточить внимание на содержании самой практики и снизить ощущения возможного дискомфорта от непривычной активности, скомпенсировать внешнее управление процессами внимания сохранением достаточного уровня контроля и произвольности.

3. *Темпо-ритмические характеристики сценария.* Чередование эпизодов, их насыщенность, содержание, наличие активного/интерактивного действия и пассивного следования за процессом должны быть подчинены общей задаче достижения расслабления и более ресурсного состояния в итоге и способствовать удержанию активного внимания в ходе VR-сессии. Сценарий не должен быть слишком длинным, монотонным или перенасыщенным. Для достижения расслабления общий ритм практики должен снижаться по мере продвижения; метафорически можно сказать, что в результате практики пользователь должен перейти на другую «частоту» функционирования — с более ясным, медленным, стабильным, «укорененным» ритмом, с которым он сонастраивается в процессе практики.

4. *Обратная связь.* Полноценная биологическая обратная связь или ее элементы, а также информация об изменениях психофизиологических показателей (артериального давления, частоты пульса и дыхания, когнитивной нагрузки и т. п.), эмоционального состояния в ходе или по завершении практики являются дополнительными факторами, поддерживающими процессы саморегуляции, а также, при наличии положительной динамики, закрепляет эффект и приверженность пользователя практике.

5. *Элементы обучения.* Наличие ясных инструкций, помещение в фокус внимания и закрепление целевого состояния, повторение схожих действий в ходе одной ВР-сессии или курса из нескольких сессий пролонгируют эффект релаксационной ВР и создают возможность для переноса опыта из виртуальной среды в повседневную жизнь.

Представленный перечень факторов, оказывающих влияние на эффективность ВР-релаксации, не является исчерпывающим и нуждается в расширении и уточнении. Со своей стороны мы попытались учесть их при разработке программ ВР-платформы Flow, результаты исследований одного из сценариев которой приведены далее.

(ii) В ГБУЗ «Центр патологии речи и нейрореабилитации ДЗМ» в исследование были включены пациенты со следующими диагнозами (согласно МКБ-10): заикание (F98.5) — 23 человека (38,3 %); другие психические расстройства вследствие повреждения или дисфункции головного мозга либо вследствие физической болезни (F06.x) — 16 человек (26,7 %); личностные и поведенческие расстройства вследствие болезни, повреждения и дисфункции головного мозга (F07.x) — 15 человек (25 %); последствия коронавирусной инфекции COVID-19 (U07.1) и другой вирусной пневмонии (J12.8) — 3 человека (5 %); соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы органов дыхания (F45.38) — 2 человека (3,3 %); расстройство приспособительных реакций (F43.2) — 1 человек (1,7 %). В ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»

пациенты проходили курс стационарного лечения по поводу алиментарного ожирения (E66.x), а также была набрана группа здоровых испытуемых — врачей и среднего медицинского персонала учреждения, не обращавшихся за медицинской помощью по поводу жалоб на психическое состояние и не получавших клинически значимого лечения на момент исследования.

В полном объеме результаты исследования, проведенного в Центре патологии речи и нейрореабилитации, были представлены в пилотном исследовании [3]. Для целей настоящей статьи использованы опубликованные ранее значения возраста, показателей шкал и значимости различий в группах (1) и (4).

Количество участников, средний возраст и половой состав исследуемых групп приведены в табл. 1.

Далее представлены результаты участников исследуемых групп по всем изученным показателям: шкале Спилбергера (табл. 2), шкале депрессии, тревоги и стресса DASS 21 (табл. 3), шкале выраженности симптома усталости D-FIS (табл. 4) и подшкалам самочувствия, активности и настроения шкалы SAH (табл. 5–7). Приведены данные при первом обследовании (исходное состояние), в результате однократного прохождения ВР-сессии, после курса из пяти сессий и отсроченно (через пять дней после завершения курса), а также статистическая достоверность различий по отношению к данным исходного обследования. В контрольной группе (без курса ВР) пациенты заполняли опросники в те же временные точки.

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп

Table 1. Characteristics of the treatment groups

Параметр	Пациенты соматического стационара (1)	Пациенты стационара с диагнозом «ожирение» (2)	Здоровые испытуемые (3)	Пациенты соматического стационара без ВР (4)
Количество участников	40	62	21	20
Гендерный состав	50 % мужчин, 50 % женщин	17,7 % мужчин, 82,3 % женщин	19 % мужчин, 81 % женщин	50 % мужчин, 50 % женщин
Возраст, лет ($M \pm SD$)	44,8 ± 15,9	57,56 ± 12,24	36,9 ± 10,34	39,0 ± 14,7

Таблица 2. Результаты обследования пациентов различных групп по шкале Спилбергера в ходе исследования, $M \pm SD$

Table 2. Spielberger State Anxiety Inventory scores in different patient groups during the study, $M \pm SD$

Период исследования	Пациенты соматического стационара (1)	Пациенты стационара с диагнозом «ожирение» (2)	Здоровые испытуемые (3)	Пациенты соматического стационара без ВР (4)
Исходное состояние	42,93 ± 11,43	42,18 ± 11,83	40,67 ± 11,14	39,45 ± 9,87
После 1-й сессии / через минимум 6 ч для группы без ВР	40,83 ± 9,6	35,17 ± 9,78	32,86 ± 9,81	39,68 ± 10,07
Значимость изменений p	0,94	0,000 006*	0,000 26*	0,944
После курса из пяти сессий / через 5 дней для группы без ВР	39,05 ± 9,45	31,61 ± 7,91	33,81 ± 11,05	38,8 ± 8,76
Значимость изменений p	0,006*	0,000 000 026*	0,024*	0,679
Через 10 дней от исходного состояния	38,54 ± 8,99	Нет данных	34,67 ± 11,07	40,06 ± 10,55
Значимость изменений p	0,026*	Неприменимо	0,013*	0,753

Примечание. Здесь и далее звездочкой (*) отмечена статистическая достоверность различий при $p < 0,05$.

Таблица 3. Результаты обследования пациентов различных групп по шкале DASS-21 в ходе исследования, $M \pm SD$ **Table 3.** The results of the study of patients of different groups using the DASS-21 during the study, $M \pm SD$

Период исследования	Пациенты соматического стационара (1)	Пациенты стационара с диагнозом «ожирение» (2)	Здоровые испытуемые (3)	Пациенты соматического стационара без ВР (4)
Исходное состояние	22,05 ± 16,12	22,13 ± 12,4	16,43 ± 13,63	16,76 ± 11,91
После 1-й сессии / через минимум 6 ч для группы без ВР	19,46 ± 15,69	Нет данных	Нет данных	13,54 ± 8,67
Значимость изменений p	0,04*	Неприменимо	Неприменимо	0,657
После курса из пяти сессий / через 5 дней для группы без ВР	16,9 ± 11,9	16,6 ± 12,17	10,95 ± 10,13	13,85 ± 12,03
Значимость изменений p	0,01*	0,000 11*	0,71	0,011*
Через 10 дней от исходного состояния	14,18 ± 11,72	Нет данных	8,0 ± 9,0	12,88 ± 9,21
Значимость изменений p	0,009*	Неприменимо	0,003 8*	0,075

Таблица 4. Результаты обследования пациентов различных групп по шкале D-FIS в ходе исследования, $M \pm SD$ **Table 4.** The results of the study of patients from different groups using the D-FIS during the study, $M \pm SD$

Период исследования	Пациенты соматического стационара (1)	Пациенты стационара с диагнозом «ожирение» (2)	Здоровые испытуемые (3)	Пациенты соматического стационара без ВР (4)
Исходное состояние	12,05 ± 9,31	11,6 ± 6,64	6,62 ± 6,16	7,01 ± 4,29
После 1-й сессии / через минимум 6 ч для группы без ВР	10,65 ± 8,62	8,76 ± 6,01	3,62 ± 3,43	7,68 ± 4,53
Значимость изменений p	0,33	0,000 42*	0,011*	0,328
После курса из пяти сессий / через 5 дней для группы без ВР	8,0 ± 5,27	8,31 ± 6,74	4,14 ± 4,94	7,96 ± 5,2
Значимость изменений p	0,003*	0,000 03*	0,031*	0,57
Через 10 дней от исходного состояния	6,94 ± 4,76	Нет данных	3,5 ± 4,76	6,76 ± 5,03
Значимость изменений p	0,006*	Неприменимо	0,002 2*	0,563

Таблица 5. Результаты обследования пациентов различных групп по шкале «самочувствие» опросника «Самочувствие, активность, настроение» в ходе исследования, $M \pm SD$ **Table 5.** The results of the study of patients from different groups using the Well-being, Activity, Mood questionnaire, Well-being scale, during the study, $M \pm SD$

Период исследования	Пациенты соматического стационара (1)	Пациенты стационара с диагнозом «ожирение» (2)	Здоровые испытуемые (3)	Пациенты соматического стационара без ВР (4)
Исходное состояние	44,30 ± 14,54	44,86 ± 13,42	52,26 ± 14,16	53,7 ± 10,91
После 1-й сессии / через минимум 6 ч для группы без ВР	47,51 ± 14,37	51,45 ± 12,01	58,25 ± 10,39	55,56 ± 9,3
Значимость изменений p	0,01*	0,000 005*	0,039*	0,972
После курса из пяти сессий / через 5 дней для группы без ВР	50,53 ± 11,4	57,79 ± 10,5	56,95 ± 13,98	56,0 ± 9,88
Значимость изменений p	0,007*	0,000 000 006 4*	0,12	0,096
Через 10 дней от исходного состояния	51,67 ± 12,52	Нет данных	56,72 ± 13,37	53,69 ± 7,86
Значимость изменений p	0,003*	Неприменимо	0,053	0,221

Таблица 6. Результаты обследования пациентов различных групп по шкале «активность» опросника «Самочувствие, активность, настроение» в ходе исследования, $M \pm SD$ **Table 6.** The results of the study of patients from different groups using the Well-being, Activity, Mood questionnaire, Activity scale, during the study, $M \pm SD$

Период исследования	Пациенты соматического стационара (1)	Пациенты стационара с диагнозом «ожирение» (2)	Здоровые испытуемые (3)	Пациенты соматического стационара без ВР (4)
Исходное состояние	42,50 ± 11,89	38,84 ± 12,03	47,53 ± 10,07	47,9 ± 10,94
После 1-й сессии / через минимум 6 ч для группы без ВР	44,41 ± 12,87	44,02 ± 10,21	50,3 ± 9,54	49,83 ± 10,72
Значимость изменений p	0,89	0,000 028*	0,5	0,894
После курса из пяти сессий / через 5 дней для группы без ВР	47,05 ± 10,10	50,41 ± 10,45	48,9 ± 11,04	49,8 ± 11,05
Значимость изменений p	0,03*	0,000 000 015*	0,9	0,478
Через 10 дней от исходного состояния	49,67 ± 9,12	Нет данных	52,83 ± 10,16	48,56 ± 8,14
Значимость изменений p	0,000 8*	Неприменимо	0,083	1,0

Таблица 7. Результаты обследования пациентов различных групп по шкале «настроение» опросника «Самочувствие, активность, настроение» в ходе исследования, $M \pm SD$ **Table 7.** The results of the study of patients from different groups using the Well-being, Activity, Mood questionnaire, Mood scale, during the study, $M \pm SD$

Период исследования	Пациенты соматического стационара (1)	Пациенты стационара с диагнозом «ожирение» (2)	Здоровые испытуемые (3)	Пациенты соматического стационара без ВР (4)
Исходное состояние	48,28 ± 13,88	52,7 ± 11,82	55,32 ± 12,62	56,05 ± 11,07
После 1-й сессии / через минимум 6 ч для группы без ВР	50,33 ± 13,58	56,42 ± 9,92	58,4 ± 11,47	58,61 ± 9,02
Значимость изменений p	0,04*	0,022*	0,1	0,529
После курса из пяти сессий / через 5 дней для группы без ВР	53,03 ± 10,05	59,57 ± 9,39	57,95 ± 11,12	57,75 ± 9,08
Значимость изменений p	0,015*	0,000 089*	0,22	0,66
Через 10 дней от исходного состояния	54,09 ± 10,20	Нет данных	58,67 ± 11,47	57,93 ± 9,40
Значимость изменений p	0,023*	Неприменимо	0,031*	0,701

Результаты показывают, что по большинству оцениваемых показателей участники, получавшие ВР-релаксацию, вне зависимости от наличия диагноза или его типа деманотрировали положительную динамику уже в результате прохождения первой сессии. Значимые изменения по шкале ситуативной тревоги Спилбергера были отмечены в группе пациентов с диагнозом ожирение и группе здоровых испытуемых. Показатель выраженности депрессии, тревоги и стресса (шкала DASS-21) значительно изменился в группе пациентов соматического стационара (в группах пациентов с ожирением и здоровых испытуемых подобных исследований не проводили). Выраженность симптома усталости достоверно снизилась в группах пациентов с ожирением и здоровых испытуемых. Оценка по подшкале самочувствия шкалы САН улучшилась во всех экспериментальных группах; подшкале активности (САН) — у пациентов с ожирением, подшкале настроения (САН) — в груп-

пах пациентов соматического стационара и пациентов с диагнозом «ожирение».

В период после завершения пятидневного курса ВР положительная динамика была отмечена: по шкале ситуативной тревожности Спилбергера и шкале D-FIS — во всех экспериментальных группах; по шкале DASS-21 и показателям самочувствия, активности и настроения (САН) — в группах пациентов соматического стационара и больных ожирением.

Оценка динамики изменений спустя пять дней после завершения курса ВР-релаксации проводилась только в группах пациентов соматического стационара и у здоровых испытуемых. По показателям шкал Спилбергера, DASS-21, D-FIS и оценке настроения (САН) все участники, проходившие курс, сохраняли достоверно лучшие показатели по сравнению с исходной точкой. По показателям подшкал самочувствия и активности шкалы САН значимые положительные отличия были выявлены в группе пациентов соматического стационара.

В контрольной группе пациенты не обнаружили достоверной динамики ни по одному из исследуемых показателей при последующих измерениях по сравнению с исходным состоянием, за исключением значения по шкале DASS-21 на пятый день исследования.

Обсуждение результатов

Представленные результаты свидетельствуют о том, что ВР-релаксация, смоделированная на основе выделенных факторов, является эффективной: прохождение курса как пациентами различных нозологий, так и здоровыми пользователями имеет достоверный положительный эффект в отношении симптомов тревоги, проявлений сниженного настроения и астении, общих оценок самочувствия, активности, настроения. Даже однократное прохождение релаксационной сессии в ВР оказывало значимое влияние на положительные изменения в состоянии участников. После прохождения терапевтического курса количество параметров психологического состояния, которые претерпевают положительную динамику, увеличивалось. Эти изменения сохранялись даже через несколько дней после завершения курса, что свидетельствует об устойчивости достигнутого положительного эффекта.

Полученные данные подтверждают результаты других исследований, посвященных изучению эффективности применения ВР-программ для различных групп пациентов и здоровых пользователей [1, 2]. В условиях стационара были получены положительные результаты использования ВР для снижения болевых ощущений [12–14], в рамках терапии расстройств пищевого поведения, когнитивной и моторной нейро-реабилитации [13], для снижения тревожности [14], в рамках паллиативной помощи [15]. При нарушениях пищевого поведения, избыточном весе, ожирении успешно применяются ВР-приложения для работы с образом тела в рамках экспозиционной терапии на основе когнитивно-поведенческого подхода [16, 17], помогающие соблюдению диеты и выполнению физических упражнений [17]. Эффективность ВР-программ также была показана для здоровых испытуемых, находящихся в стрессовых условиях, в частности, медицинских работников, в отношении снижения показателей негативных эмоций, напряжения и усталости [18].

Таким образом, приложения на основе технологии ВР помогают в улучшении состояния пользователей при широком круге неблагоприятных состояний и заболеваний. Одной из сложностей при анализе источников остается гетерогенность включаемых в обзоры работ: предлагает ли ВР-программа просто погружение в природную среду, специализированный тренинг навыков саморегуляции, основана она на отвлечении внимания или, наоборот, удержании его на определенных действиях, не всегда уточняется. Но преобладающее число работ с положительными результатами позволяет говорить о хорошей эффективности большинства приложений ВР по меньшей мере благодаря механизмам фоновой регуляции для различных клинических состояний.

Что касается специфических факторов, влияющих на эффективность программ ВР, число работ в этой

области пока ограничено, и в литературе можно встретить исследование лишь отдельных составляющих. Относительно последовательными являясь данные о положительном влиянии естественной природной (в противопоставлении урбанистической) среды на состояние пользователей в отношении как психологических, так и физиологических показателей [19, 20]. Эффект погруженности и отдаления от привычной активности, поддержанный сочетанием нескольких сенсорных потоков (визуальный, звуковой, обонятельный), способствует более выраженному снижению стресса и релаксации по сравнению со стандартными условиями отдыха [21].

Вопросам влияния пространства терапевтической практики на ее эффективность уделялось значительное внимание в исследованиях различных направлений психотерапии, в особенности психодраматического. Келлерман [22] приводит цитату классиков о том, что «конфигурация пространства как часть терапевтического процесса имеет чрезвычайно важное значение» (Moreno & Moreno, 1969). По его мнению, «...успех психологического вмешательства сильно зависит от обстановки, в которой оно производится... Например, большая и просторная комната может пробудить чувства свободы, оптимизма и радости, тогда как маленькая комната без окон у некоторых людей вызывает ощущение тюремной камеры... Тогда как (работа в) бомбоубежище вызывала фантазии о разрушении и защите, горный курорт пробуждал... способность наблюдать перспективу и внутренний рост» [22, с. 25]. Изучению же влияния особенностей смоделированного цифрового пространства на состояние пользователей в настоящее время уделено недостаточно внимания, и формализация этих эффектов является задачей будущих исследований.

В целом можно говорить о том, что в настоящее время существует активный запрос на развитие инструментов на основе ВР для клинических и рекреационных целей. Современный этап развития ВР-релаксации характеризуется разработкой значительного числа подобных продуктов и интенсивным накоплением эмпирического материала, обобщающего опыт их применения. Вместе с тем наблюдается существенный дефицит в теоретическом осмыслении психологических механизмов, обеспечивающих эффективность ВР-практик, и описании конкретных факторов, которые оказывают влияние на достижение положительного результата. Возможно, отчасти это объясняется тем, что сами по себе методы ВР-релаксации не являются однородной категорией: их объединяют целевой эффект и использование собственно ВР-технологии; пользовательский же опыт может значительно различаться. В силу этого задача описания конкретных факторов эффективности терапевтической ВР является актуальной, как и уточнение механизмов связи технических решений и психологических эффектов, которые возникают у пользователя виртуальной реальности.

Положительные стороны исследования. При развитии ВР-релаксации в качестве медицинской технологии для терапевтических, реабилитационных и/или научных целей описание механизмов и факторов эффективности программ становится важным аспектом их методологического обоснования. Представленная работа является одной из первых попыток внести вклад

в обобщение ключевых факторов, оказывающих влияние на формирование эффекта релаксации в условиях ВР. Исследование на различных клинических выборках и в группе здоровых испытуемых по сравнению с данными группы контроля ВР-сценария, разработанного на основании этих факторов, поддерживает их методологическую обоснованность.

К ограничениям работы можно отнести отсутствие непосредственного исследования выделенных факторов эффективности ВР-приложений: вклад каждого из них в развитие релаксационного эффекта может быть дополнительно изучен. В отношении эмпирической части работы можно отметить недостаточную гомогенность исследуемых групп, а также отсутствие учета факторов нозологии и фармако-

рапии в клинических группах. Отчасти по этой причине не были представлены результаты межгруппового сравнения — исходного уровня изученных показателей, выраженности динамики и проч.

Заключение

Методы ВР-релаксации являются перспективным направлением помощи при самых разных состояниях. Их дальнейшее развитие в качестве медицинской технологии подразумевает необходимость уточнения психологических механизмов и факторов эффективности, а также описания условий и средств их реализации в элементах среды и сценария конечного цифрового продукта (ВР-приложения).

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Riches S., Azevedo L., Bird L. et al. Virtual reality relaxation for the general population: a systematic review // *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* – 2021. – Vol. 56. – Pp. 1707–1727. – <https://doi.org/10.1007/s00127-021-02110-z>
- Riches S., Jeyarajaguru P., Taylor L. et al. Virtual reality relaxation for people with mental health conditions: a systematic review // *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* – 2023. – Vol. 58. – Pp. 989–1007. – <https://doi.org/10.1007/s00127-022-02417-5>
- Lepilkina T.A., Beniashvili A.G., Cheremin R.A. et al. Efficacy of a relaxation scenario in virtual reality for comorbid symptoms of anxiety and asthenia in a general hospital setting: a pilot comparative randomized open-label study // *Consortium Psychiatricum.* – 2023. – Vol. 4 (1). – Pp. 38–51. – <https://doi.org/10.17816/CP221>
- Ханин Л.Ю. Краткое руководство к шкале реактивной и личностной тревожности Ч.Д. Спилбергера. – Ленинград: ЛНИИФК. – 1976. – 18 с.
- Fisk J.D., Doble S.E. Construction and validation of a fatigue impact scale for daily administration (D-FIS) // *Qual Life Res.* – 2002. – Vol. 11 (3). – Pp. 263–272. – <https://doi.org/10.1023/a:1015295106602>
- Бурлачук Л.Ф., Морозов С.М. Словарь-справочник по психодиагностике. Изд. 2-е, перераб. и доп. – СПб.: Питер, 2003. – 528 с.
- Lovibond S.H., Lovibond P.F. Manual for the depression anxiety stress scales. 2nd ed. – Sydney: Psychology Foundation of Australia. – 1995. – 42 p.
- Акмеологический словарь. Изд. 2-е / под общ. ред. А.А. Деркача. – М.: Изд-во РАГС, 2005. – 161 с.
- Николаева В.В. О психологической природе алекситимии // *Телесность человека: междисциплинарные исследования: сб. ст. – М.: Филос. о-во СССР, 1991. – 159 с. – С. 84–93.*
- Дикая Л.Г. Психология саморегуляции функционального состояния субъекта в экстремальных условиях деятельности. Дис. д-ра психол. наук. – М., 2002. – 341 с.
- Li H., Zhang X., Wang H. et al. Access to Nature via Virtual Reality: A Mini-Review // *Front. Psychol.* – 2021. – Vol. 12. – Art. 725288. – <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.725288>
- Spiegel B., Fuller G., Lopez M. et al. Virtual reality for management of pain in hospitalized patients: A randomized comparative effectiveness trial // *PLoS ONE.* – 2019. – Vol. 14 (8). – e0219115. – <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219115>
- Dascal J., Reid M., IsHak W.W. et al. Virtual Reality and Medical Inpatients: A Systematic Review of Randomized, Controlled Trials // *Innov Clin Neurosci.* – 2017. – Vol. 1, no. 4 (1–2). – Pp. 14–21. PMID: 28386517; PMCID: PMC5373791
- Ridout B., Kelson J., Campbell A., Steinbeck K. Effectiveness of virtual reality interventions for adolescent patients in hospital settings: systematic review // *J Med Internet Res.* – 2021. – Vol. 23 (6). – e24967. – <https://doi.org/10.2196/24967>
- Martin J.L., Saredakis D., Hutchinson A.D. et al. Virtual reality in palliative care: A systematic review // *Healthcare.* – 2022. – Vol. 10 (7). – Art. 1222. – <https://doi.org/10.3390/healthcare10071222>
- Butler R.M., Heimberg R.G. Exposure therapy for eating disorders: A systematic review // *Clinical Psychology Review.* – 2020. – Vol. 78. – Art. 101851. – <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2020.101851>
- Al-Rasheed A., Alabdulkreem E., Alduaiji M. et al. Virtual reality in the treatment of patients with overweight and obesity: A systematic review // *Sustainability.* – 2022. – Vol. 14 (6). – Art. 3324. – <https://doi.org/10.3390/su14063324>
- Tarrant J., Jackson R., Viczko J.A. Feasibility test of a brief mobile virtual reality meditation for frontline healthcare workers in a hospital setting // *Front Virtual Real.* – 2022. – Vol. 3. – Art. 764745. – <https://doi.org/10.3389/frvir.2022.764745>
- Li H., Zhang X., Wang H. et al. Access to nature via virtual reality: a mini-review // *Front Psychol.* – 2021. – Vol. 12. – Art. 725288. – <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.725288>
- Spano G., Theodorou A., Reese G. et al. Virtual nature and psychological outcomes: A systematic review // *Journal of Environmental Psychology.* – 2023. – Art. 102044. – <https://doi.org/10.1016/j.jenvp.2023.102044>
- Sona B., Dietl E., Steidle A. Recovery in sensory-enriched break environments: Integrating vision, sound and scent into simulated indoor and outdoor environments // *Ergonomics.* – 2019. – Vol. 6 (4). – Pp. 521–536. – <https://doi.org/10.1080/00140139.2018.1491643>
- Келлерман П.Ф. Психодрама крупным планом: анализ терапевтических механизмов / пер. с англ. И.А. Лаврентьевой. – М.: Независимая фирма «Класс», 1998. – 240 с.
- Riches S., Azevedo L., Bird L. et al. Virtual reality relaxation for the general population: a systematic review // *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* – 2021. – Vol. 56. – Pp. 1707–1727. – <https://doi.org/10.1007/s00127-021-02110-z>
- Riches S., Jeyarajaguru P., Taylor L. et al. Virtual reality relaxation for people with mental health conditions: a systematic review // *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* – 2023. – Vol. 58. – Pp. 989–1007. – <https://doi.org/10.1007/s00127-022-02417-5>
- Lepilkina T.A., Beniashvili A.G., Cheremin R.A. et al. Efficacy of a relaxation scenario in virtual reality for comorbid symptoms of anxiety and asthenia in a general hospital setting: a pilot comparative randomized open-label study // *Consortium Psychiatricum.* – 2023. – Vol. 4 (1). – Pp. 38–51. – <https://doi.org/10.17816/CP221>
- Hanin L.Ju. Kratkoe rukovodstvo k shkale reaktivnoj i lichnostnoj trevozhnosti Ch.D. Spilbergera. – Leningrad: LNIIFK. – 1976. – 18 с.
- Fisk J.D., Doble S.E. Construction and validation of a fatigue impact scale for daily administration (D-FIS) // *Qual Life Res.* – 2002. – Vol. 11 (3). – Pp. 263–272. – <https://doi.org/10.1023/a:1015295106602>
- Burlachuk L.F., Morozov S.M. Slovar'-spravochnik po psihodiagnostike. Izd. 2-e, pererab. i dop. – SPb.: Piter, 2003. – 528 s.
- Lovibond S.H., Lovibond P.F. Manual for the depression anxiety stress scales. 2nd ed. – Sydney: Psychology Foundation of Australia. – 1995. – 42 p.
- Akmeologicheskij slovar'. Izd. 2-e / pod obshh. red. A.A. Derkacha. – M.: Izd-vo RAGS, 2005. – 161 s.
- Nikolaeva V.V. O psihologicheskoj prirode aleksitimii // *Telesnost' cheloveka: mezhdisciplinarnye issledovaniya: sb. st. – M.: Filos. o-vo SSSR, 1991. – 159 s. – S. 84–93.*
- Dikaja L.G. Psihologija samoreguljacii funkcional'nogo sostojanija sub#ekta v jekstremal'nyh uslovijah dejatel'nosti. Dis. d-ra psihol. nauk. – M., 2002. – 341 s.
- Li H., Zhang X., Wang H. et al. Access to Nature via Virtual Reality: A Mini-Review // *Front. Psychol.* – 2021. – Vol. 12. – Art. 725288. – <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.725288>
- Spiegel B., Fuller G., Lopez M. et al. Virtual reality for management of pain in hospitalized patients: A randomized comparative effectiveness trial // *PLoS ONE.* – 2019. – Vol. 14 (8). – e0219115. – <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219115>
- Dascal J., Reid M., IsHak W.W. et al. Virtual Reality and Medical Inpatients: A Systematic Review of Randomized, Controlled Trials // *Innov Clin Neurosci.* – 2017. – Vol. 1, no. 4 (1–2). – Pp. 14–21. PMID: 28386517; PMCID: PMC5373791
- Ridout B., Kelson J., Campbell A., Steinbeck K. Effectiveness of virtual reality interventions for adolescent patients in hospital settings: systematic review // *J Med Internet Res.* – 2021. – Vol. 23 (6). – e24967. – <https://doi.org/10.2196/24967>
- Martin J.L., Saredakis D., Hutchinson A.D. et al. Virtual reality in palliative care: A systematic review // *Healthcare.* – 2022. – Vol. 10 (7). – Art. 1222. – <https://doi.org/10.3390/healthcare10071222>
- Butler R.M., Heimberg R.G. Exposure therapy for eating disorders: A systematic review // *Clinical Psychology Review.* – 2020. – Vol. 78. – Art. 101851. – <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2020.101851>
- Al-Rasheed A., Alabdulkreem E., Alduaiji M. et al. Virtual reality in the treatment of patients with overweight and obesity: A systematic review // *Sustainability.* – 2022. – Vol. 14 (6). – Art. 3324. – <https://doi.org/10.3390/su14063324>
- Tarrant J., Jackson R., Viczko J.A. Feasibility test of a brief mobile virtual reality meditation for frontline healthcare workers in a hospital setting // *Front Virtual Real.* – 2022. – Vol. 3. – Art. 764745. – <https://doi.org/10.3389/frvir.2022.764745>
- Li H., Zhang X., Wang H. et al. Access to nature via virtual reality: a mini-review // *Front Psychol.* – 2021. – Vol. 12. – Art. 725288. – <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.725288>
- Spano G., Theodorou A., Reese G. et al. Virtual nature and psychological outcomes: A systematic review // *Journal of Environmental Psychology.* – 2023. – Art. 102044. – <https://doi.org/10.1016/j.jenvp.2023.102044>
- Sona B., Dietl E., Steidle A. Recovery in sensory-enriched break environments: Integrating vision, sound and scent into simulated indoor and outdoor environments // *Ergonomics.* – 2019. – Vol. 6 (4). – Pp. 521–536. – <https://doi.org/10.1080/00140139.2018.1491643>
- Kellerman P.F. Psihodrama krupnym planom: analiz terapevtecheskijh mehanizmov / per. s angl. I.A. Lavrent'evoj. – M.: Nezavisimaja firma «Klass», 1998. – 240 s.

Психофармакотерапия в подростковом возрасте: нейробиологические предпосылки отдаленных последствий

М.Ю. Попов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

На протяжении последних десятилетий частота назначения психофармакологических препаратов пациентам подросткового возраста значительно увеличилась, что определяет актуальность вопросов, связанных с отдаленными последствиями психофармакотерапии. Цель работы — проанализировать и обобщить имеющиеся нейробиологические данные для оценки рисков отдаленных последствий воздействия на центральную нервную систему (ЦНС), связанных с приемом психофармакологических препаратов в подростковом возрасте. В статье рассмотрены процессы нейробиологического развития головного мозга на протяжении подросткового периода, обсуждена роль моноаминовых систем в регуляции этих процессов, приведены результаты релевантных экспериментальных исследований. С одной стороны, в своей совокупности имеющиеся данные указывают на то, что препараты, изменяющие активность моноаминергической передачи (в частности, антидепрессанты и антипсихотики), могут потенциально влиять на нормальное развитие и дальнейшее функционирование ЦНС. С другой стороны, эти же препараты гипотетически могут оказывать и «защитное» действие, компенсируя эндогенно и/или экзогенно обусловленные моноаминергические дисфункции, критичные для нормального развития ЦНС в определенные возрастные периоды. Результирующий эффект воздействия моноаминергических препаратов на развивающийся мозг определяется тремя основными факторами: этапом онтогенеза, на котором оказано воздействие; моноаминовой системой, на которую оказано воздействие; направленностью вектора воздействия (снижение либо усиление нейротрансмиссии). Трансляция нейробиологических и экспериментальных данных в клиническую практику требует проведения дальнейших исследований, в том числе направленных на поиск генетических и эпигенетических биомаркеров для разработки будущих алгоритмов персонализированной фармакотерапии психических расстройств в подростковом возрасте.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: подростковый возраст, психофармакотерапия, антидепрессанты, антипсихотики, моноамины, развитие центральной нервной системы

КОНТАКТ: Попов Михаил Юрьевич, popovmikhail@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7905-4583

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Попов М.Ю. Психофармакотерапия в подростковом возрасте: нейробиологические предпосылки отдаленных последствий // Современная терапия психических расстройств. — 2024. — № 1. — С. 44–53. — DOI: 10.21265/PSYPH.2024.70.82.005

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Psychopharmacological Treatment in Adolescence: Neurobiological Basis for Long-Term Consequences

М.Ю. Попов

V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia

SUMMARY

A significant increase in psychotropic drugs prescriptions to adolescents during the last decades raises concerns regarding long-term effects of psychopharmacological treatment. The aim of this paper is to analyze and summarize available neurobiological evidence to assess the risks of long-term neurodevelopmental consequences associated with psychotropic drugs exposure during adolescence. Neurobiological processes underlying brain development during adolescence, including the role of monoamine signaling in regulation of these processes, along with the results of relevant experimental studies, are reviewed. Taken together, the available data indicate that psychotropic drugs influencing monoaminergic signaling (e.g. antidepressants and antipsychotics) might affect normal development and functioning of the brain. On the other hand, the same drugs hypothetically might play a "protective" role, compensating for endo- and/or exogenous monoaminergic dysfunctions interfering with normal neurodevelopment during critical periods of ontogeny. Net effect of the monoaminergic drugs exposure on the developing brain is determined by three main factors: the developmental period during which the monoaminergic interference occurs; the monoamine system which is targeted; the direction of the interference (decreasing or increasing neurotransmission). Translation of neurobiological and experimental data into clinical practice requires further research, including the search for genetic and epigenetic biomarkers aimed at developing future algorithms of personalized treatment of mental disorders in adolescents.

KEYWORDS: adolescence, psychopharmacological treatment, antidepressants, antipsychotics, monoamines, neurodevelopment

CONTACT: Popov Mikhail Yurievich, popovmikhail@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7905-4583

CITATION: Popov M.Yu. Psychopharmacological Treatment in Adolescence: Neurobiological Basis for Long-Term Consequences // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. — 2024. — No. 1. — Pp. 44–53. — DOI: 10.21265/PSYPH.2024.70.82.005 [in Russian]

CONFLICT OF INTEREST: author declares no conflict of interest.

Введение

Подростковый возраст — определяющий период формирования личности и развития важнейших социальных, когнитивных и эмоциональных навыков, свойственных взрослому человеку. На нейробиологическом уровне подростковый период сопряжен со значительными морфофункциональными изменениями, происходящими в головном мозге [1, 2]. Эти изменения направлены прежде всего на более эффективную обработку информации, что способствует повышению адаптивных возможностей при переходе от детского возраста к самостоятельному функционированию по мере взросления. Однако активно развивающийся мозг подростка уязвим к воздействию неблагоприятных средовых факторов: неслучайно наибольший риск манифестации многих психических расстройств (включая тяжелые, хронические, нередко инвалидизирующие заболевания) выпадает именно на подростковый возраст.

По имеющимся оценкам, каждый седьмой подросток в мире страдает психическими расстройствами, на долю которых приходится 13 % глобального бремени болезней в данной возрастной группе [3]. В число наиболее частых психических нарушений среди подростков входят тревожные расстройства, депрессия и расстройства пищевого поведения [4], причем их распространенность на протяжении последних десятилетий постоянно растет [5]. Значительно увеличивается и объем получаемой подростками психофармакотерапии (ПФТ) [6–8]. Например, с 1987 по 2014 г. число случаев назначения антидепрессантов в этой возрастной популяции в США выросло в 14 раз [9].

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) существенно усугубила проблемы в области психического здоровья во всех возрастных категориях [10, 11] и привела к еще более частому назначению ПФТ подросткам [12].

Кратный рост частоты назначения ПФТ в подростковом возрасте — в критически важный период «нейрофизиологического созревания» — актуализирует вопросы, связанные с оценкой потенциального влияния фармакотерапии на нормальное, генетически детерминированное развитие головного мозга. Наиболее важными среди этих вопросов представляются следующие. Каковы отдаленные последствия (нейробиологические, нейропсихологические, клинические) ПФТ в подростковом возрасте? С применением каких классов психофармакологических средств сопряжены наибольшие риски для дальнейшего развития головного мозга? Какие фармакологические/фармакотерапевтические стратегии могут способствовать минимизации этих рисков?

Как ни удивительно, но в доступной научной литературе практически не встречаются исследования, посвященные изучению влияния ПФТ в подростковом возрасте на дальнейшее функционирование центральной нервной системы (ЦНС). Этот факт резко контрастирует с объемом публикаций, посвященных негативным последствиям приема психоактивных веществ. Во многих исследованиях показано, что употребление подростками алкоголя, никотина,

каннабиса и других психоактивных субстанций негативно влияет на развитие определенных отделов головного мозга, что проявляется формированием нейрофизиологического дефицита во взрослом возрасте [13–15]. Но когда речь заходит о психофармакологических препаратах в контексте их влияния на развитие ЦНС, рассматривается почти исключительно пренатальная экспозиция [16, 17]. Что же касается подросткового возраста, то изучение негативных последствий ПФТ, по сути, ограничивается побочными эффектами, в первую очередь нейроэндокринными и метаболическими [18, 19], тогда как отдаленные последствия, связанные с потенциальным влиянием препаратов на нормальное развитие и функционирование головного мозга, остаются практически неисследованными.

Цель настоящей работы — проанализировать и обобщить имеющиеся нейробиологические данные для оценки рисков отдаленных последствий воздействия на ЦНС, связанных с приемом психофармакологических препаратов в подростковом возрасте.

В соответствии с целью в статье рассмотрены процессы физиологического развития головного мозга на протяжении подросткового периода, а также роль моноаминовых систем в регуляции этих процессов; проанализированы данные экспериментальных исследований, посвященных влиянию ПФТ на развитие ЦНС; обсуждены потенциальные прикладные аспекты и обозначены направления дальнейших исследований в этой области.

Нейробиология подросткового мозга

Головной мозг человека достигает 90 % своего взрослого объема примерно к 6–7-летнему возрасту, а своего максимального физического размера — к началу подросткового периода (у девочек в среднем на год раньше, чем у мальчиков, что, вероятно, связано с более ранним началом полового созревания) [1]. И хотя на протяжении подросткового возраста объем головного мозга остается относительно стабильным, мозг продолжает меняться. Благодаря прогрессу в области нейровизуализации установлено, что микроструктурные изменения в сером и белом веществе продолжают происходить далеко за пределами подросткового периода — как минимум, до 25, а возможно, и до 30 лет [2]. В основе формирования «зрелого» мозга лежат два важнейших физиологических процесса, активно протекающие в подростковом возрасте.

Один из них — миелинизация нервных волокон. Как известно, миелинизированные волокна намного быстрее проводят нервные импульсы, что повышает скорость обработки информации и, следовательно, эффективность работы мозга. Процессы миелинизации начинаются еще внутриутробно, наиболее активно протекают на протяжении второго и третьего десятилетий жизни, а в последующем замедляются [20]. Интенсивная миелинизация отражается на объеме белого вещества, который за время подросткового периода заметно увеличивается.

Второй процесс — синаптический прунинг (*pruning*, дословно «подрезание», «прореживание») — активная элиминация значительной части сформированных синапсов [21]. В раннем постнатальном периоде в головном мозге образуется избыточное количество синаптических связей. В последующем посредством синаптического прунинга неиспользуемые синапсы удаляются. При этом часто используемые межнейронные связи «укрепляются» (вероятно, посредством механизмов синаптической пластичности). Наиболее активно этот процесс протекает на протяжении подросткового периода, и именно с ним, по-видимому, во многом связаны уникальные способности подростков к обучению и развитию разнообразных навыков.

Элиминация «ненужных» связей между нейронами связана с активацией клеток микроглии, удаляющих и пресинаптические (терминалы аксонов), и постсинаптические элементы (дендритные шипики — мембранные образования на дендритах нейронов, способные формировать синаптические соединения) [22]. Тем самым микроглия играет важнейшую роль в окончательном оформлении «архитектуры» нейронных связей в головном мозге [21]. Нарушение процессов синаптического прунинга связывают с манифестирующей в подростковом возрасте психической патологией [23]. В частности, патологическая активность микроглии, ведущая к усилению элиминации синапсов в префронтальной коре, рассматривается в качестве одного из патогенетических звеньев в развитии шизофрении [24].

Как физиологический, так и патологический синаптический прунинг визуализируется в виде истончения коры. Процессы прунинга (как и миелинизации) в различных областях головного мозга протекают неравномерно. В латеральных лобных, теменных и затылочных областях толщина коры увеличивается в детском возрасте с пиком, приходящим примерно на 10 лет, затем в подростковый период уменьшается с последующей стабилизацией во взрослом возрасте [25]. В областях, участвующих в обработке сенсорных стимулов, в частности в слуховой зоне (височная доля), «стабилизация» межнейронных связей завершается раньше — еще до наступления подросткового возраста [26]. Возможно, именно это затрудняет овладение определенными навыками подростками по сравнению с детьми (иностранные языки, музыка). Дольше других областей головного мозга «созревает» префронтальная кора: постепенное уменьшение ее толщины продолжается и после 20 лет [27]. При этом уменьшение объема серого вещества сопряжено с повышением когнитивных способностей, в частности исполнительных функций [28], что подтверждает ключевое значение синаптического прунинга для нормального развития ЦНС. Наиболее интенсивное «истончение» коры наблюдается в подростковом периоде. У детей этот процесс протекает медленнее и с наступлением взрослого возраста снова начинает замедляться [29].

Нарушения на уровне префронтальной коры, как известно, ассоциированы со многими психическими расстройствами (шизофренией, обсессивно-компульсивным расстройством, расстройст-

вами пищевого поведения, аддикциями) [30, 31]. Функциональная активность префронтальной коры модулируется входящими холинергическими и моноаминергическими сигналами, а также локальной эндоканнабиноидной регуляцией. В контексте обсуждения ПФТ наибольший интерес представляют моноаминергические влияния.

Нейротрофическая функция моноаминов известна достаточно давно. Дофамин, серотонин и норадреналин стимулируют нейрогенез, рост аксонов, формирование синапсов и развитие глии, начиная с эмбрионального этапа онтогенеза [32, 33]. При этом трофические эффекты моноаминов направлены и на сами моноаминергические нейроны, и на области их проекции [33].

Установлена критически важная роль дофаминовой системы в развитии префронтальной коры [34, 35]. В отличие от других афферентных волокон, иннервирующих эту область, мезокортикальные дофаминергические проекции в подростковом возрасте продолжают развиваться. По данным экспериментальных исследований, плотность дофаминергических волокон, иннервирующих префронтальную кору, увеличивается вплоть до взрослого возраста [35].

Показано, что изменение активности дофаминергической передачи на уровне префронтальной коры ведет к аномальному развитию последней, вызывая в ней структурные изменения [34]. Точные молекулярные механизмы, опосредующие этот эффект, неизвестны. Вместе с тем имеются данные, указывающие на важность дофаминового D₂-рецептора в регуляции процесса синаптического прунинга в коре головного мозга [36]. Отметим, что аналогично избыточному синаптогенезу с последующим прунингом (см. выше) экспрессия дофаминовых рецепторов, как и белка — переносчика дофамина (DAT — dopamine transporter), в нейронах префронтальной коры достигает своего максимума в подростковом возрасте, а затем постепенно снижается, стабилизируясь на «взрослом» уровне примерно к 25 годам [31, 32].

Развитие лимбических структур, также обильно иннервируемых дофаминергическими нейронами, завершается значительно раньше, чем развитие префронтальной коры [37]. В отличие от мезокортикальных, мезолимбические дофаминергические проекции завершают свое формирование в раннем постнатальном периоде. Как известно, эти проекции играют определяющую роль в функционировании эндогенной системы вознаграждения. Выраженный дисбаланс в темпах развития лимбической системы и префронтальной коры традиционно рассматривается в качестве нейрофизиологической основы подростковой импульсивности, склонности к рискованному поведению и формированию аддикций [38].

Не только дофаминовая, но и другие моноаминовые системы подвергаются структурному и функциональному развитию в подростковом возрасте [32, 39]. Серотонинергическая система, в целом завершающая свое формирование раньше дофаминергической, также играет важную нейротрофическую роль в «созревании» лимбических структур и их коннективности [32, 33]. Изменение активности серотонинергических процессов в ходе онтогенеза

влияет на развитие и функционирование головного мозга. Причем к негативному эффекту приводит как снижение [40], так и повышение активности серотонинергической нейротрансмиссии [32]. В качестве иллюстрации второго варианта можно рассматривать генетические полиморфизмы, снижающие экспрессию белка — переносчика серотонина (5-НТТ-serotonin transporter), ассоциированы со структурными и функциональными изменениями в различных областях мозга, а также с повышенным риском развития тревожных и депрессивных расстройств [32]. Получается, что накопление с самых ранних этапов онтогенеза серотонина в синапсах сопряжено с анксиогенным и продепрессивным действием. Как известно, во взрослом возрасте повышение синаптической концентрации серотонина инициирует противоположные клинические эффекты.

Активность серотонин- и дофаминергической систем в подростковом периоде играет модулирующую роль в развитии и взаимодействии мозговых структур, контролирующих агрессивное поведение во взрослом возрасте. При этом серотонин и дофамин оказывают разнонаправленное влияние — соответственно снижая и повышая уровень агрессии [32].

Таким образом, физиологическое развитие структурной и функциональной организации моноаминовых систем на протяжении детского и подросткового периода во многом определяет нормальное течение нейробиологических процессов, лежащих в основе формирования «зрелого» мозга (синаптогенез, синаптический прунинг, миелинизация, коннективность). Эндо- и экзогенные изменения моноаминергической нейротрансмиссии на этих этапах онтогенеза могут нарушать процессы физиологического развития определенных областей головного мозга (лимбической системы, префронтальной коры), повышая риск отдаленных последствий (эмоциональных, когнитивных) во взрослом возрасте. Характерными особенностями подросткового мозга являются неравномерность развития его различных областей, уникальная нейропластичность и повышенная чувствительность к неблагоприятным средовым воздействиям.

ПФТ в периоде постнатального развития: отдаленные последствия для ЦНС (данные экспериментальных исследований)

Одним из средовых факторов, способных оказывать потенциальное влияние на развитие головного мозга, является фармакотерапия. На сегодняшний день клинические данные, которые позволили бы оценить степень риска отдаленных последствий для ЦНС, связанных с приемом ПФТ в подростковом возрасте, практически отсутствуют.

Экспериментальных исследований, посвященных изучению долгосрочных/отставленных эффектов (нейробиологических и поведенческих) введения психофармакологических препаратов лабораторным

животным в периоде их постнатального развития, также не очень много. В основном изучались соединения, оказывающие влияние на функциональную активность моноаминергической передачи [36, 41–49]. Ввиду важности нейротрофической функции моноаминовых систем для нормального развития ЦНС интерес именно к этим препаратам неудивителен. Ниже приведены результаты ряда экспериментальных исследований, имеющих отношение к обсуждаемой теме.

Было показано, что введение селективного ингибитора обратного захвата серотонина (СИОЗС) флуоксетина (5 мг/кг) крысам с 21-го по 35-й день жизни (здесь и далее Д21-35), т. е. условно в раннем подростковом возрасте, вызывало отставленный нейробиологический эффект в виде повышения плотности 5-НТТ в префронтальной коре у взрослых животных (Д90). При этом введение препарата в том же режиме в более взрослом возрасте (Д50-90) подобного эффекта не оказывало [41].

Интересно, что очень раннее постнатальное введение той же дозы флуоксетина (Д2-5) также повышало плотность 5-НТТ (Д90). При этом антидепрессант с избирательным влиянием на обратный захват норадреналина — ребоксетин (Д2-5, 2 мг/кг) — вызывал еще большее повышение плотности 5-НТТ в префронтальной коре (Д90), чем флуоксетин, при этом плотность белка — переносчика норадреналина (NET — norepinephrine transporter) не менялась [42], что может быть связано со сложными и, вероятно, динамически меняющимися в процессе онтогенеза взаимодействиями между моноаминергическими системами.

Введение флуоксетина (10 мг/кг) крысам (Д21-34) оказывало отставленный эффект в виде снижения двигательной активности и подавления норадренергических и серотонинергических ответов на стресс при повышении фонового уровня дофаминергической активности (Д60) [43].

В других экспериментах более раннее введение той же дозы флуоксетина мышам (Д4-21) приводило к угнетению их исследовательской активности в открытом поле и темно-светлой камере во взрослом возрасте (Д84), а также изменяло поведение взрослых мышей в других тестах, моделирующих тревогу и депрессию, по сравнению с поведением мышей в контрольной группе [44–46].

Флуоксетин (10 мг/кг), циталопрам (10 мг/кг) и кломипрамин (20 мг/кг) при раннем введении мышам (Д4-21) вызывали у них во взрослом возрасте изменения «когнитивного» поведения при исследовании новой обстановки, в то время как введение этих же препаратов в том же режиме взрослым особам на последующем поведении не сказывалось [47]. Любопытно, что в том же эксперименте дезипрамин (10 мг/кг), преимущественно ингибирующий, в отличие от перечисленных антидепрессантов, обратный захват не серотонина, а норадреналина, не оказывал влияния на поведение мышей независимо от возраста введения. Тем самым наличие отставленных эффектов у взрослых животных после курса «антидепрессивной терапии» в раннем возрасте, по-видимому, зависит от тропности препаратов к отдельным

моноаминовым системам, что может иметь прикладное значение с учетом гетерогенности класса антидепрессантов по механизмам действия [50].

Дифференцированные эффекты различных спосов усиления моноаминергической передачи на разных этапах онтогенеза были предметом специального исследования [48]. Фармакологическая блокада моноаминоксидазы типа А (МАО-А) в период раннего постнатального развития (D2-21), но не в условно подростковый период (D22-41), усиливала у взрослых мышей (> D90) «тревожное» и «депрессивное» поведение. Такое же влияние оказывало раннее введение ингибитора 5-НТТ (D2-21). Кроме того, блокада МАО-А в условно подростковом возрасте (D22-41), но не в детском (D2-21) или взрослом (D182-201), усиливала в будущем агрессивное поведение. Блокада DAT (D22-41), но не NET, также усиливала агрессивное поведение у взрослых животных, тогда как блокада 5-НТТ (D22-41), напротив, снижала агрессию во взрослом возрасте. Полученные результаты указывают на возможную разнонаправленность последствий применения препаратов, влияющих на разные моноаминовые системы, в разные периоды онтогенеза.

Имеются и другие экспериментальные данные, свидетельствующие о том, что введение в условно подростковом возрасте препаратов, усиливающих катехоламинергическую (дофаминергическую) передачу, в частности производных амфетамина, оказывает неблагоприятное влияние на нейробиологические параметры и поведенческие проявления у взрослых животных [32]. В связи с тем что производные амфетамина в Российской Федерации в медицинских целях не применяются, подробный обзор соответствующих экспериментальных исследований остается за рамками настоящей статьи.

При оценке рисков, связанных с антипсихотиками, интерес вызывает недавнее исследование влияния блокады D₂-дофаминового рецептора у крыс (D22-28 — условно младший подростковый возраст) на дальнейшее развитие ЦНС [36]. На протяжении указанного периода крысам вводился D₂-антагонист этиклоприд (микроинъекции по 1 мкг с двух сторон) в глубокие слои передней поясной коры — области мозга, гипотетически связанной с аффективными симптомами психических расстройств [30]. В последующем (D56 — молодой взрослый возраст) у этих животных регистрировались нарушения процессов синаптического прунинга (увеличение плотности дендритных шипиков), повышение глутаматергической функции с гиперактивностью пирамидных нейронов, а также «тревожное» поведение в темной камере и приподнятом лабиринте по сравнению с контрольной группой. Изменений локомоторной активности (в открытом поле) и нарушений социального поведения (в трехкамерном тесте) не наблюдалось. Введение D₂-антагониста в том же режиме в более старшем возрасте (D50-56) не влияло в последующем на плотность шипиков, возбудимость нейронов и поведение животных во всех тестах.

В другом эксперименте антипсихотический препарат тиаприд, блокирующий D₂- и D₃-дофаминовые рецепторы (30 мг/кг в день в течение двух недель),

оказывал влияние на дофаминергическую систему только на протяжении периода введения. Вне зависимости от того, вводился ли тиаприд крысам условно подросткового (D25-39) или более взрослого (D50-64) возраста, отставленного эффекта на плотность дофаминовых рецепторов и DAT не наблюдалось [49].

Допустимо предположить, что, как и в случае с антидепрессантами, антипсихотики могут различаться между собой по отдаленным нейробиологическим эффектам. В качестве аргумента можно привести результаты исследования, оценивавшего влияние трех антипсихотических препаратов на плотность каннабиноидных рецепторов [51]. Крысам условно подросткового возраста (D23) ежедневно вводили арипипразол (1 мг/кг), оланзапин (1 мг/кг) или рисперидон (0,3 мг/кг) в течение трех недель. В результате были выявлены дифференцированные (и при этом гендерно-специфичные) эффекты влияния перечисленных антипсихотиков на плотность связывания каннабиноидных рецепторов в различных областях головного мозга.

В целом данные экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что введение препаратов, изменяющих активность моноаминергической передачи, на ранних этапах постнатального онтогенеза (условно соответствующих детскому и подростковому возрасту у человека) может вызывать отдаленные нейробиологические и поведенческие последствия, проявляющиеся во взрослом возрасте.

Обсуждение

В рамках «эпигенетической» парадигмы возраст рассматривается как очень важный фактор, поскольку на ранних этапах развития организм более чувствителен к влиянию среды [52]. Последствия многих неблагоприятных воздействий в детском и подростковом возрасте (детской травмы, материнской депривации, стресса, злоупотребления психоактивными веществами и пр.) активно изучаются. Однако влиянию фармакогенного фактора на развитие ЦНС уделяется не так много внимания. Психофармакологические (и не только) препараты тщательно исследуются на предмет тератогенности. Об отсроченных эффектах пренатальной экспозиции известно значительно меньше [53], а об отдаленных последствиях постнатальной экспозиции мы не знаем почти ничего.

С учетом возможностей современных нейровизуализационных технологий, оценить влияние психофармакологических препаратов на развивающийся мозг, казалось бы, не так уж сложно. Результаты многочисленных исследований с использованием нейровизуализации весьма оптимистичны. Полученные данные свидетельствуют либо об отсутствии значимых изменений, связанных с приемом ПФТ в детском и подростковом возрасте, либо о нормализации структурных и/или функциональных нарушений, ассоциированных с психической патологией (при сопоставлении со здоровыми представителями контрольной группы) [54–56]. Последний вариант, как правило, сопряжен с уменьшением выраженности

психопатологических симптомов. Однако следует учитывать, что нормализация исследуемых параметров может быть связана не столько с непосредственным эффектом препаратов на функционирование головного мозга, сколько с общим клиническим улучшением (вне зависимости от причины, инициировавшей это улучшение). Но в любом случае в подавляющем большинстве случаев в подобных исследованиях оцениваются краткосрочные эффекты терапии. Поэтому, даже если допустить наличие причинно-следственной связи между приемом препаратов и нормализацией структурно-функциональных отклонений, все равно необходима оценка долгосрочных (возможно, сильно отставленных) последствий ПФТ. К сожалению, подобные исследования практически не проводятся.

Следует также учитывать, что имеющиеся нейровизуализационные данные отражают влияние ПФТ на изучаемые параметры в условиях сформированной психической патологии, что, безусловно, накладывает на них существенный отпечаток. Понятно, что исследования психофармакологических препаратов на здоровых детях и подростках невозможны по очевидным этическим соображениям. Однако данные, полученные на лабораторных животных, не могут быть в полной мере экстраполированы на пациентов. Но столь же очевидно, что экспериментальные исследования проводятся не для того, чтобы изучать воздействие фармакотерапии на отдельные виды животных, а для исследования ее влияния на человека.

Выше были представлены данные экспериментальных исследований двух основных классов психофармакологических средств: антидепрессантов и антипсихотиков, оказывающих разнонаправленное влияние на функциональную активность моноаминергической передачи (повышение и снижение соответственно). Препараты вводились на разных этапах постнатального онтогенеза. Несмотря на гетерогенность полученных данных (отражающую различия в исследуемых животных, методиках, возрастном периоде введения препаратов, продолжительности их введения, возрасте регистрации последствий и т. п.), определенные закономерности могут быть прослежены.

Во-первых, отдаленные последствия введения антидепрессантов и антипсихотиков, по-видимому, различны. Во-вторых, внутри одного класса препараты также могут различаться по своим отдаленным эффектам. В-третьих, одни и те же препараты, назначаемые в разные периоды раннего развития, могут оказывать разное влияние на дальнейшее функционирование ЦНС.

Потенциальное прикладное значение приведенных закономерностей очевидно. Интуитивно может создаваться впечатление, что последствия фармакогенного воздействия на развивающийся мозг выражены тем сильнее, чем раньше в процессе онтогенеза это воздействие оказано. Однако говорить о линейной зависимости здесь было бы явным упрощением. Развитие мозга неравномерно: разные области развиваются разными темпами. И хотя нейробиологические процессы, определяющие нормальное формирование мозга, модулируются нейрохимиче-

скими влияниями на всех этапах его «созревания», развитие филогенетически более древних структур завершается раньше и детерминировано в основном генетическими факторами, будучи в меньшей степени зависимым от средовых воздействий. Более молодые с точки зрения филогенеза структуры (префронтальная кора) «созревают» позже и, вероятно, более зависимы от влияния среды, в том числе и от фармакотерапии.

В этой связи детско-подростковый возраст, по всей видимости, не может рассматриваться как унитарный фактор, определяющий единые подходы к назначению ПФТ. Скорее в ходе онтогенетического развития имеются определенные критические периоды повышенной уязвимости к нейрохимическим сдвигам, и в первую очередь к изменениям активности моноаминергических процессов — в силу важности их влияния на развитие ЦНС [48]. При этом экспериментальные данные указывают на дифференцированную чувствительность отдельных возрастных периодов к изменению функциональной активности определенных моноаминергических систем. Так, самый ранний постнатальный период у лабораторных животных (примерно соответствующий последнему триместру беременности и раннему детскому возрасту у человека) более уязвим к изменениям серотонинергической нейротрансмиссии, приводящим к последующему формированию у взрослых особей поведенческих реакций, соответствующих «тревожно-депрессивным» и «когнитивным» нарушениям. Более поздний период постнатального развития (условно подростковый возраст), по-видимому, более уязвим к дофаминергическим воздействиям, чреватым повышенной агрессивностью во взрослом периоде жизни. В этот же критический период развития усиление серотонинергической передачи может, наоборот, способствовать снижению агрессии.

Таким образом, помимо специфичности фармакогенного воздействия на отдельные моноаминовые системы в критические периоды развития важен и вектор направленности этого воздействия (снижение или повышение функциональной активности нейротрансмиссии). Создается впечатление, что последний вариант (связанный с назначением моноаминопозитивных средств) сопряжен с более выраженными нейробиологическими и поведенческими последствиями, однако следует учитывать, что воздействие одной и той же направленности в разные возрастные периоды может вызывать разные эффекты.

Результаты экспериментальных исследований вполне согласуются с имеющимися клиническими данными. Показано, что пренатальная экспозиция СИОЗС (обладающим серотонопозитивной активностью) сопряжена с неврологическими симптомами в периоде новорожденности и повышенным риском развития расстройств аутистического спектра [16, 57, 58]. Употребление производных амфетамина (агонистов дофаминергической передачи) в подростковом периоде (как с терапевтической, так и с рекреационной целью) ассоциировано с повышением агрессивности во взрослом возрасте [59, 60]. Гипотетически, исходя из экспериментальных данных, можно полагать, что прием СИОЗС

в подростковом возрасте может, напротив, снижать взрослый уровень агрессии.

Подчеркнем, что сдвиги функциональной активности моноаминергической передачи, аналогичные фармакогенно-индуцированным, могут быть связаны с эндогенными факторами, в частности с полиморфизмами генов, меняющими уровень экспрессии рецепторов, белков-переносчиков, ферментов синтеза и деградации моноаминов и пр. Здесь фармакогенный фактор может играть «защитную» роль, компенсируя соответствующие нейрхимические нарушения. Тем самым открывается перспектива коррекции генетически обусловленных дисфункций моноаминергических процессов, потенциально нарушающих нормальное развитие ЦНС и предрасполагающих к формированию психической патологии. В роли «корректоров» могут выступать препараты с противоположной этим дисфункциям направленностью влияния на моноаминергические системы — при условии их назначения в критические периоды возрастного развития.

Таким образом, отдаленные последствия влияния психофармакологических препаратов моноаминергического действия на развивающийся мозг во многом определяются тремя факторами: 1) этапом онтогенеза, на котором оказано воздействие; 2) специфичностью этого воздействия в отношении отдельных моноаминовых систем; 3) направленностью воздействия в сторону снижения либо повышения активности моноаминергической передачи. Трансляция нейробиологических и экспериментальных данных в клиническую практику затрудняется отсутствием четкого параллелизма в онтогенетическом развитии лабораторных животных и человека, сложным и нелинейным характером влияния моноаминергических «сдвигов» на нейроонтогенез, а также существенными различиями в нейрорецепторном профиле психофармакологических средств.

Заключение

Имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что психофармакологические препараты, применяемые на фоне продолжающихся в подростковом возрасте процессов «созревания» ЦНС, способны изменять траектории нейробиологического развития мозговых структур, в отношении которых они проявляют свою биологическую активность, а также структур, связанных с ними. Для оценки долгосрочных последствий этих изменений и их влияния на развитие ЦНС (неблагоприятное, благоприятное, нейтральное) требуются дальнейшие исследования.

На первом этапе направленность этих исследований должна быть сфокусирована на изучении отдаленных последствий (нейробиологических, нейropsychологических, клинических) и оценке рисков для развития ЦНС, связанных с приемом препаратов с различным механизмом нейрхимического действия в разные периоды детского и подросткового возраста при разной патологии. Очевидно, что наиболее адекватными и этичными здесь являются наблюдательные когортные исследования. Следующие этапы исследований должны быть направлены на прогнозирование индивидуальных последствий ПФТ, иными словами — на поиск генетических и эпигенетических биомаркеров с целью разработки алгоритмов персонализированной фармакотерапии с учетом критических периодов возрастного развития.

Все это дело будущего. Но поскольку неблагоприятное влияние ПФТ на развитие и дальнейшее функционирование ЦНС не может быть исключено, задачей сегодняшнего дня является минимизация потенциальных рисков. Фармакотерапевтические подходы к снижению риска негативных последствий ПФТ в подростковом возрасте будут рассмотрены в следующих публикациях.

ЛИТЕРАТУРА

- Giedd J.N., Raznahan A., Alexander-Bloch A. et al. Child psychiatry branch of the National Institute of Mental Health longitudinal structural magnetic resonance imaging study of human brain development // *Neuropsychopharmacology*. – 2015. – Vol. 40 (1). – Pp. 43–49. – <https://doi.org/10.1038/npp.2014.236>
- Vijayakumar N., Op de Macks Z., Shirtcliff E.A., Pfeifer J.H. Puberty and the human brain: Insights into adolescent development // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. – 2018. – Vol. 92. – Pp. 417–436. – <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.06.004>
- World Health Organization. Mental health of adolescents. – 2021. – Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/adolescent-mental-health> (accessed April 10, 2023).
- Silva S.A., Silva S.U., Ronca D.B. et al. Common mental disorders prevalence in adolescents: A systematic review and meta-analyses // *PLoS One*. – 2020. – Vol. 15 (4). – Art. e0232007. – <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232007>
- Piao J., Huang Y., Han C. et al. Alarming changes in the global burden of mental disorders in children and adolescents from 1990 to 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease study // *European Child and Adolescent Psychiatry*. – 2022. – Vol. 31 (11). – Pp. 1827–1845. – <https://doi.org/10.1007/s00787-022-02040-4>
- Steinhausen H.C. Recent international trends in psychotropic medication prescriptions for children and adolescents // *European Child and Adolescent Psychiatry*. – 2015. – Vol. 24 (6). – Pp. 635–640. – <https://doi.org/10.1007/s00787-014-0631-y>
- Klau J., Bernardo C.O., Gonzalez-Chica D.A., Raven M., Jureidini J. Trends in prescription of psychotropic medications to children and adolescents in Australian primary care from 2011 to 2018 // *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. – 2022. – Vol. 56 (11). – Pp. 1477–1490. – <https://doi.org/10.1177/00048674211067720>

REFERENCES

- Giedd J.N., Raznahan A., Alexander-Bloch A. et al. Child psychiatry branch of the National Institute of Mental Health longitudinal structural magnetic resonance imaging study of human brain development // *Neuropsychopharmacology*. – 2015. – Vol. 40 (1). – Pp. 43–49. – <https://doi.org/10.1038/npp.2014.236>
- Vijayakumar N., Op de Macks Z., Shirtcliff E.A., Pfeifer J.H. Puberty and the human brain: Insights into adolescent development // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. – 2018. – Vol. 92. – Pp. 417–436. – <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.06.004>
- World Health Organization. Mental health of adolescents. – 2021. – Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/adolescent-mental-health> (accessed April 10, 2023).
- Silva S.A., Silva S.U., Ronca D.B. et al. Common mental disorders prevalence in adolescents: A systematic review and meta-analyses // *PLoS One*. – 2020. – Vol. 15 (4). – Art. e0232007. – <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232007>
- Piao J., Huang Y., Han C. et al. Alarming changes in the global burden of mental disorders in children and adolescents from 1990 to 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease study // *European Child and Adolescent Psychiatry*. – 2022. – Vol. 31 (11). – Pp. 1827–1845. – <https://doi.org/10.1007/s00787-022-02040-4>
- Steinhausen H.C. Recent international trends in psychotropic medication prescriptions for children and adolescents // *European Child and Adolescent Psychiatry*. – 2015. – Vol. 24 (6). – Pp. 635–640. – <https://doi.org/10.1007/s00787-014-0631-y>
- Klau J., Bernardo C.O., Gonzalez-Chica D.A., Raven M., Jureidini J. Trends in prescription of psychotropic medications to children and adolescents in Australian primary care from 2011 to 2018 // *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. – 2022. – Vol. 56 (11). – Pp. 1477–1490. – <https://doi.org/10.1177/00048674211067720>

8. Radojčić M.R., Pierce M., Hope H. et al. Trends in antipsychotic prescribing to children and adolescents in England: cohort study using 2000–19 primary care data // *Lancet Psychiatry*. – 2023. – Vol. 10 (2). – Pp. 119–128. – [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(22\)00404-7](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(22)00404-7)
9. Zito J.M., Pennap D., Safer D.J. Antidepressant use in Medicaid-insured youth: Trends, covariates, and future research needs // *Frontiers in Psychiatry*. – 2020. – Vol. 11. – Art. 113. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00113>
10. Мосолов С.Н. Проблемы психического здоровья в условиях пандемии COVID-19 // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. – 2020. – № 120 (5). – С. 7–15. – <https://doi.org/10.17116/jnevro20201200517>
11. Wu T., Jia X., Shi H. et al. Prevalence of mental health problems during the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis // *Journal of Affective Disorders*. – 2021. – Vol. 281. – Pp. 91–98. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.11.117>
12. Amill-Rosario A., Lee H., Zhang C., dosReis S. Psychotropic prescriptions during the COVID-19 pandemic among U.S. children and adolescents receiving mental health services // *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. – 2022. – Vol. 32 (7). – Pp. 408–414. – <https://doi.org/10.1089/cap.2022.0037>
13. Winters K.C., Arria A. Adolescent brain development and drugs // *The Prevention Researcher*. – 2011. – Vol. 18 (2). – Pp. 21–24.
14. Smith R.F., McDonald C.G., Bergstrom H.C., Ehlinger D.G., Brielmaier J.M. Adolescent nicotine induces persisting changes in development of neural connectivity // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. – 2015. – Vol. 55. – Pp. 432–443. – <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.05.019>
15. Dhein S. Different effects of cannabis abuse on adolescent and adult brain // *Pharmacology*. – 2020. – Vol. 105 (11–12). – Pp. 609–617. – <https://doi.org/10.1159/000509377>
16. Singal D., Chateau D., Struck S. et al. In utero antidepressants and neurodevelopmental outcomes in kindergarteners // *Pediatrics*. – 2020. – Vol. 145 (5). – Art. e20191157. – <https://doi.org/10.1542/peds.2019-1157>
17. Suarez E.A., Bateman B.T., Hernández-Díaz S. et al. Association of antidepressant use during pregnancy with risk of neurodevelopmental disorders in children // *Journal of the American Medical Association Internal Medicine*. – 2022. – Vol. 182 (11). – Pp. 1149–1160. – <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2022.4268>
18. Correll C.U., Carlson H.E. Endocrine and metabolic adverse effects of psychotropic medications in children and adolescents // *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. – 2006. – Vol. 45 (7). – Pp. 771–791. – <https://doi.org/10.1097/01.chi.0000220851.94392.30>
19. Libowitz M.R., Nurmi E.L. The burden of antipsychotic-induced weight gain and metabolic syndrome in children // *Frontiers in Psychiatry*. – 2021. – Vol. 12 – Art. 623681. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.623681>
20. Patel P.K., Leatham L.D., Currin D.L., Karlsgodt K.H. Adolescent neurodevelopment and vulnerability to psychosis // *Biological Psychiatry*. – 2021. – Vol. 89 (2). – Pp. 184–193. – <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2020.06.028>
21. Paolicelli R.C., Bolasco G., Pagani F. et al. Synaptic pruning by microglia is necessary for normal brain development // *Science*. – 2011. – Vol. 333 (6048). – Pp. 1456–1458. – <https://doi.org/10.1126/science.1202529>
22. Mallya A.P., Wang H.D., Lee H.N.R., Deutch A.Y. Microglial pruning of synapses in the prefrontal cortex during adolescence // *Cerebral Cortex*. – 2019. – Vol. 29. – Pp. 1634–1643. – <https://doi.org/10.1093/cercor/bhy061>
23. Germann M., Brederoo S.G., Sommer I.E.C. Abnormal synaptic pruning during adolescence underlying the development of psychotic disorders // *Current Opinion in Psychiatry*. – 2021. – Vol. 34 (3). – Pp. 222–227. – <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000696>
24. Moyer C.E., Shelton M.A., Sweet R.A. Dendritic spine alterations in schizophrenia // *Neuroscience Letters*. – 2015. – Vol. 601. – Pp. 46–53. – <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2014.11.042>
25. Shaw P., Kabani N.J., Lerch J.P. et al. Neurodevelopmental trajectories of the human cerebral cortex // *The Journal of Neuroscience*. – 2008. – Vol. 28 (14). – Pp. 3586–3594. – <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5309-07.2008>
26. Tau G.Z., Peterson B.S. Normal development of brain circuits // *Neuropsychopharmacology*. – 2010. – Vol. 35 (1). – Pp. 147–168. – <https://doi.org/10.1038/npp.2009.115>
27. Petanjek Z., Judaš M., Šimic G. et al. Extraordinary neoteny of synaptic spines in the human prefrontal cortex // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2011. – Vol. 108 (32). – Pp. 13281–13286. – <https://doi.org/10.1073/pnas.1105108108>
28. Kharitonova M., Martin R.E., Gabrieli J.D., Sheridan M.A. Cortical gray-matter thinning is associated with age-related improvements on executive function tasks // *Developmental Cognitive Neuroscience*. – 2013. – Vol. 6. – Pp. 61–71. – <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2013.07.002>
29. Zhou D., Lebel C., Treit S., Evans A., Beaulieu C. Accelerated longitudinal cortical thinning in adolescence // *Neuroimage*. – 2015. – Vol. 104. – Pp. 138–145. – <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.10.005>
30. Howard D.M., Adams M.J., Clarke T.K. et al. Genome-wide meta-analysis of depression identifies 102 independent variants and highlights the importance of the prefrontal brain regions // *Nature Neuroscience*. – 2019. – Vol. 22 (3). – Pp. 343–352. – <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0326-7>
31. Peters K.Z., Naneix F. The role of dopamine and endocannabinoid systems in prefrontal cortex development: Adolescence as a critical period // *Frontiers in Neural Circuits*. – 2022. – Vol. 16. – Art. 939235. – <https://doi.org/10.3389/fncir.2022.939235>
8. Radojčić M.R., Pierce M., Hope H. et al. Trends in antipsychotic prescribing to children and adolescents in England: cohort study using 2000–19 primary care data // *Lancet Psychiatry*. – 2023. – Vol. 10 (2). – Pp. 119–128. – [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(22\)00404-7](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(22)00404-7)
9. Zito J.M., Pennap D., Safer D.J. Antidepressant use in Medicaid-insured youth: Trends, covariates, and future research needs // *Frontiers in Psychiatry*. – 2020. – Vol. 11. – Art. 113. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00113>
10. Mosolov S.N. Problemy psicheskogo zdorov'ja v uslovijah pandemii COVID-19 // *Zhurnal nevrologii i psihiatrii imeni S.S. Korsakova*. – 2020. – № 120 (5). – S. 7–15. – <https://doi.org/10.17116/jnevro20201200517>
11. Wu T., Jia X., Shi H. et al. Prevalence of mental health problems during the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis // *Journal of Affective Disorders*. – 2021. – Vol. 281. – Pp. 91–98. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.11.117>
12. Amill-Rosario A., Lee H., Zhang C., dosReis S. Psychotropic prescriptions during the COVID-19 pandemic among U.S. children and adolescents receiving mental health services // *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. – 2022. – Vol. 32 (7). – Pp. 408–414. – <https://doi.org/10.1089/cap.2022.0037>
13. Winters K.C., Arria A. Adolescent brain development and drugs // *The Prevention Researcher*. – 2011. – Vol. 18 (2). – Pp. 21–24.
14. Smith R.F., McDonald C.G., Bergstrom H.C., Ehlinger D.G., Brielmaier J.M. Adolescent nicotine induces persisting changes in development of neural connectivity // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. – 2015. – Vol. 55. – Pp. 432–443. – <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.05.019>
15. Dhein S. Different effects of cannabis abuse on adolescent and adult brain // *Pharmacology*. – 2020. – Vol. 105 (11–12). – Pp. 609–617. – <https://doi.org/10.1159/000509377>
16. Singal D., Chateau D., Struck S. et al. In utero antidepressants and neurodevelopmental outcomes in kindergarteners // *Pediatrics*. – 2020. – Vol. 145 (5). – Art. e20191157. – <https://doi.org/10.1542/peds.2019-1157>
17. Suarez E.A., Bateman B.T., Hernández-Díaz S. et al. Association of antidepressant use during pregnancy with risk of neurodevelopmental disorders in children // *Journal of the American Medical Association Internal Medicine*. – 2022. – Vol. 182 (11). – Pp. 1149–1160. – <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2022.4268>
18. Correll C.U., Carlson H.E. Endocrine and metabolic adverse effects of psychotropic medications in children and adolescents // *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. – 2006. – Vol. 45 (7). – Pp. 771–791. – <https://doi.org/10.1097/01.chi.0000220851.94392.30>
19. Libowitz M.R., Nurmi E.L. The burden of antipsychotic-induced weight gain and metabolic syndrome in children // *Frontiers in Psychiatry*. – 2021. – Vol. 12 – Art. 623681. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.623681>
20. Patel P.K., Leatham L.D., Currin D.L., Karlsgodt K.H. Adolescent neurodevelopment and vulnerability to psychosis // *Biological Psychiatry*. – 2021. – Vol. 89 (2). – Pp. 184–193. – <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2020.06.028>
21. Paolicelli R.C., Bolasco G., Pagani F. et al. Synaptic pruning by microglia is necessary for normal brain development // *Science*. – 2011. – Vol. 333 (6048). – Pp. 1456–1458. – <https://doi.org/10.1126/science.1202529>
22. Mallya A.P., Wang H.D., Lee H.N.R., Deutch A.Y. Microglial pruning of synapses in the prefrontal cortex during adolescence // *Cerebral Cortex*. – 2019. – Vol. 29. – Pp. 1634–1643. – <https://doi.org/10.1093/cercor/bhy061>
23. Germann M., Brederoo S.G., Sommer I.E.C. Abnormal synaptic pruning during adolescence underlying the development of psychotic disorders // *Current Opinion in Psychiatry*. – 2021. – Vol. 34 (3). – Pp. 222–227. – <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000696>
24. Moyer C.E., Shelton M.A., Sweet R.A. Dendritic spine alterations in schizophrenia // *Neuroscience Letters*. – 2015. – Vol. 601. – Pp. 46–53. – <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2014.11.042>
25. Shaw P., Kabani N.J., Lerch J.P. et al. Neurodevelopmental trajectories of the human cerebral cortex // *The Journal of Neuroscience*. – 2008. – Vol. 28 (14). – Pp. 3586–3594. – <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5309-07.2008>
26. Tau G.Z., Peterson B.S. Normal development of brain circuits // *Neuropsychopharmacology*. – 2010. – Vol. 35 (1). – Pp. 147–168. – <https://doi.org/10.1038/npp.2009.115>
27. Petanjek Z., Judaš M., Šimic G. et al. Extraordinary neoteny of synaptic spines in the human prefrontal cortex // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2011. – Vol. 108 (32). – Pp. 13281–13286. – <https://doi.org/10.1073/pnas.1105108108>
28. Kharitonova M., Martin R.E., Gabrieli J.D., Sheridan M.A. Cortical gray-matter thinning is associated with age-related improvements on executive function tasks // *Developmental Cognitive Neuroscience*. – 2013. – Vol. 6. – Pp. 61–71. – <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2013.07.002>
29. Zhou D., Lebel C., Treit S., Evans A., Beaulieu C. Accelerated longitudinal cortical thinning in adolescence // *Neuroimage*. – 2015. – Vol. 104. – Pp. 138–145. – <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.10.005>
30. Howard D.M., Adams M.J., Clarke T.K. et al. Genome-wide meta-analysis of depression identifies 102 independent variants and highlights the importance of the prefrontal brain regions // *Nature Neuroscience*. – 2019. – Vol. 22 (3). – Pp. 343–352. – <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0326-7>
31. Peters K.Z., Naneix F. The role of dopamine and endocannabinoid systems in prefrontal cortex development: Adolescence as a critical period // *Frontiers in Neural Circuits*. – 2022. – Vol. 16. – Art. 939235. – <https://doi.org/10.3389/fncir.2022.939235>

32. Suri D., Teixeira C.M., Cagliostro M.K., Mahadevia D., Ansorge M.S. Monoamine-sensitive developmental periods impacting adult emotional and cognitive behaviors // *Neuropsychopharmacology*. – 2015. – Vol. 40 (1). – Pp. 88–112. – <https://doi.org/10.1038/npp.2014.231>
33. Kraus C., Castrén E., Kasper S., Lanzenberger R. Serotonin and neuroplasticity – Links between molecular, functional and structural pathophysiology in depression // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. – 2017. – Vol. 77. – Pp. 317–326. – <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.03.007>
34. Illiano P., Leo D., Gainetdinov R.R., Pardo M. Early adolescence prefrontal cortex alterations in female rats lacking dopamine transporter // *Biomedicine*. – 2021. – Vol. 9 (2). – P. 157. – <https://doi.org/10.3390/biomedicine9020157>
35. Reynolds L.M., Flores C. Mesocorticolimbic dopamine pathways across adolescence: diversity in development // *Frontiers in Neural Circuits*. – 2021. – Vol. 15. – Art. 735625. – <https://doi.org/10.3389/fnirc.2021.735625>
36. Zhang Y.Q., Lin W.P., Huang L.P. et al. Dopamine D2 receptor regulates cortical synaptic pruning in rodents // *Nature Communications*. – 2021. – Vol. 12 (1). – Art. 6444. – <https://doi.org/10.1038/s41467-021-26769-9>
37. Cao Z., Ottino-Gonzalez J., Cupertino R.B. et al. Characterizing reward system neural trajectories from adolescence to young adulthood // *Developmental Cognitive Neuroscience*. – 2021. – Vol. 52. – Art. 101042. – <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2021.101042>
38. Toth B. Differential dopamine dynamics in adolescents and adults // *The Journal of Neuroscience*. – 2022. – Vol. 42 (14). – Pp. 2853–2855. – <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2492-21.2022.2022>
39. Pitzer M. The development of monoaminergic neurotransmitter systems in childhood and adolescence // *International Journal of Developmental Neuroscience*. – 2019. – Vol. 74. – Pp. 49–55. – <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2019.02.002>
40. Migliarini S., Pacini G., Pelosi B., Lunardi G., Pasqualetti M. Lack of brain serotonin affects postnatal development and serotonergic neuronal circuitry formation // *Molecular Psychiatry*. – 2013. – Vol. 18 (10). – Pp. 1106–1118. – <https://doi.org/10.1038/mp.2012.128>
41. Wegeer V., Moll G.H., Bagli M. et al. Persistently increased density of serotonin transporters in the frontal cortex of rats treated with fluoxetine during early juvenile life // *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. – 1999. – Vol. 9 (1). – Pp. 13–24. – <https://doi.org/10.1089/cap.1999.9.13>
42. Bock N., Quentin D.J., Hüther G. et al. Very early treatment with fluoxetine and reboxetine causing long-lasting change of the serotonin but not the noradrenaline transporter in the frontal cortex of rats // *The World Journal of Biological Psychiatry*. – 2005. – Vol. 6 (2). – Pp. 107–112. – <https://doi.org/10.1080/15622970510029731>
43. Badenhorst N.J., Brand L., Harvey B.H., Ellis S.M., Brink C.B. Long-term effects of pre-pubertal fluoxetine on behaviour and monoaminergic stress response in stress-sensitive rats // *Acta Neuropsychiatrica*. – 2017. – Vol. 29 (4). – Pp. 222–235. – <https://doi.org/10.1017/neu.2016.53>
44. Ansorge M.S., Zhou M., Lira A., Hen R., Gingrich J.A. Early-life blockade of the 5-HT transporter alters emotional behavior in adult mice // *Science*. – 2004. – Vol. 306 (5697). – Pp. 879–881. – <https://doi.org/10.1126/science.1101678>
45. Karpova N.N., Lindholm J., Pruunsild P., Timmusk T., Castrén E. Long-lasting behavioural and molecular alterations induced by early postnatal fluoxetine exposure are restored by chronic fluoxetine treatment in adult mice // *European Neuropsychopharmacology*. – 2009. – Vol. 19 (2). – Pp. 97–108. – <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2008.09.002>
46. Bock N., Gerlach M., Rothenberger A. Postnatal brain development and psychotropic drugs. Effects on animals and animal models of depression and attention-deficit/hyperactivity disorder // *Current Pharmaceutical Design*. – 2010. – Vol. 16 (22). – Pp. 2474–2483. – <https://doi.org/10.2174/138161210791959836>
47. Ansorge M.S., Morelli E., Gingrich J.A. Inhibition of serotonin but not norepinephrine transport during development produces delayed, persistent perturbations of emotional behaviors in mice // *The Journal of Neuroscience*. – 2008. – Vol. 28 (1). – Pp. 199–207. – <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3973-07.2008>
48. Yu Q., Teixeira C.M., Mahadevia D. et al. Dopamine and serotonin signaling during two sensitive developmental periods differentially impact adult aggressive and affective behaviors in mice // *Molecular Psychiatry*. – 2014. – Vol. 19 (6). – Pp. 688–698. – <https://doi.org/10.1038/mp.2014.10>
49. Bock N., Moll G.H., Wicker M. et al. Early administration of tiapride to young rats without long-lasting changes in the development of the dopaminergic system // *Pharmacopsychiatry*. – 2004. – Vol. 37 (4). – Pp. 163–167. – <https://doi.org/10.1055/s-2004-827171>
50. Козловский В.Л., Попов М.Ю., Костерин Д.Н., Лепик О.В. Гетерогенность механизма действия антидепрессантов // *Обзорные психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. – 2021. – № 55 (1). – С. 11–17. – <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2021-1-11-17>
51. Lian J., Deng C. The effects of antipsychotics on the density of cannabinoid receptors in selected brain regions of male and female adolescent juvenile rats // *Psychiatry Research*. – 2018. – Vol. 266. – Pp. 317–322. – <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.03.030>
52. Barrere-Cain R., Allard P. An understudied dimension: Why age needs to be considered when studying epigenetic-environment interactions // *Epigenetics Insights*. – 2020. – Vol. 13. – Art. 2516865720947014. – <https://doi.org/10.1177/2516865720947014>
53. Andersen S.L., Navalta C.P. Altering the course of neurodevelopment: a framework for understanding the enduring effects of psychotropic drugs // *International Journal of Developmental Neuroscience*. – 2004. – Vol. 22 (5–6). – Pp. 423–440. – <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2004.06.002>
32. Suri D., Teixeira C.M., Cagliostro M.K., Mahadevia D., Ansorge M.S. Monoamine-sensitive developmental periods impacting adult emotional and cognitive behaviors // *Neuropsychopharmacology*. – 2015. – Vol. 40 (1). – Pp. 88–112. – <https://doi.org/10.1038/npp.2014.231>
33. Kraus C., Castrén E., Kasper S., Lanzenberger R. Serotonin and neuroplasticity – Links between molecular, functional and structural pathophysiology in depression // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. – 2017. – Vol. 77. – Pp. 317–326. – <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.03.007>
34. Illiano P., Leo D., Gainetdinov R.R., Pardo M. Early adolescence prefrontal cortex alterations in female rats lacking dopamine transporter // *Biomedicine*. – 2021. – Vol. 9 (2). – P. 157. – <https://doi.org/10.3390/biomedicine9020157>
35. Reynolds L.M., Flores C. Mesocorticolimbic dopamine pathways across adolescence: diversity in development // *Frontiers in Neural Circuits*. – 2021. – Vol. 15. – Art. 735625. – <https://doi.org/10.3389/fnirc.2021.735625>
36. Zhang Y.Q., Lin W.P., Huang L.P. et al. Dopamine D2 receptor regulates cortical synaptic pruning in rodents // *Nature Communications*. – 2021. – Vol. 12 (1). – Art. 6444. – <https://doi.org/10.1038/s41467-021-26769-9>
37. Cao Z., Ottino-Gonzalez J., Cupertino R.B. et al. Characterizing reward system neural trajectories from adolescence to young adulthood // *Developmental Cognitive Neuroscience*. – 2021. – Vol. 52. – Art. 101042. – <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2021.101042>
38. Toth B. Differential dopamine dynamics in adolescents and adults // *The Journal of Neuroscience*. – 2022. – Vol. 42 (14). – Pp. 2853–2855. – <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2492-21.2022.2022>
39. Pitzer M. The development of monoaminergic neurotransmitter systems in childhood and adolescence // *International Journal of Developmental Neuroscience*. – 2019. – Vol. 74. – Pp. 49–55. – <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2019.02.002>
40. Migliarini S., Pacini G., Pelosi B., Lunardi G., Pasqualetti M. Lack of brain serotonin affects postnatal development and serotonergic neuronal circuitry formation // *Molecular Psychiatry*. – 2013. – Vol. 18 (10). – Pp. 1106–1118. – <https://doi.org/10.1038/mp.2012.128>
41. Wegeer V., Moll G.H., Bagli M. et al. Persistently increased density of serotonin transporters in the frontal cortex of rats treated with fluoxetine during early juvenile life // *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. – 1999. – Vol. 9 (1). – Pp. 13–24. – <https://doi.org/10.1089/cap.1999.9.13>
42. Bock N., Quentin D.J., Hüther G. et al. Very early treatment with fluoxetine and reboxetine causing long-lasting change of the serotonin but not the noradrenaline transporter in the frontal cortex of rats // *The World Journal of Biological Psychiatry*. – 2005. – Vol. 6 (2). – Pp. 107–112. – <https://doi.org/10.1080/15622970510029731>
43. Badenhorst N.J., Brand L., Harvey B.H., Ellis S.M., Brink C.B. Long-term effects of pre-pubertal fluoxetine on behaviour and monoaminergic stress response in stress-sensitive rats // *Acta Neuropsychiatrica*. – 2017. – Vol. 29 (4). – Pp. 222–235. – <https://doi.org/10.1017/neu.2016.53>
44. Ansorge M.S., Zhou M., Lira A., Hen R., Gingrich J.A. Early-life blockade of the 5-HT transporter alters emotional behavior in adult mice // *Science*. – 2004. – Vol. 306 (5697). – Pp. 879–881. – <https://doi.org/10.1126/science.1101678>
45. Karpova N.N., Lindholm J., Pruunsild P., Timmusk T., Castrén E. Long-lasting behavioural and molecular alterations induced by early postnatal fluoxetine exposure are restored by chronic fluoxetine treatment in adult mice // *European Neuropsychopharmacology*. – 2009. – Vol. 19 (2). – Pp. 97–108. – <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2008.09.002>
46. Bock N., Gerlach M., Rothenberger A. Postnatal brain development and psychotropic drugs. Effects on animals and animal models of depression and attention-deficit/hyperactivity disorder // *Current Pharmaceutical Design*. – 2010. – Vol. 16 (22). – Pp. 2474–2483. – <https://doi.org/10.2174/138161210791959836>
47. Ansorge M.S., Morelli E., Gingrich J.A. Inhibition of serotonin but not norepinephrine transport during development produces delayed, persistent perturbations of emotional behaviors in mice // *The Journal of Neuroscience*. – 2008. – Vol. 28 (1). – Pp. 199–207. – <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3973-07.2008>
48. Yu Q., Teixeira C.M., Mahadevia D. et al. Dopamine and serotonin signaling during two sensitive developmental periods differentially impact adult aggressive and affective behaviors in mice // *Molecular Psychiatry*. – 2014. – Vol. 19 (6). – Pp. 688–698. – <https://doi.org/10.1038/mp.2014.10>
49. Bock N., Moll G.H., Wicker M. et al. Early administration of tiapride to young rats without long-lasting changes in the development of the dopaminergic system // *Pharmacopsychiatry*. – 2004. – Vol. 37 (4). – Pp. 163–167. – <https://doi.org/10.1055/s-2004-827171>
50. Козловский В.Л., Попов М.Ю., Костерин Д.Н., Лепик О.В. Гетерогенность механизма действия антидепрессантов // *Обзорные психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. – 2021. – № 55 (1). – С. 11–17. – <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2021-1-11-17>
51. Lian J., Deng C. The effects of antipsychotics on the density of cannabinoid receptors in selected brain regions of male and female adolescent juvenile rats // *Psychiatry Research*. – 2018. – Vol. 266. – Pp. 317–322. – <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.03.030>
52. Barrere-Cain R., Allard P. An understudied dimension: Why age needs to be considered when studying epigenetic-environment interactions // *Epigenetics Insights*. – 2020. – Vol. 13. – Art. 2516865720947014. – <https://doi.org/10.1177/2516865720947014>
53. Andersen S.L., Navalta C.P. Altering the course of neurodevelopment: a framework for understanding the enduring effects of psychotropic drugs // *International Journal of Developmental Neuroscience*. – 2004. – Vol. 22 (5–6). – Pp. 423–440. – <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2004.06.002>

54. Singh M.K., Chang K.D. The neural effects of psychotropic medications in children and adolescents // Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America. – 2012. – Vol. 21 (4). – Pp. 753–771. – <https://doi.org/10.1016/j.chc.2012.07.010>
55. Lu L., Mills J.A., Li H. et al. Acute neurofunctional effects of escitalopram in pediatric anxiety: A double-blind, placebo-controlled trial // Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. – 2021. – Vol. 60 (10). – Pp. 1309–1318. – <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2020.11.023>
56. Capitão L.P., Chapman R., Filippini N. et al. Acute neural effects of fluoxetine on emotional regulation in depressed adolescents // Psychological Medicine. – 2023. – Vol. 53 (10). – Pp. 4799–4810. – <https://doi.org/10.1017/S0033291722001805>
57. Croen L.A., Grether J.K., Yoshida C.K., Odouli R., Hendrick V. Antidepressant use during pregnancy and childhood autism spectrum disorders // Archives of General Psychiatry. – 2011. – Vol. 68 (11). – Pp. 1104–1112. – <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.73>
58. de Vries N.K., van der Veere C.N., Reijneveld S.A., Bos A.F. Early neurological outcome of young infants exposed to selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy: results from the observational SMOK study // PLoS One. – 2013. – Vol. 8 (5). – Art. e64654. – <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064654>
59. Dawe S., Davis P., Lapworth K., McKetin R. Mechanisms underlying aggressive and hostile behavior in amphetamine users // Current Opinion in Psychiatry. – 2009. – Vol. 22 (3). – Pp. 269–273. – <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e32832a1dd4>
60. Salmanzadeh H., Ahmadi-Soleimani S.M., Pachenari N. et al. Adolescent drug exposure: A review of evidence for the development of persistent changes in brain function // Brain Research Bulletin. – 2020. – Vol. 156. – Pp. 105–117. – <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2020.01.007>
54. Singh M.K., Chang K.D. The neural effects of psychotropic medications in children and adolescents // Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America. – 2012. – Vol. 21 (4). – Pp. 753–771. – <https://doi.org/10.1016/j.chc.2012.07.010>
55. Lu L., Mills J.A., Li H. et al. Acute neurofunctional effects of escitalopram in pediatric anxiety: A double-blind, placebo-controlled trial // Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. – 2021. – Vol. 60 (10). – Pp. 1309–1318. – <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2020.11.023>
56. Capitão L.P., Chapman R., Filippini N. et al. Acute neural effects of fluoxetine on emotional regulation in depressed adolescents // Psychological Medicine. – 2023. – Vol. 53 (10). – Pp. 4799–4810. – <https://doi.org/10.1017/S0033291722001805>
57. Croen L.A., Grether J.K., Yoshida C.K., Odouli R., Hendrick V. Antidepressant use during pregnancy and childhood autism spectrum disorders // Archives of General Psychiatry. – 2011. – Vol. 68 (11). – Pp. 1104–1112. – <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.73>
58. de Vries N.K., van der Veere C.N., Reijneveld S.A., Bos A.F. Early neurological outcome of young infants exposed to selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy: results from the observational SMOK study // PLoS One. – 2013. – Vol. 8 (5). – Art. e64654. – <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064654>
59. Dawe S., Davis P., Lapworth K., McKetin R. Mechanisms underlying aggressive and hostile behavior in amphetamine users // Current Opinion in Psychiatry. – 2009. – Vol. 22 (3). – Pp. 269–273. – <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e32832a1dd4>
60. Salmanzadeh H., Ahmadi-Soleimani S.M., Pachenari N. et al. Adolescent drug exposure: A review of evidence for the development of persistent changes in brain function // Brain Research Bulletin. – 2020. – Vol. 156. – Pp. 105–117. – <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2020.01.007>

Бланк бесплатной подписки на журнал «Современная терапия психических расстройств»				
Ф.И.О.				
Место работы				
Специальность				
Почтовый адрес				
индекс		республика, край, область		
город			улица	
дом №		корп.		кв. №
Адрес электронной почты				
Согласен на персональную обработку данных в соответствии с законом РФ № 152-ФЗ «О защите персональных данных» от 27 июля 2006 г.				
Дата _____ Подпись _____				
Подтвержаю, что я являюсь медицинским работником <input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет				
Заполненные бланки высылайте по адресу: 107076, Москва, ул. Потешная, д. 3, Московский НИИ психиатрии, проф. Мосолову С.Н. или по e-mail: www.psypharma@yandex.ru				

Опыт применения транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) для лечения кататонической симптоматики (анализ клинического случая)

Н.В. Маслеников¹, Э.Э. Цукарзи¹, С.Н. Мосолов^{1, 2}

¹ Московский НИИ психиатрии — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Кататония является потенциально опасным для жизни синдромом, встречающимся при различных нозологиях, среди которых шизофрения, аффективные расстройства, органические и соматические заболевания, интоксикации. Бензодиазепины и электросудорожная терапия (ЭСТ) являются методами первого выбора при кататонической симптоматике, что указано в ряде национальных и международных рекомендаций. В то же время фармакотерапия не всегда эффективна, а ЭСТ в большинстве случаев малодоступна, а иногда и противопоказана. В качестве альтернативы ЭСТ рассматривается такой неинвазивный метод стимуляции мозга, как транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС). Модуляция электромагнитными импульсами нейрональной активности таких областей мозга, как дорсолатеральная префронтальная кора и орбитофронтальная кора, позволяет опосредованно воздействовать на подкорковые структуры, вовлеченные в патогенез кататонии. В настоящей статье освещены данные литературы о применении ТМС при кататонии, а также представлен клинический случай с его анализом. 24-летнему пациенту с диагнозом «шизофрения, кататоническая форма» (F20.2 по МКБ-10) проведен 21 сеанс 15 Гц ТМС (6 на область проекции левой дорсолатеральной префронтальной коры и 15 билатерально) по 3600 импульсов. За время лечения показатели по шкале оценки кататонии Буша — Френсиса (BFQRS) снизились с 22 до 10 баллов. Ввиду отсутствия данных рандомизированных клинических исследований уровень достоверности доказательств эффективности ТМС при кататонии считается слабым. Тем не менее различные протоколы ТМС при кататоническом синдроме нуждаются в дальнейшем изучении; кроме того, ТМС, по-видимому, можно рассматривать в качестве варианта поддерживающей терапии после успешного курса ЭСТ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: кататония, шизофрения, транскраниальная магнитная стимуляция, ТМС, электросудорожная терапия, ЭСТ, дорсолатеральная префронтальная кора

КОНТАКТЫ: Маслеников Никита Валерьевич, maniki1980@rambler.ru, ORCID: 0000-0003-3193-2735
Цукарзи Эдуард Эдуардович, tsukarzi@gmail.com, ORCID: 0000-0002-5443-3405
Мосолов Сергей Николаевич, profmosolov@gmail.com, ORCID: 0000-0002-5749-3964

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Маслеников Н.В., Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н. Опыт применения транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) для лечения кататонической симптоматики (анализ клинического случая) // Современная терапия психических расстройств. — 2024. — № 1. — С. 54–60. — DOI: 10.21265/PSYPH.2024.97.71.006

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical Case of Usage of Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) for the Treatment of Catatonia (Case Report and Analysis)

N.V. Maslenikov¹, E.E. Tsukarzi¹, S.N. Mosolov^{1, 2}

¹ Moscow Research Institute of Psychiatry – branch of the V.P. Serbsky National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

SUMMARY

Catatonia is a potentially life-threatening syndrome which occurs in different diseases such as schizophrenia, affective disorders, organic and somatic conditions, intoxications. Benzodiazepines and electroconvulsive therapy (ECT) are the methods of choice for the treatment of catatonia as stated in national and international guidelines. At the same time pharmacotherapy is not always effective and ECT is not readily available and sometimes contraindicated. Such a noninvasive brain stimulation method as transcranial magnetic stimulation (TMS) is considered as an alternative to ECT. Modulation of neuronal activity of such brain areas as dorsolateral prefrontal cortex and orbitofrontal cortex by electromagnetic pulses enables to act indirectly upon subcortical regions which involved in pathogenesis of catatonia. This article reviews literature data concerning application of TMS in patients with catatonia, case report and its analysis is provided. A 24-year-old male patient with diagnosis "Schizophrenia, catatonic type" (ICD-10 – F20.2) underwent 21 sessions of 15 Hz TMS (6 on left dorsolateral prefrontal cortex and 15 bilateral) of 3600 pulses. After the treatment course Bush-Francis Catatonia Rating Scale (BFCRS) score decreased from 22 to 10. Taking into account absence of randomized controlled trials, level of evidence of TMS effectiveness in catatonia is considered low. Nevertheless, different protocols of TMS in patients with catatonia require further research. Moreover, TMS might be considered as an option of supporting treatment after a successful course of ECT.

KEY WORDS: catatonia, schizophrenia, transcranial magnetic stimulation, TMS, electroconvulsive therapy, ECT, dorsolateral prefrontal cortex

CONTACTS: Maslenikov Nikita Valerievich, maniki1980@rambler.ru, ORCID: 0000-0003-3193-2735

Tsukarzi Eduard Eduardovich, tsukarzi@gmail.com, ORCID: 0000-0002-5443-3405

Mosolov Sergey Nikolaevich, profmosolov@gmail.com, ORCID: 0000-0002-5749-3964

CITATION: Maslenikov N.V., Tsukarzi E.E., Mosolov S.N. Application of Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) in Combination with Antidepressants for the Treatment of Catatonia (Case Report and Analysis) / *Sovrem. ter. psih. rasstrojstv* [Current Therapy of Mental Disorders]. – 2024. – No. 1. – Pp. 54–60. – DOI: 10.21265/PSYPH.2024.97.71.006 [in Russian]

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

Введение

Кататония является тяжелым и потенциально опасным для жизни психомоторным синдромом, встречающимся при различных психических заболеваниях. В масштабных популяционных исследованиях кататонические симптомы выявлялись у 10 % стационарных психиатрических пациентов, при этом синдром в развернутом виде встречается значительно реже [1, 2]. Традиционно большинство психиатров рассматривают кататонию в первую очередь как подтип шизофрении. Вместе с тем известно, что только около у 1/3 пациентов с кататонией устанавливается диагноз шизофрении, в то время как большая часть случаев рассматривается в рамках других, преимущественно аффективных расстройств [2, 3]. Наиболее часто кататонические нарушения отмечаются при биполярном расстройстве: по некоторым данным, у более чем 40 % пациентов выявляются те или иные кататонические симптомы [4]. Развитие кататонии возможно и при других психических расстройствах, таких как посттравматическое стрессовое расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство, алкогольный делирий, бензодиазепиновая зависимость и расстройства аутистического спектра [5–8]. Наконец, до 25 % случаев кататонии рассматриваются как проявления различной соматической или неврологической патологии [2, 9], а также такой относительно новой диагностической категории, как аутоиммунный анти-NMDA-рецепторный энцефалит [8, 10–12].

На основе этих наблюдений в DSM-5 [13] и МКБ-11 [14] кататония рассматривается как самостоятельный синдром и выделена в отдельную диагно-

стическую категорию. Кататония может возникать при различных психических расстройствах, таких как аффективные расстройства, шизофрения и другие психотические расстройства, а также при нарушениях развития нервной системы, и ее могут вызывать психоактивные вещества, в том числе лекарственные средства. В рамках дименсионального подхода в DSM-5 разработаны специальные диагностические критерии уточняющего спецификатора «Кататонические черты» [15]. В соответствии с ними кататония устанавливается при наличии в клинической картине минимум трех симптомов из нижеперечисленных: ступор; негативизм; принятие необычных, часто вычурных поз; манерность; каталепсия; мутизм; восковая гибкость; стереотипии; агитация; гримасничанье; эхолалия или эхопраксия. В дополнение на основе преобладающих симптомов выделены три клинических подтипа кататонии: ступор, кататоническое возбуждение и злокачественная кататония.

На субстратном уровне развитие кататонии связывается с гиперактивностью премоторных областей коры, что подчеркивает значимость патологии двигательной сферы при шизофрении [16]. Хотя происхождение этой гиперактивации пока еще недостаточно ясно, ее потенциальными механизмами являются нарушения нейронального развития и процессов коркового торможения, а также избыточная активация ингибирующих проекций между корой и базальными ганглиями [16, 17]. Кроме того, показана заинтересованность боковой части орбитофронтальной коры (ОФК), которая единой нейросетью связана с префронтальной корой в процессе эмоциональной переработки информации [18].

Бензодиазепины и электросудорожная терапия (ЭСТ) являются методами первого выбора при

кататонической симптоматике, что указано в ряде национальных и международных рекомендаций [19, 20]. В лечении кататонии в рамках шизофрении также могут использоваться некоторые антипсихотические препараты в небольших дозировках при отсутствии рисков развития злокачественного нейролептического синдрома [19, 21, 22]. Однако бензодиазепины и другая лекарственная терапия часто недостаточно эффективны, а применение ЭСТ в большом числе случаев ограничено недоступностью метода либо наличием противопоказаний к применению анестезиологического пособия ввиду тяжелого соматического состояния таких пациентов. В качестве новых терапевтических возможностей в последние годы обоснованно рассматриваются такие неинвазивные методы стимуляции мозга, как транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) и транскраниальная электростимуляция прямым током, которые обеспечивают воздействие на отдельные структуры мозга, модулируя нейрональную активность и коннективность нейрональных сетей [23, 24].

Следующее клиническое наблюдение демонстрирует опыт применения ТМС при кататоническом синдроме.

Клинический случай

Анамнез

Пациент Л., 24 года. Болен с 22 лет, когда постепенно практически перестал разговаривать с близкими, выходить из дома. В дальнейшем подолгу стоял, чаще у окна, при попытке сдвинуть его с места оказывал сопротивление. В течение месяца вышеописанные проявления нарастали, также практически перестал принимать пищу. Тогда же родными была вызвана бригада дежурного психиатра и пациент был госпитализирован. В первую неделю терапии на фоне лечения малыми дозами rispеридона наблюдалось нарастание ступора, сопровождавшееся гипертермией и повышением креатинфосфокиназы (КФК). Был отменен rispеридон и назначена инфузионная терапия. После обследования через несколько дней был начат курс билатеральной ЭСТ. Всего было проведено восемь сеансов, первые три — ежедневно, в дальнейшем — три сеанса в неделю. Первые признаки улучшения отмечались уже после двух процедур. После четвертого сеанса ЭСТ была зарегистрирована существенная редукция симптоматики. Положительная терапевтическая динамика наблюдалась в дальнейшем к окончанию курса терапии. Возможное наличие другой психопатологической симптоматики, в том числе обманов восприятия, выявить не удалось. Пациент был выписан с диагнозом «шизофрения, кататоническая форма» и рекомендацией продолжения подобранной терапии оланзапином 7,5 мг/сут.

После выписки отмечалось сохранение сниженной активности, был малообщителен, ограничил социальные контакты. Не пытался трудоустроиться, но выполнял разовые поручения, связанные с работой отца. Лекарства принимал около года, препарат переносил хорошо, в дальнейшем его прием прекратил. В течение последующих 6–8 месяцев состояние

оставалось относительно стабильным. Однако в последующем его двигательная активность стала вновь постепенно снижаться, пациент практически перестал общаться с близкими, много лежал. Последние несколько дней перед госпитализацией перестал вставать с постели, почти не ел, только пил жидкость. С трудом был доставлен родственниками в Московский НИИ психиатрии.

Психический статус при поступлении

Во время осмотра лежит в постели в одной позе, закрыв глаза. В контакт вступает после многократных обращений, на вопросы чаще не отвечает либо дает односложные ответы. Сопротивляется осмотру, сильно зажмуривает глаза. Мышечный тонус повышен. При попытке опустить поднятую руку она застывает. Самостоятельно встает для того, чтобы сходить в туалет. Периодически просит попить. Пищу принимает самостоятельно, ест мало и очень медленно. Наличие обманов восприятия и других психотических симптомов выявить не удается.

Соматический статус

Без особенностей, клинический и биохимический анализы крови в пределах нормы, КФК в норме.

Неврологический статус

Лицевая мускулатура симметричная. Язык не показывает, сжимает зубы. Зрачки обычного размера, правый равен левому, фотореакция живая, нистагма нет. Сухожильные рефлексy симметричные. Тонус мышц повышен. Пальценосовую пробу выполнить не удается. Очаговой и менингеальной симптоматики не выявлено.

С момента поступления в течение пяти дней проводилась парентеральная терапия диазепамом в суммарной дозировке 20 мг/сут. Отмечалась незначительная терапевтическая динамика в виде уменьшения выраженности мышечной ригидности и симптома восковой гибкости. Пациенту был предложен курс ЭСТ, однако согласия на проведение процедуры получено не было. Тяжесть состояния больного не расценивалась как критическая, что не давало оснований для проведения ЭСТ в недобровольном порядке по жизненным показаниям (пациент принимает пищу, самостоятельно передвигается). Было принято решение о терапии ТМС, пациент подписал информированное согласие на ее проведение. Перед началом терапии состояние больного было оценено по стандартной версии (23 пункта) шкалы оценки кататонии Буша — Френсиса (BFCRS) [25], при этом суммарный рейтинг составил 22 балла. Было проведено шесть ежедневных сеансов ТМС левой дорсолатеральной префронтальной коры (ДЛПФК) с частотой 15 Гц и интенсивностью 100 %, 3600 импульсов за сеанс на фоне продолжавшейся терапии диазепамом. В связи с отсутствием эффекта (BFCRS — 20 баллов) дальнейшие сеансы проводились по билатеральной методике на область проекции левой и правой ДЛПФК, по 1800 импульсов за сессию на каждую сторону. Диазепам был заменен бромдигидрохлорфенилбензодиазепином (феназепамом) в дозе 4 мг/сут перорально. После

проведения семи сеансов была отмечена положительная динамика: уменьшились проявления негативизма, стал лучше реагировать на обращения врача и выполнять инструкции. Однако большую часть времени сидел на кровати, иногда немного ходил по отделению. На вопросы отвечал односложно, с задержкой. Общий балл по шкале BFCRS составлял 14. Курс ТМС по билатеральной методике был продолжен. К лечению был присоединен клозапин в стартовой дозировке 12,5 мг/сут, а с третьего дня приема — 25 мг/сут. В дальнейшем дозировка клозапина была повышена до 37,5 мг/сут, а дозировка феназепама снижена до 2 мг/сут. Всего пациенту был проведен 21 сеанс ТМС (6 на область проекции левой ДЛПФК и 15 билатерально). К окончанию курса ТМС сохранялась незначительная резидуальная кататоническая симптоматика (BFCRS — 10 баллов).

Анализ случая

Диагноз по МКБ-10: шизофрения, кататоническая форма (F20.2).

Квалификация достаточно чистого кататонического синдрома без признаков помрачения сознания (люцидной кататонии) представляется обоснованной. Дополнительным инструментом, верифицирующим ведущий кататонический синдром, служат результаты оценки по шкале BFCRS, которая является высокочувствительным общепринятым инструментом для психометрической оценки и мониторинга данных состояний. Диагноз «шизофрения», несмотря на отсутствие галлюцинаторно-бредовой симптоматики, также является предпочтительным. Для его окончательного установления необходимо исключить неврологические диагнозы, в частности аутоиммунный NMDA-энцефалит.

Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует эффект применения ТМС для лечения кататонической симптоматики. Несмотря на частичный клинический ответ, данный случай иллюстрирует опыт и возможность использования ТМС в качестве альтернативы ЭСТ, применявшейся во время предыдущей госпитализации. У пациента последовательно использовались уни- и билатеральные протоколы ТМС на область проекции ДЛПФК и была обнаружена несколько большая эффективность билатеральной аппликации. Благодаря возможности сравнения эффективности двух протоколов ТМС у одного пациента данное клиническое наблюдение представляет собой не только практический, но и научный интерес. Тем не менее отметим, что пациент, как часто бывает в реальной клинической практике, находился на комбинированной терапии, которая включала ТМС, бензодиазепины, а затем и небольшие дозы антипсихотиков (клозапин). Поэтому сделать точные выводы о размере терапевтического эффекта ТМС при кататонической симптоматике не представляется возможным.

Обсуждение

Данные о применении ТМС при кататонии ограничены. В недавнем систематическом обзоре М. Hansbauer et al. (2020) [23] было найдено 11 статей, посвященных этой тематике, 2 из которых являлись публикацией предварительных результатов незавершенных исследований, а 9 — описанием отдельных клинических случаев. Дизайн самого крупного рандомизированного клинического исследования включал рандомизированный перекрестный набор пациентов с периодической кататонией в группы с различными областями стимуляции: дополнительной моторной области и ДЛПФК [26], что соответствует современным представлениям о патофизиологии кататонии. По предварительным данным этого исследования, у 2 из 10 пациентов ТМС превзошла ЭСТ по эффективности [26]. Из 9 найденных клинических наблюдений в 5 стимулировалась левая ДЛПФК, в 2 — ДЛПФК билатерально, в 1 — правая ДЛПФК, еще в 1 последовательно стимулировались левая ДЛПФК, правая ДЛПФК и ОФК. В большинстве случаев применялась высокочастотная стимуляция 10–20 Гц, число импульсов за сессию варьировалось от 800 до 3000, число сеансов — от 7 до 108. В 5 наблюдениях кататонический синдром был диагностирован в рамках шизофрении, в 3 — аффективных расстройств, в 1 — органического заболевания центральной нервной системы.

Для объективной оценки кататонической симптоматики специальная шкала BFCRS [25] применялась только в 5 публикациях. Лишь в 1 клиническом наблюдении Trojak B. et al. (2014) [27] эффект ТМС был расценен как недостаточный, в остальных 8 отмечалось уменьшение выраженности симптоматики [28–35]. Однако при интерпретации приведенных данных необходимо делать поправку на то, что клинические наблюдения с отрицательными результатами публикуются редко. Помимо этого следует учитывать гетерогенность причин, вызывающих кататонию. Так как в патогенезе различных психических заболеваний задействованы разные нейросети, это отражается на выборе точек и протоколов стимуляции. В представленной таблице приведены характеристики клинических случаев применения ТМС при кататонии из систематического обзора М. Hansbauer et al. (2020) [23, 24].

Выводы

Ввиду отсутствия данных рандомизированных клинических исследований уровень достоверности доказательств эффективности ТМС при кататонии считается слабым (С) [36]. Тем не менее различные протоколы ТМС при кататоническом синдроме нуждаются в дальнейшем изучении; кроме того, ТМС, по-видимому, можно рассматривать в качестве варианта поддерживающей терапии после успешного курса ЭСТ.

Таблица. Характеристики клинических случаев применения ТМС при кататонии
Table. Characteristics of TMS case reports in catatonia

Параметр	Источник									
	Trojak et al., 2014 [27]	Grisaru et al., 1998 [28]	Saba et al., 2002 [29]	Di Michele and Bolino, 2006 [30]	Kate et al., 2011 [31]	Takamiya et al., 2015 [32]	Marei and Rashed, 2017 [33]	Stip et al., 2017 [34]	Sharma et al., 2018 [35]	
Подтип	Шизофрения	Шизофрения	Шизофрения	Биполярное расстройство	Органическая	Биполярное расстройство	Шизофрения	Шизофрения	Шизофрения	
Фоновый балл по VFQRS	23	Не применялась	19	Не применялась	32	Не применялась	31–46	10	10	
Конечный балл по VFQRS	20	Не применялась	3	Не применялась	9	Не применялась	<15	2	2	
Область стимуляции	Левая и правая ДЛПФК и ОФК (последовательно)	Правая ДЛПФК	Левая ДЛПФК	Левая ДЛПФК	Билатеральная ДЛПФК	Левая ДЛПФК	Билатеральная ДЛПФК	Левая ДЛПФК	Левая ДЛПФК	
Частота, Гц	10	20	10	20	10–20	10	20	10	10	
Интенсивность, % ПМО	110	65–100	80	80	80	120	110	100	100	
Количество импульсов за сессию	2000	800	1600	400	1480	3000	3000	1200	1200	
Количество сессий	80	10	10	7	10	20	108	19	19	
Общее число импульсов	160 000	8 000	16 000	2 800	14 800	60 000	32 400	22 800	22 800	
Пол	М	Ж	Ж	Ж	Ж	М	М	Ж	Ж	
Возраст	45	24	18	75	22	63	54	16	16	
Предыдущая ЭСТ	1 сеанс	Рассматривалась	Нет	Нет данных	Отказалась	Да	556 сеансов	Нет	Нет	
Улучшение	Недостаточное	Быстрое	Быстрое	Быстрое и длительное	Быстрое и длительное	Быстрое	Быстрое но вериабельный	Быстрое и длительное	Быстрое и длительное	

Примечание. Ж – женщина; М – мужчина; ПМО – порог моторного ответа.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Francis A, Fink M., Appiani F. et al. Catatonia in diagnostic and statistical manual of mental disorders. Fifth edition // Journal of ECT. – 2010. – Vol. 26, no. 4. – Pp. 246–247. – <https://doi.org/10.1097/YCT.0b013e3181fe28bd>
- Pommepuy N., Januel D. Catatonia: resurgence of a concept. A review of the international literature // L'Encephale. – 2002. – Vol. 28, no. 6 (1). – Pp. 481–492.
- Rosebush P.I., Mazurek M.F. Catatonia and its treatment // Schizophrenia Bulletin. – 2010. – Vol. 36, no. 2. – Pp. 239–242. – <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp141>
- Конорева А.Е., Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н. Кататония — диагностика и современные подходы к лечению // Современная терапия психических расстройств. – 2019. – № 4. – С. 2–10.
- Moskowitz A.K. "Scared stiff": Catatonia as an evolutionary-based fear response // Psychological Review. – 2004. – Vol. 111, no. 4. – Pp. 984–1002. – <https://doi.org/10.1037/0033-295X.111.4.984>
- Fontenelle L.F., Lauterbach E.C., Telles L.L. et al. Catatonia in obsessive-compulsive disorder: Etiopathogenesis, differential diagnosis, and clinical management // Cognitive and Behavioral Neurology. – 2007. – Vol. 20, no. 1. – Pp. 21–24. – <https://doi.org/10.1097/WNN.0b013e31802e3bc6>
- Geoffroy P.A., Rolland B., Cottencin O. Catatonia and alcohol withdrawal: a complex and underestimated syndrome // Alcohol. – 2012. – Vol. 47, no. 3. – Pp. 288–290. – <https://doi.org/10.1093/alcalc/agn170>
- Sienaert P., Dhossche D.M., Vancampfort D. et al. A clinical review of the treatment of catatonia // Frontiers in Psychiatry. – 2014. – Vol. 5. – Art. 181. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2014.00181>
- Daniels J. Catatonia: clinical aspects and neurobiological correlates // Journal Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience. – 2009. – Vol. 21, no. 4. – Pp. 371–380. – <https://doi.org/10.1176/jnp.2009.21.4.371>
- Dalmaj J., Gleichman A. J., Hughes E. G. et al. Anti-NMDA-Areceptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies // Lancet Neurology. – 2008. – Vol. 12, no. 7. – Pp. 1091–1098. – [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70224-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70224-2)
- Gulyayeva N.A., Massie M.J., Duhamel K.N. Anti-NMDA receptor encephalitis: psychiatric presentation and diagnostic challenges from psychosomatic medicine perspective // Palliative Support Care. – 2014. – Vol. 12, no. 2. – Pp. 159–163. – <https://doi.org/10.1017/S1478951513000515>
- Малин Д.И., Цукарзи Э.Э., Потопов И.В., Субботин К.Ю. Дифференциальная диагностика и терапия фебрильной кататонии на современном этапе развития психиатрии (описание клинического случая) // Современная терапия психических расстройств. – 2020. – № 1. – С. 38–44.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. – Fifth edition. – Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2013.
- World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. – 11th ed. – 2019. – Available at: <https://icd.who.int/> (accessed February 14, 2024).
- Tandon R., Heckers S., Bustillo J. Catatonia in DSM-5 // Schizophrenia Research. – 2013. – Vol. 150, no. 1. – Pp. 26–30. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.04.034>
- Walther S., Stegmayer, K., Wilson, J. E., Heckers, S. Structure and neural mechanisms of catatonia // Lancet Psychiatry. – 2019. – Vol. 7, no. 6. – Pp. 610–619. – [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30474-7](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30474-7)
- Walther S., Mittal V.A. Motor system pathology in psychosis // Current Psychiatry Reports. – 2017. – Vol. 19. – Art. 97. – <https://doi.org/10.1007/s11920-017-0856-9>
- Elul P., Choucha W. Neurobiological approach of catatonia and treatment perspectives // Frontier Psychiatry. – 2015. – Vol. 6. – Pp. 182–189. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2015.00182>
- Hasan A., Falkai P., Wobrock T. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance // World Journal of Biological Psychiatry. – 2012. – Vol. 13, no. 5. – Pp. 318–378. – <https://doi.org/10.3109/15622975.2012.696143>
- Madigand J., Lebain P., Callery G., Dollfus S. Catatonic syndrome: From detection to therapy // Encephale. – 2016. – Vol. 42. – Pp. 340–345. – <https://doi.org/10.1016/j.encep.2015.09.008>
- Кекелидзе З.И., Малин Д.И., Мосолов С.Н. и др. Фебрильная кататония. Клинические рекомендации. Взрослые / Минздрав РФ. – М., 2021. – 29 с. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/649_1#doc_a1 (дата обращения 20.02.2024).
- Еричев А.Н., Лутова Н.Б., Масленников Н.В. и др. Шизофрения. Клинические рекомендации. Взрослые / Минздрав РФ. – М., 2021. – 133 с. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/451_2#doc_a1 (дата обращения 20.02.2024).
- Hansbauer M., Wagner E., Strube W. et al. rTMS and tDCS for the treatment of catatonia: a systematic review // Schizophrenia Research. – 2020. – Vol. 222. – Pp. 73–78. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.05.028>
- Захарова Н.В., Мамедова Г.Ш., Шкуринова А.А. Транскраниальная магнитная стимуляция головного мозга для лечения кататонии: методические рекомендации. – М.: ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 имени Н.А. Алексеева» Департамента здравоохранения Москвы, 2022. – 107 с.
- Francis A, Fink M., Appiani F. et al. Catatonia in diagnostic and statistical manual of mental disorders. Fifth edition // Journal of ECT. – 2010. – Vol. 26, no. 4. – Pp. 246–247. – <https://doi.org/10.1097/YCT.0b013e3181fe28bd>
- Pommepuy N., Januel D. Catatonia: resurgence of a concept. A review of the international literature // L'Encephale. – 2002. – Vol. 28, no. 6 (1). – Pp. 481–492.
- Rosebush P.I., Mazurek M.F. Catatonia and its treatment // Schizophrenia Bulletin. – 2010. – Vol. 36, no. 2. – Pp. 239–242. – <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp141>
- Konoreva A.E., Cukarzi Je.Je., Mosolov S.N. Katatonija — diagnostika i sovremennye podhody k lecheniju // Sovremennaa Terapija Psihicheskikh Rasstrojstv. – 2019. – № 4. – S. 2–10.
- Moskowitz A.K. "Scared stiff": Catatonia as an evolutionary-based fear response // Psychological Review. – 2004. – Vol. 111, no. 4. – Pp. 984–1002. – <https://doi.org/10.1037/0033-295X.111.4.984>
- Fontenelle L.F., Lauterbach E.C., Telles L.L. et al. Catatonia in obsessive-compulsive disorder: Etiopathogenesis, differential diagnosis, and clinical management // Cognitive and Behavioral Neurology. – 2007. – Vol. 20, no. 1. – Pp. 21–24. – <https://doi.org/10.1097/WNN.0b013e31802e3bc6>
- Geoffroy P.A., Rolland B., Cottencin O. Catatonia and alcohol withdrawal: a complex and underestimated syndrome // Alcohol. – 2012. – Vol. 47, no. 3. – Pp. 288–290. – <https://doi.org/10.1093/alcalc/agn170>
- Sienaert P., Dhossche D.M., Vancampfort D. et al. A clinical review of the treatment of catatonia // Frontiers in Psychiatry. – 2014. – Vol. 5. – Art. 181. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2014.00181>
- Daniels J. Catatonia: clinical aspects and neurobiological correlates // Journal Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience. – 2009. – Vol. 21, no. 4. – Pp. 371–380. – <https://doi.org/10.1176/jnp.2009.21.4.371>
- Dalmaj J., Gleichman A. J., Hughes E. G. et al. Anti-NMDA-Areceptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies // Lancet Neurology. – 2008. – Vol. 12, no. 7. – Pp. 1091–1098. – [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70224-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70224-2)
- Gulyayeva N.A., Massie M.J., Duhamel K.N. Anti-NMDA receptor encephalitis: psychiatric presentation and diagnostic challenges from psychosomatic medicine perspective // Palliative Support Care. – 2014. – Vol. 12, no. 2. – Pp. 159–163. – <https://doi.org/10.1017/S1478951513000515>
- Malin D.I., Cukarzi Je.Je., Potapov I.V., Subbotin K.Ju. Diferencial'naja diagnostika i terapija febril'noj katononii na sovremennom jetape razvitiija psihiatrii (opisanie klinicheskogo sluchaja) // Sovremennaa Terapija Psihicheskikh Rasstrojstv. – 2020. – № 1. – S. 38–44.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. – Fifth edition. – Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2013.
- World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. – 11th ed. – 2019. – Available at: <https://icd.who.int/> (accessed February 14, 2024).
- Tandon R., Heckers S., Bustillo J. Catatonia in DSM-5 // Schizophrenia Research. – 2013. – Vol. 150, no. 1. – Pp. 26–30. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.04.034>
- Walther S., Stegmayer, K., Wilson, J. E., Heckers, S. Structure and neural mechanisms of catatonia // Lancet Psychiatry. – 2019. – Vol. 7, no. 6. – Pp. 610–619. – [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30474-7](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30474-7)
- Walther S., Mittal V.A. Motor system pathology in psychosis // Current Psychiatry Reports. – 2017. – Vol. 19. – Art. 97. – <https://doi.org/10.1007/s11920-017-0856-9>
- Elul P., Choucha W. Neurobiological approach of catatonia and treatment perspectives // Frontier Psychiatry. – 2015. – Vol. 6. – Pp. 182–189. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2015.00182>
- Hasan A., Falkai P., Wobrock T. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance // World Journal of Biological Psychiatry. – 2012. – Vol. 13, no. 5. – Pp. 318–378. – <https://doi.org/10.3109/15622975.2012.696143>
- Madigand J., Lebain P., Callery G., Dollfus S. Catatonic syndrome: From detection to therapy // Encephale. – 2016. – Vol. 42. – Pp. 340–345. – <https://doi.org/10.1016/j.encep.2015.09.008>
- Кекелидзе З.И., Малин Д.И., Мосолов С.Н. и др. Фебрильная кататония. Клинические рекомендации. Взрослые / Минздрав РФ. – М., 2021. – 29 с. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/649_1#doc_a1 (дата обращения 20.02.2024).
- Еричев А.Н., Лутова Н.Б., Масленников Н.В. и др. Шизофрения. Клинические рекомендации. Взрослые / Минздрав РФ. – М., 2021. – 133 с. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/451_2#doc_a1 (дата обращения 20.02.2024).
- Hansbauer M., Wagner E., Strube W. et al. rTMS and tDCS for the treatment of catatonia: a systematic review // Schizophrenia Research. – 2020. – Vol. 222. – Pp. 73–78. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.05.028>
- Zaharova N.V., Mamedova G.Sh., Shkurinova A.A. Transkraniial'naja magnitnaja stimul'acija golovnogo mozga dlja lechenija katononii: metodicheskie rekomendacii. – М.: ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 имени Н.А. Алексеева» Департамента здравоохранения Москвы, 2022. – 107 с.

25. Bush G, Fink M., Petrides G. et al. Rating scale and standardized examination // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 1996. – Vol. 93, no. 2. – Pp. 129–136. – <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1996.tb09814.x>
26. Foucher J.R., De Billy C., Mainberger O. et al. Personalized rTMS improves chronic and treatment resistant catatonias—a proof of concept study // *L'Encephale*. – 2019. – Vol. 45, no. S2. – Pp. S47–S84. – <https://doi.org/10.1016/j.encep.2019.04.024>
27. Trojak B., Meille V., Bonin B., Chauvet-Geliner J.C. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of catatonia: an alternative treatment to electroconvulsive therapy? // *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. – 2014. – Vol. 26. – Pp. 42–43. – <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.13050102>
28. Grisar N., Chudakov B., Yaroslavsky Y., Belmaker R.H. Catatonia treated with transcranial magnetic stimulation // *American Journal of Psychiatry*. – 1998. – Vol. 155, no. 11. – Art. 1630.
29. Saba G., Rocamora J.F., Kalalou K. et al. Catatonia and transcranial magnetic stimulation // *American Journal of Psychiatry*. – 2002. – Vol. 159. – Art. 1794. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.10.1794>
30. Di Michele V., Bolino F. A novel treatment option of bipolar depression with psychotic and catatonic features // *General Hospital Psychiatry*. – 2006. – Vol. 28, no. 4. – Pp. 364–365. – <https://doi.org/10.1016/j.genhosppych.2006.05.003>
31. Kate M.P., Raju D., Vishwanathan V. et al. Successful treatment of refractory organic catatonic disorder with repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) therapy // *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. – 2011. – Vol. 23, no. 3. – Pp. 2–3. – <https://doi.org/10.1176/jnp.23.3.jnpe2>
32. Takamiya A., Kishimoto T., Watanabe K. et al. Transcranial magnetic stimulation for bipolar disorder with catatonic stupor: a case report // *Brain Stimulation*. – 2015. – Vol. 8. – Pp. 1236–1237. – <https://doi.org/10.1016/j.brs.2015.09.004>
33. Marei A., Rashed H. One session of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) can improve catatonia features associated with Major Depressive Disorder (MDD): case study // *Brain Stimulation*. – 2017. – Vol. 10. – Art. 519. – <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.01.515>
34. Stip E., Lesperance P., Farmer O., Fournier-Gosselin M.P. First clinical use of epidural stimulation in catatonia // *Brain Stimulation*. – 2017. – Vol. 10. – Pp. 859–861. – <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.03.006>
35. Sharma A., Choudhury S., Anand N. et al. The use of rTMS in an adolescent presenting with acute catatonia: a case report // *Asian Journal of Psychiatry*. – 2018. – Vol. 37. – Pp. 1–2. – <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2018.07.017>
36. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Масленников Н.В. Применение транскраниальной магнитной стимуляции в психиатрии / под ред. С.Н. Мосолова. – Иваново: Нейрософт, 2023. – 576 с.
25. Bush G, Fink M., Petrides G. et al. Rating scale and standardized examination // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 1996. – Vol. 93, no. 2. – Pp. 129–136. – <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1996.tb09814.x>
26. Foucher J.R., De Billy C., Mainberger O. et al. Personalized rTMS improves chronic and treatment resistant catatonias—a proof of concept study // *L'Encephale*. – 2019. – Vol. 45, no. S2. – Pp. S47–S84. – <https://doi.org/10.1016/j.encep.2019.04.024>
27. Trojak B., Meille V., Bonin B., Chauvet-Geliner J.C. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of catatonia: an alternative treatment to electroconvulsive therapy? // *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. – 2014. – Vol. 26. – Pp. 42–43. – <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.13050102>
28. Grisar N., Chudakov B., Yaroslavsky Y., Belmaker R.H. Catatonia treated with transcranial magnetic stimulation // *American Journal of Psychiatry*. – 1998. – Vol. 155, no. 11. – Art. 1630.
29. Saba G., Rocamora J.F., Kalalou K. et al. Catatonia and transcranial magnetic stimulation // *American Journal of Psychiatry*. – 2002. – Vol. 159. – Art. 1794. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.10.1794>
30. Di Michele V., Bolino F. A novel treatment option of bipolar depression with psychotic and catatonic features // *General Hospital Psychiatry*. – 2006. – Vol. 28, no. 4. – Pp. 364–365. – <https://doi.org/10.1016/j.genhosppych.2006.05.003>
31. Kate M.P., Raju D., Vishwanathan V. et al. Successful treatment of refractory organic catatonic disorder with repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) therapy // *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. – 2011. – Vol. 23, no. 3. – Pp. 2–3. – <https://doi.org/10.1176/jnp.23.3.jnpe2>
32. Takamiya A., Kishimoto T., Watanabe K. et al. Transcranial magnetic stimulation for bipolar disorder with catatonic stupor: a case report // *Brain Stimulation*. – 2015. – Vol. 8. – Pp. 1236–1237. – <https://doi.org/10.1016/j.brs.2015.09.004>
33. Marei A., Rashed H. One session of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) can improve catatonia features associated with Major Depressive Disorder (MDD): case study // *Brain Stimulation*. – 2017. – Vol. 10. – Art. 519. – <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.01.515>
34. Stip E., Lesperance P., Farmer O., Fournier-Gosselin M.P. First clinical use of epidural stimulation in catatonia // *Brain Stimulation*. – 2017. – Vol. 10. – Pp. 859–861. – <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.03.006>
35. Sharma A., Choudhury S., Anand N. et al. The use of rTMS in an adolescent presenting with acute catatonia: a case report // *Asian Journal of Psychiatry*. – 2018. – Vol. 37. – Pp. 1–2. – <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2018.07.017>
36. Mosolov S.N., Cukarzi J.E., Maslennikov N.V. *Primenenie transkranial'noj magnitnoj stimul'jacii v psihiatrii* / pod red. S.N. Mosolova. – Ivanovo: Nejrsoft, 2023. – 576 s.