



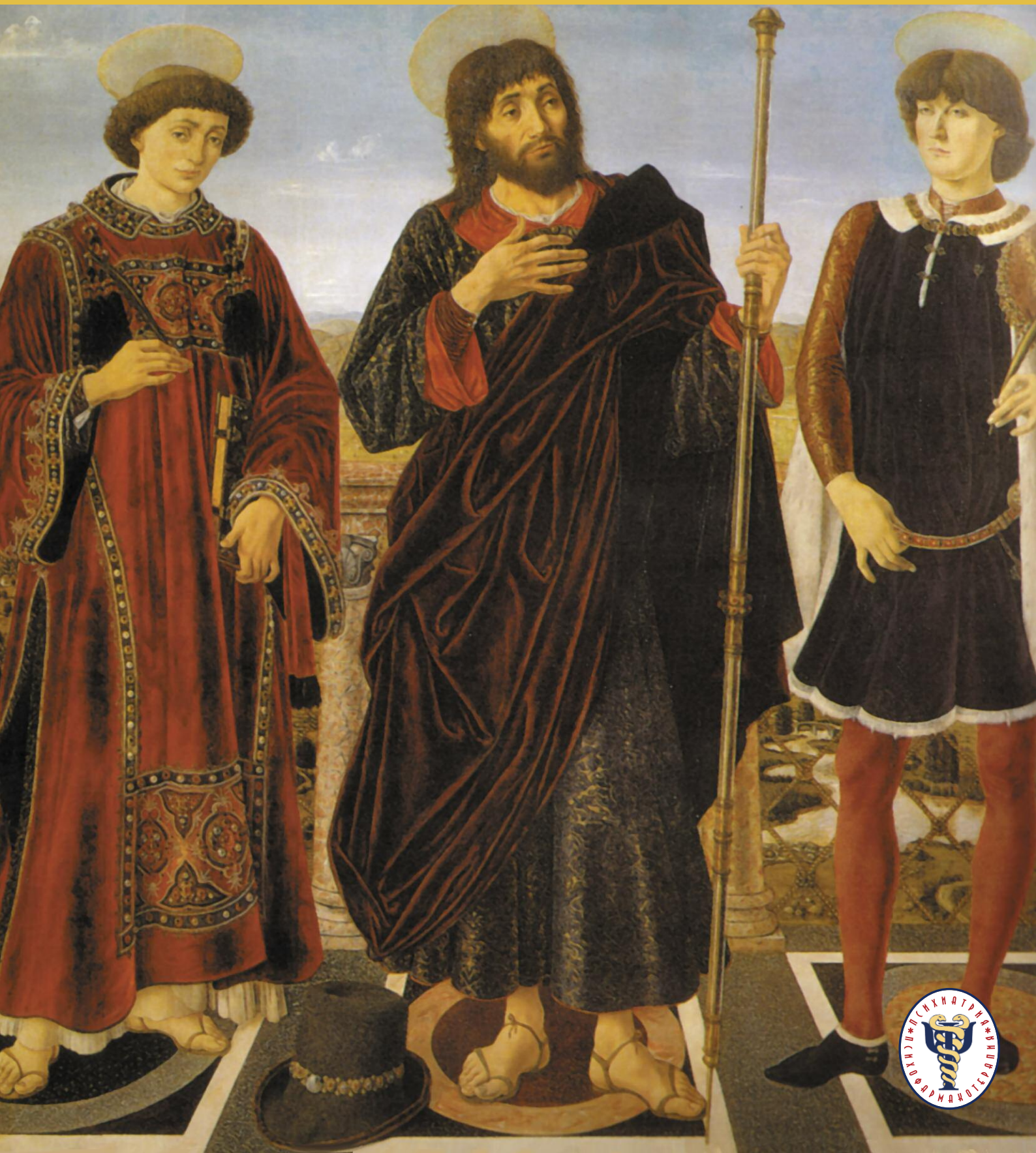
журнал имени

ISSN 2075-1761

№5 | том 25 | 2023

# П.Б. ГАННУШКИНА

психиатрия и психофармакотерапия



П.В. Морозов  
Ю.В. Быков  
Р.А. Беккер

## ПРАКТИЧЕСКАЯ ПСИХОФАРМАКО- ТЕРАПИЯ ПСИХИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Руководство  
для врачей



**Морозов Петр Викторович** — профессор д.м.н. (ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва), Генеральный секретарь Всероссийской психиатрической ассоциации, член Совета Европейской психиатрической ассоциации. Автор более 280 научных работ и 10 книг, изданных на 9 языках. Награжден медалью «Крутизна» Академии наук медицинского Университета (2014), Национальной премией «Прогноз» (2016).



**Быков Юрий Витальевич** — врач — психиатр-терапевт, к.м.н., автор более 100 научных статей и 5 монографий в области психиатрии. Преподаватель в Старооскольском государственном медицинском университете.



**Беккер Роман Александрович** — исследователь в области психиатрии и психофармакологии, диссертационный кандидат в области психиатрии. Автор более 40 научных статей по психиатрии и другим областям медицины. Master of PsychoPharmacology with Distinction по версии Neuroscience Education Institute.

В данной книге детально рассматриваются как теоретические аспекты психофармакологии (история развития разных групп психотропных препаратов и мотивация для каждого этапа их разработки, химическое строение, фармакокинетика и фармакодинамика психотропных лекарств, патофизиология ряда психических расстройств в связке с теоретическими обоснованиями эффективности определенных препаратов при этих расстройствах), так и вопросы прикладной психофармакотерапии (рациональный выбор лекарств, дозировки, режимы дозирования, их совместимость, их эффективность и безопасность при разных психических патологиях с точки зрения доказательной медицины, показания и противопоказания к их назначению, побочные эффекты и способы их предотвращения или минимизации, способы их коррекции, особые указания).

Книга «Практическая психофармакотерапия психических заболеваний (избранные главы): руководство для врачей» рассчитана на широкий круг врачей, использующих в своей практике психотропные препараты или желающих научиться их использованию (не только психиатры). Она также может быть полезной студентам старших курсов медицинских вузов, особенно тем из них, кто намерен избрать своей специальностью психиатрию, наркологию или неврологию.

руководство для врачей

# ПРАКТИЧЕСКАЯ ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЯ ПСИХИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ИЗДАТЕЛЬСТВО

Специальное Издательство  
Медицинских Книг, Россия

АВТОРЫ

Морозов П.В., Быков Ю.В., Беккер Р.А.

Артикул: 110437  
ISBN: 978-5-91894-094-5  
Год издания: 2021  
Страниц: 1096  
Переплет: твердый  
Формат, см.: 17.0 x 24.0  
Вес: 1.580 кг  
Категории: Психиатрия, наркология

Журнал «Психиатрия и психофармакотерапия» им. П.Б. Ганнушкина – издание Российского общества психиатров (РОП), рецензируемый научно-практический журнал для профессионалов в области здравоохранения. Основан в 1999 году П.В. Морозовым. Журнал «Психиатрия и психофармакотерапия» им. П.Б. Ганнушкина индексируется в следующих электронных поисковых системах/базах данных: РИНЦ (Российский индекс научного цитирования), Web of Science, Google Scholar

Том 25, №5, 2023 / Vol. 25, No.5, 2023



Журнал имени П.Б.Ганнушкина  
 Gannushkin Journal

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА**  
 Д.П. Морозов

**EDITOR-IN-CHIEF**  
 D.P. Morozov

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ**

А.С. Аведисова, д.м.н., проф.  
 Ю.А. Александровский, чл.-кор. РАН  
 А.В. Андрищенко, д.м.н.  
 И.П. Анохина, акад. РАН  
 Р.А. Беккер, м.к.н.  
 А.Е. Бобров, д.м.н., проф.  
 Н.А. Бохан, акад. РАН  
 Ю.В. Быков, к.м.н.  
 Д.С. Данилов, д.м.н.  
 Э.Б. Дубницкая, д.м.н., проф.  
 Н.Н. Иванец, чл.-кор. РАН  
 М.В. Иванов, д.м.н., проф.  
 С.В. Иванов, д.м.н., проф.  
 Б.А. Казаковцев, д.м.н., проф.  
 В.В. Калинин, д.м.н., проф.  
 М.А. Кинкулькина, чл.-кор. РАН  
 В.Н. Краснов, д.м.н., проф.  
 Г.П. Костюк, д.м.н., проф.  
 Е.Г. Костюкова, к.м.н.  
 В.И. Крылов, д.м.н., проф.  
 Н.А. Мазаева, д.м.н., проф.  
 В.Э. Медведев, к.м.н., доцент  
 М.А. Морозова, д.м.н., проф.  
 С.Н. Мосолов, д.м.н., проф.  
 Н.Г. Незнанов, д.м.н., проф.  
 С.А. Овсянников, д.м.н., проф.  
 А.Б. Смулевич, акад. РАН  
 Н.В. Треушников, к.м.н.  
 Г.М. Усов, д.м.н., проф.  
 А.Б. Шмуклер, д.м.н., проф.

**EDITORIAL COUNCIL**

A.S.Avedisova, prof. Dr. Sci.  
 Yu.A.Alexandrovsky, prof. Assoc. Member RAS  
 A.V.Andryuschenko, Dr. Sci.  
 I.P.Anokhina, prof. Assoc. Member RAS  
 R.A.Bekker, M. Sc. in computer Science  
 A.E.Bobrov, prof. Dr. Sci.  
 N.A.Bohan, prof. Assoc. Member RAS  
 Yu.V.Bykov, Ph. D.  
 D.S.Danilov, Dr. Sci.  
 E.B.Dubnitskaya, prof. Dr. Sci.  
 N.N.Ivanets, prof. Assoc. Member RAS  
 M.V.Ivanov, prof. Dr. Sci.  
 S.V.Ivanov, prof. Dr. Sci.  
 B.A.Kazakovtsev, prof. Dr. Sci.  
 V.V.Kalinin, prof. Dr. Sci.  
 M.A.Kinkulkina, prof. Assoc. Member RAS  
 V.N.Krasnov, prof. Dr. Sci.  
 G.P.Kostuk, prof. Dr. Sci.  
 E.G.Kostukova, Ph. D.  
 V.I.Krylov, prof. Dr. Sci.  
 N.A.Mazaeva, prof. Dr. Sci.  
 V.E.Medvedev, Ph. D., Associate Professor  
 M.A.Morozova, prof. Dr. Sci.  
 S.N.Mosolov, prof. Dr. Sci.  
 N.G.Neznanov, prof. Dr. Sci.  
 S.A.Ovsyannikov, prof. Dr. Sci.  
 A.B.Smulevich, prof. Member RAS  
 N.V.Treoushnikov, Ph. D.  
 G.M.Usov, prof. Dr. Sci.  
 A.B.Schmukler, prof. Dr. Sci.

**МЕЖДУНАРОДНЫЙ СОВЕТ**

Председатель – А.Jablensky (Перт)  
 С.А. Алтынбеков (Алматы)  
 Э.Ш. Ашуров (Ташкент)  
 Т.И. Галако (Бишкек)  
 Н.В. Измайлов (Баку)  
 Н.А. Марута (Харьков)  
 А.Э. Мелик-Пашаян (Ереван)  
 О.А. Скугаревский (Минск)

**INTERNATIONAL COUNCIL**

Н.И. Ходжаева (Ташкент)  
 J.Rybakowski (Познань)  
 C.Soldatos (Афины)  
 D.Moussaoui (Касабланка)  
 G.Milavic (Лондон)  
 J.Sinzelle (Париж)  
 H-J.Moeller (Мюнхен)  
 J.Chihai (Кишинев)

**E-mail:** dmr@mentica-pvm.ru, am@mentica-pvm.ru  
**Электронная версия:** con-med.ru

**По вопросам рекламы и продвижения:**

АНО «Научно-практический центр «Психея» имени Петра Викторовича Морозова». 117437 Москва, ул Островитянова дом 9, корпус 4, кв 249, тел.: +7 993 908 00 26

Издатель: АНО «Научно-практический центр «Психея» имени Петра Викторовича Морозова».

Адрес издателя: 117437 Москва, ул Островитянова дом 9, корпус 4, кв 249

Адрес типографии: 107023, Москва, ул. Электrozаводская, 21

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Рег. номер: ПИ № ФС77-73902.

Общий тираж: 30 тыс. экз.

Дата выхода: 30.11.2023

Учредитель: АНО «Научно-практический центр «Психея»

имени Петра Викторовича Морозова»

Издание распространяется бесплатно.

Каталог «Пресса России» 29575.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором. Информация на сайте con-med.ru.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции. Все права защищены. 2023 г.

Научное производственно-практическое издание для профессионалов в области здравоохранения. Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускаются без размещения знака информационной продукции.

**СОДЕРЖАНИЕ**

**CONTENT**

**В ФОКУСЕ**

**Пограничное расстройство личности: клиника, классификация и дифференциальная диагностика**  
 А.К. Хасанова, С.Н. Мосолов 4

**IN FOCUS**

**Borderline personality disorder, clinic, classification and differential diagnosis**  
 A.K. Khasanova, S.N. Mosolov 4

**ИССЛЕДОВАТЕЛЬ – ПРАКТИКЕ**

**Аффективные и тревожные нарушения у пациентов с патологией печени и/или желчных путей. Часть III: терапевтические аспекты**  
 Р.А. Беккер, Ю.В. Быков 18

**RESEARCHER – TO THE PRACTICE**

**Affective and anxiety disorders in patients with hepatic and/or biliary pathology: therapeutic aspects**  
 R.A. Bekker, Yu.V. Bykov 18

**Комплексная терапия шизофрении: проблемы и решения**  
 В.Э. Медведев 29

**Complex therapy of schizophrenia: problems and solutions**  
 V.E. Medvedev 29

**ПОДРОСТКОВАЯ ПСИХИАТРИЯ**  
**Обсессивно-компульсивный синдром в структуре шизотипического расстройства в детско-подростковом возрасте**

Т.Е. Блинова, С.Г. Никитина, А.В. Куликов, Н.С. Шалина, Е.Е. Балакирева, А.А. Коваль-Зайцев, М.В. Иванов 43

**ADOLESCENT PSYCHIATRY**  
**Obsessive-compulsive syndrome in the structure of schizotypal disorder in childhood and adolescence**

T.E. Blinova, S.G. Nikitina, A.V. Kulikov, A.A. Koval-Zaitsev, N.S. Shalina, E.E. Balakireva, A.A. Koval-Zaitsev, M.V. Ivanov 43

**НОВЫЕ КНИГИ**

**Рецензия на монографию «Кататония: история и современность»**  
 (мультидисциплинарное исследование) под ред. акад. РАН А.Б. Смулевича 47

**NEW BOOKS**

**Review of the monograph "Catatonia: History and modernity"**  
 (multidisciplinary research) ed. acad. RAS A.B. Smulevich 47

**ИТОГИ СУЗДАЛЬ 2023**

**XVI Всероссийская Школа молодых психиатров**  
 М.Т. Датуашвили, М.С. Левинтон, Д.П. Морозов, А.П. Морозова 48

**RESULTS OF SUZDAL 2023**

**XVI All-Russian School of young psychiatrists**  
 M.T. Datuachvili, M.S. Levinton, D.P. Morozov, A.P. Morozova 48

Решением ВАК Минобрнауки России журнал «Психиатрия и психофармакотерапия» им. П.Б. Ганнушкина включен в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых публикуются основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук

# Пограничное расстройство личности: клиника, классификация и дифференциальная диагностика

А.К. Хасанова<sup>1</sup>, С.Н. Мосолов<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup> Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

## Резюме

Пограничное расстройство личности (ПРЛ) характеризуется нестабильностью межличностных отношений, самооценки и эмоций, а также импульсивностью в широком диапазоне ситуаций, вызывающих значительные нарушения функционирования и/или субъективный дистресс. ПРЛ связано с высоким уровнем самоубийств и коморбидностью с другими психическими расстройствами, а также большим экономическим бременем.

**Цель** этого обзора – обобщить современные представления, а также результаты клинических исследований, посвященных клиническим дифференциально-диагностическим аспектам.

**Методы.** Публикации были собраны в марте – мае 2023 года из баз данных: PubMed, Web of Science и Google Scholar. Также мы обращались к современным учебным пособиям, освещающим тему обзора. Поиск источников литературы осуществлялся по ключевым словам: «пограничное расстройство личности», «симптомы пограничного расстройства личности», «диагностика пограничного расстройства личности», «дифференциальная диагностика пограничного расстройства личности», «клиника пограничного расстройства личности», «течение пограничного расстройства личности»; «borderline personality disorder», «symptoms of borderline personality disorder», «diagnosis of borderline personality disorder», «differential diagnosis of borderline personality disorder», «clinic of borderline personality disorder», «course of borderline personality disorder». Поиск осуществлялся на английском и русском языках с использованием синонимов ключевых слов, также использовался MeSH для PubMed. Критериями включения были публикации, описывающие клинику, критерии классификации и диагностику ПРЛ.

**Результаты.** Большинство гипотез предполагает, что ПРЛ обусловлено взаимодействием генетических, нейробиологических и психосоциальных факторов. Близнецовое исследование продемонстрировало, что доля вариабельности ПРЛ, объясняемая влиянием окружающей среды, была выше, чем доля, объясняемая генетическими влияниями (58% против 42%). Генетические полиморфизмы, которые наблюдались у пациентов, страдающих ПРЛ, обнаруживаются в генах FKBP5 и CRH, участвующих в деятельности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Эти гены присутствуют преимущественно у пациентов, подвергшихся жестокому обращению в детстве. У пациентов с ПРЛ наблюдается нарушение модулирования окситоцинергической системой, дисфункция серотониновой системы и уменьшение серого вещества в некоторых областях мозга, таких как гиппокамп, миндалевидное тело и медиальная височная доля, а также нарушения в связях между префронтальной корой и другими областями мозга. У людей с ПРЛ определяется высокая частота сексуального (от 16% до 71%) и физического (от 10% до 73%) насилия в детстве. Симптомы ПРЛ можно сгруппировать в четыре клинических фенотипа: 1) межличностная нестабильность: страх быть брошенным, нарушенные и нестабильные отношения; 2) когнитивные нарушения и/или сложности самоидентификации: параноидальные идеи, диссоциативные симптомы, нарушение идентичности; 3) аффективная и/или эмоциональная дисрегуляция: неустойчивость настроения, вспышки гнева, чувство опустошенности, низкая фрустрационная толерантность; 4) поведенческая дисрегуляция: суицидальное или самоповреждающее поведение, импульсивность. ПРЛ имеет довольно благоприятный прогноз: ремиссия наступает у 45% пациентов в течение широкого диапазона времени. Диагноз ПРЛ связан с широким спектром симптомов, которые совпадают с другими диагностическими категориями. Также диагноз ПРЛ связан с обширной коморбидностью, что приводит к проблемам в дифференциальной диагностике. К основным психическим расстройствам, с которыми дифференциальная диагностика ПРЛ представляет наибольшую трудность, относятся биполярное аффективное расстройство, депрессивное расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство, комплексное посттравматическое стрессовое расстройство, а также синдром дефицита внимания и гиперактивности. К валидизированным диагностическим инструментам при работе с ПРЛ относят: «Инструмент для скрининга ПРЛ Мак-Лина» (McLean Screening Instrument for BPD (MSI-BPD)), инструмент самооценки «Перечень пограничных симптомов» (Borderline Symptom List (BSL)), врачебную оценочную шкалу «Рейтинговая шкала Занарини для ПРЛ» (The Zanarini Rating Scale for Borderline Personality Disorder (ZAN-BPD)) и шкалу самооценки «Пограничная оценка тяжести с течением времени» (The borderline evaluation of severity over time (BEST)).

**Заключение.** ПРЛ является распространенным, клинически гетерогенным, суицидоопасным и часто дезадаптирующим расстройством, плохо известным в отечественной психиатрии. Этот нарративный обзор освещает дифференциальную диагностику ПРЛ, что является залогом постановки правильного диагноза и выбора рациональной тактики ведения данных пациентов.

**Ключевые слова:** пограничное расстройство личности, дифференциальная диагностика, клиника, классификация, диагностические инструменты

**Для цитирования:** А.К. Хасанова, С.Н. Мосолов. Пограничное расстройство личности: клиника, классификация и дифференциальная диагностика. Психиатрия и психофармакотерапия. 2023; 5: 4–17.

УДК 616.89:008

## Borderline personality disorder, clinic, classification and differential diagnosis

A.K. Khasanova<sup>1</sup>, S.N. Mosolov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Healthcare Ministry of Public Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Moscow Research Institute of Psychiatry – a branch of Serbsky National Medical Research Center for Psychiatry and Addictology, Moscow, Russia

## Abstract

Borderline personality disorder (BPD) is characterized by instability in interpersonal relationships, self-esteem and emotions, and impulsivity in a wide range of situations causing significant impairment in functioning and/or subjective distress. BPD is associated with high suicide rates and comorbidity with other psychiatric disorders, as well as with high economic burden.

**The aim** of this review is to summarize current understanding and the results of clinical studies related to clinical differential diagnostic aspects.

**Methods.** Publications were collected between March and May 2023 from the following databases: PubMed, Web of Science and Google Scholar. We also consulted contemporary textbooks covering the topic of the review. Literature sources were searched using the keywords: "borderline personality disorder", "symptoms of borderline personality disorder", "diagnosis of borderline personality disorder", "differential diagnosis of borderline personality disorder", "clinic of borderline personality disorder", "course of borderline personality disorder". The search was performed in English and Russian using synonyms of key words, MeSH for PubMed was also used. Inclusion criteria were publications describing the clinic, classification criteria, and diagnosis of BPD.

**Results.** Most hypotheses suggest that BPD is due to the interaction of genetic, neurobiological, and psychosocial factors. A twin study demonstrated that the proportion of BPD variability explained by environmental influences was higher than that explained by genetic influences (58% vs. 42%). The genetic polymorphisms that have been observed in BPD patients are found in the FKBP5 and CRH genes involved in hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity. These genes are present predominantly in patients who were abused in childhood. BPD patients show impaired modulation of the oxytocinergic system, dysfunction of the serotonin system and reduced gray matter in some brain regions such as the hippocampus, amygdala and medial temporal lobe, as well

as abnormalities in the connections between the prefrontal cortex and other brain regions. People with BPD are identified as having a high incidence of sexual (16% to 71%) and physical (10% to 73%) abuse in childhood. BPD symptoms can be grouped into four phenotypes based on classification criteria: 1) interpersonal instability: fear of being abandoned, disturbed and unstable relationships; 2) cognitive impairment and/or self-identity difficulties: paranoid ideas, dissociative symptoms, identity disorder; 3) affective and/or emotional dysregulation: mood instability, angry outbursts, feelings of devastation, low frustration tolerance; 4) behavioral dysregulation: suicidal or self-harming behavior, impulsivity. BPD has a fairly favorable prognosis: remission occurs in 45% of patients over a wide range of time. The diagnosis of BPD is associated with a wide range of symptoms that overlap with other diagnostic categories. The diagnosis of BPD is also associated with extensive comorbidity, leading to problems in differential diagnosis. The major psychiatric disorders with which the differential diagnosis of BPD presents the greatest difficulty include bipolar affective disorder, depressive disorder, posttraumatic stress disorder, complex posttraumatic stress disorder and attention deficit hyperactivity disorder. This article presents the differential diagnosis of BPD with the mentioned disorders. Validated diagnostic tools when dealing with BPD include: "McLean Screening Instrument for BPD" (MSI-BPD), "Borderline Symptom List" (BSL) self-assessment tool, "Zanarini Rating Scale for Borderline Personality Disorder" (ZAN-BPD), and "Borderline evaluation of severity over time" (BEST) self-assessment scale.

**Conclusion.** BPD is a common, clinically heterogeneous, suicidal and often maladaptive disorder, poorly known in native psychiatry. This narrative review highlights the differential diagnosis of BPD, which is the key to making a correct diagnosis and choosing a rational tactic for the management of these patients.

**Key words:** Borderline personality disorder, differential diagnosis, clinic, classification, diagnostic tools.

**For citation:** A.K. Khasanova, S.N. Mosolov. Borderline personality disorder, clinic, classification and differential diagnosis. Psychiatry and psychopharmacotherapy. 2023; 5: 4–17.

## Введение

Пограничное расстройство личности (ПРЛ) характеризуется нестабильностью межличностных отношений, самооценки и эмоций, а также импульсивностью в широком диапазоне ситуаций, вызывающих значительные нарушения функционирования и/или субъективный дистресс [1]. ПРЛ связано с высоким уровнем самоубийств, частой коморбидностью с другими психическими расстройствами и большим финансовым бременем [2]. В исследовании с 16-летним наблюдением 4,5% пациентов с ПРЛ умерли в результате самоубийства и 4,5% умерли от других причин [3]. Средний возраст умерших пациентов не в результате суицида был 39 лет, что свидетельствует о том, что люди с ПРЛ умирают преждевременно, не достигая средней продолжительности жизни [4]. Многочисленные исследования подтверждают высокие прямые экономические затраты, связанные с лечением ПРЛ. Частое обращение пациентов с ПРЛ в дорогостоящие больницы и отделения неотложной помощи составляет большую долю этих прямых расходов. Кроме того, имеются значительные косвенные расходы, вызванные постоянными проблемами в социальной адаптации и низкой профессиональной продуктивностью. Косвенные затраты оцениваются в два-четыре раза выше, чем прямые медицинские расходы [5, 6]. ПРЛ также связано с высоким уровнем безработицы и низкой производительностью труда. Только 25% пациентов с ПРЛ работают полный рабочий день, а 40% получают пособия по инвалидности [7].

Крупные исследования национального масштаба в США показывают, что точечная распространенность ПРЛ составляет 1,6%, а распространенность в течение жизни – 5,9%. Соотношение женщин и мужчин с ПРЛ различается в зависимости от характера популяции. В клинической популяции соотношение составляет примерно 3:1 в пользу женщин. Однако в исследованиях населения в целом не было значимых различий в распространенности ПРЛ по гендерному признаку. Это наблюдение может указывать на то, что женщины чаще обращаются за лечением, чем мужчины [8, 9]. Неклинические выборки также показывают высокую частоту ПРЛ, оцениваемую в диапазоне 5% – 9% [10]. Вместе с тем ПРЛ широко распространено в медицинской сети всех уровней. В сети первичной медицинской службы распространенность ПРЛ в четыре раза выше, чем в общей популяции, следовательно, люди с этим расстройством являются частыми пользователями общей медицинской помощи [11]. Исследования в клинических условиях показали, что ПРЛ является наиболее распространенным рас-

стройством личности (РЛ) и присутствует у 6,4% городских пациентов первичной медико-санитарной сети, у 9,3% пациентов амбулаторных психиатрических учреждений и примерно у 20% пациентов психиатрических стационаров. ПРЛ также регистрируется в 10-15% всех случаев обращений в отделения неотложной помощи [12, 13]. В другом исследовании лица, получающие психофармакотерапию во всех учреждениях (включая лечение у врача общей практики), имели в 14 раз более высокий уровень ПРЛ, чем лица, не получающие лечения [14]. Ни одно другое РЛ не демонстрировало такой же тенденции в отношении лечения, даже если люди с другими РЛ имели аналогичное или более значительное снижение качества жизни [15-17].

Цель настоящего обзора – обобщить современные представления, а также результаты клинических исследований, посвященных клинике, классификации и дифференциальной диагностике ПРЛ. Это поможет практикующим врачам в правильной дифференциальной диагностике ПРЛ, что является залогом рациональной тактики ведения данных пациентов.

## Материалы и методы

Публикации были собраны в марте – мае 2023 года из баз данных: PubMed, Web of Science и Google Scholar. Также мы обращались к современным учебным пособиям, освещающих тему обзора. Поиск источников литературы осуществлялся по ключевым словам: «пограничное расстройство личности», «симптомы пограничного расстройства личности», «диагностика пограничного расстройства личности», «дифференциальная диагностика пограничного расстройства личности», «клиника пограничного расстройства личности», «течение пограничного расстройства личности»; «borderline personality disorder», «symptoms of borderline personality disorder», «diagnosis of borderline personality disorder», «differential diagnosis of borderline personality disorder», «clinic of borderline personality disorder», «course of borderline personality disorder». Поиск осуществлялся на английском и русском языках с использованием синонимов ключевых слов, также использовался MeSH для PubMed. Критериями включения были публикации, описывающие клинику, критерии классификации и диагностику ПРЛ.

## Теории развития ПРЛ

Большинство гипотез предполагает, что ПРЛ обусловлено взаимодействием генетических, нейробиологических и психосоциальных факторов [18]. Существуют умеренные

доказательства генетической передачи и наследственности ПРЛ. Два исследования показали, что уровень конкордантности для ПРЛ был выше у монозиготных близнецов по сравнению с дизиготными близнецами (35% и 36% по сравнению с 7% и 19%) [19, 20]. Близнецовое исследование продемонстрировало, что доля варибельности ПРЛ, объясняемая влиянием окружающей среды, была выше, чем доля, объясняемая генетическими влияниями (58% против 42%) [21]. ПРЛ встречается в пять раз чаще среди биологических родственников первой линии родства людей с этим РЛ по сравнению с общей популяцией. Также существует повышенный семейный риск развития и других психических расстройств у людей с ПРЛ, таких как злоупотребление психоактивными веществами (ПАВ), антисоциальное РЛ, депрессивное или биполярное аффективное расстройство (БАР). Это указывает на то, что те же генетические факторы могут играть роль не только в развитии ПРЛ, но и в связанных с ним коморбидных психических расстройствах [22].

Генетические полиморфизмы, которые наблюдались у пациентов, страдающих ПРЛ, обнаруживаются в генах *FKBP5* и *CRH*, участвующих в деятельности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Эти гены присутствуют преимущественно у пациентов, подвергшихся жестокому обращению в детстве [23, 24]. Эпигенетические изменения, такие как повышенное метилирование гена *MIR124-3*, который регулирует нейронную пластичность и функцию миндалина, а также гена *BDNF* (нейротрофического фактора мозга), также могут играть важную роль в развитии симптомов ПРЛ [25, 26]. Другой подход к изучению генетической основы ПРЛ связан с определением наследуемости эндофенотипов, таких как определенные психопатологические черты или поведение. Предполагается, что конституциональная предрасположенность к дисрегуляции эмоций в сочетании с недружественной окружающей средой способствует развитию ПРЛ [27].

У пациентов с ПРЛ наблюдается нарушение модулирования окситоцинергической системой, которая играет важную роль в регуляции социального поведения и привязанности [28]. Также у этих пациентов выявляется дисфункция серотониновой системы и уменьшение серого вещества в некоторых областях мозга, таких как гиппокамп и миндалевидное тело, а также в медиальной височной доле. Эти изменения могут быть связаны с эмоциональной дисрегуляцией и нестабильностью настроения, характерных для ПРЛ [29, 30]. Кроме того, пациенты с ПРЛ также проявляют нарушения в связях между префронтальной корой и другими областями мозга, которые играют важную роль в контроле высших когнитивных функций, включая решение проблем, планирование и регуляцию поведения [31].

Alessandro Grecucci и соавт. при изучении изменений мозга с помощью мультимодального канонического корреляционного анализа совместно с независимым компонентным анализом на основе технологий машинного обучения у пациентов с ПРЛ выявили два характерных структурно-функциональных фенотипа: первый включал изменения белого вещества в префронтальных областях, включая нижнюю лобную извилину, а также обширные изменения серого вещества в островковой, постцентральной

и прецентральной извилинах, которые связаны с импульсивностью; второй – области мозга с повышенной концентрацией серого вещества в височно-теменном соединении и других более мелких областях, расположенных в передних, задних срединных структурах мозга и островковой части, которые связаны с межличностным функционированием. Также примечательно, что эмоциональное пренебрежение в детском возрасте были связаны с формированием первой «сети», а физическое пренебрежение и насилие в детском возрасте были больше связаны со второй «сетью» [32].

Сообщается, что социально-экономический статус, наличие психопатологических расстройств в семье, качество отношений между родителями и детьми, а также травматические события, включая жестокое обращение, вербальное, эмоциональное, физическое и сексуальное насилие, а также буллинг со стороны сверстников могут повышать риск развития ПРЛ. Систематический обзор выявил высокую частоту сексуального (от 16% до 71%) и физического (от 10% до 73%) насилия в детстве у людей с ПРЛ [33, 34]. Ранние травмы играют роль пускового механизма в развитии нескольких черт ПРЛ, включая нестабильность аффекта, эмоциональную дисрегуляцию и саморазрушительное поведение (злоупотребление ПАВ и самоповреждения) [35]. Предполагают, что генетическая предрасположенность играет модулирующую роль в этом контексте. Например, Cicchetti и соавт. [36] выявили, что полиморфизмы рецептора окситоцина (*OXTR*) и *FK506*-связывающего белка 5 (*FKBP5*) сопряжены с повышенной чувствительностью к негативным последствиям детского травматического опыта и способствуют развитию черт ПРЛ. Кроме того, определенные темпераментные характеристики и черты личности, которые часто называются «интрапсихическими факторами», также предрасполагают к возникновению ПРЛ. Аффективная нестабильность, негативная эмоциональность, неадекватное проявление гнева, плохой контроль над эмоциями, импульсивность и агрессивность – все эти черты могут способствовать развитию и поддержанию ПРЛ [37].

### Современные диагностические и классификационные подходы к ПРЛ

ПРЛ, в первую очередь, должно соответствовать критериям РЛ Международной классификации болезней Десятого (МКБ-10) и/или Одиннадцатого пересмотра (МКБ-11) (таблица 1) [38, 39]. В таблице 1 приведена сравнительная характеристика общих подходов к диагностике расстройств личности МКБ-10, МКБ-11 и Пятой редакции Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам Американской психиатрической ассоциации (DSM-5) [40].

Необходимо отметить, что в целом симптомы РЛ являются эгосинтонными, то есть они соответствуют представлениям и восприятию индивида о себе, и аллопластическими, то есть индивид приспосабливает свое поведение, пытаясь изменить внешнюю среду, а не самого себя. Поскольку лица с РЛ не испытывают тревоги по поводу своего дезадаптивного поведения и не осознают страдания, которые их поведение может вызывать у других людей, они часто проявляют мало интереса к лечению [40].

Таблица 1. Критерии РЛ

Table 1. Criteria for a personality disorder

Название	МКБ-10, шифр F60	МКБ-11, шифр 6D10	DSM-5, шифр 301
Длительность	Нарушения начинаются в старшем детском или подростковом возрасте	Нарушения присутствуют не менее двух лет	Нарушения начинаются с подросткового или раннего взрослого возраста
Характер нарушений	Стабильный и длительный	Стабильный	Постоянный и длительный
Симптомы	Отклонения от культурально ожидаемого и принимаемого диапазона должно проявляться в следующих сферах: 1) когнитивная сфера; 2) эмоциональность; 3) контролирование влечений и удовлетворение потребностей; 4) отношения с другими. Симптомы необходимы более чем в одной из сфер.	Нарушения самофункционирования и/или межличностного функционирования, которые проявляются в дезадаптивных когнитивных, эмоциональных и поведенческих паттернах и прослеживаются в различных личных и социальных ситуациях.	Симптомы представляют собой фиксированную модель поведения в следующих доменах: 1) когниции и перцепция; 2) настроение и аффект; 3) межличностное взаимодействие; 4) поведенческая регуляция. Симптомы необходимы более чем в 2 доменах.
Исключения	Не может быть проявлением или последствием других психических расстройств, органического заболевания мозга, травмы.	Не являются свойственными определенному возрастному этапу и не могут быть объяснены социальными или культуральными факторами, в том числе влиянием социально-политических конфликтов.	Не может быть проявлением или последствием другого психического расстройства. Не связан с физиологическим воздействием вещества или другого медицинского состояния.
Психосоциальное воздействие	Отсутствие гибкости, недостаточная адаптивность или другие дисфункциональные особенности обнаруживаются в широком диапазоне личностных и социальных ситуаций, в связи с чем отмечается личностный дистресс или неблагоприятное воздействие на социальное окружение.	Выраженный дистресс и существенные нарушения в личной, семейной, социальной, учебной, профессиональной или других важных областях функционирования.	Устойчивый паттерн является негибким и распространенным в широком диапазоне личных и социальных ситуаций. Устойчивый паттерн приводит к клинически значимому дистрессу или нарушению в социальной, профессиональной или других важных сферах функционирования.
Примечание: МКБ-10 – Международная классификация болезней Десятого пересмотра; МКБ-11 – Международная классификация болезней Одиннадцатого пересмотра; DSM-5 – Пятая редакция Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам Американской психиатрической ассоциации. Note: ICD-10 – International Classification of Diseases 10th Revision; ICD-11 – International Classification of Diseases 11th Revision; DSM-5 – Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition.			

Диагноз «РЛ» следует ставить только в случаях, когда его черты являются характерными для продолжительного функционирования и не ограничиваются эпизодом другого психического расстройства. Аналогичным образом, если дезадаптивное поведение обусловлено прямым психологическим воздействием другого психического расстройства, включая употребление ПАВ, диагноз «РЛ» может быть неоправданным. Кроме того, изменение личности может быть следствием другого медицинского состояния, например, височной эпилепсии и черепно-мозговой травмы. В таких случаях необходимо указать соответствующее медицинское состояние вместе с соответствующим диагнозом изменения личности [38-40]. В таблице 2 приведена сравнительная характеристика общих подходов к диагностике ПРЛ в МКБ-10, МКБ-11 и DSM-5.

МКБ-10 и DSM-5 используют категориальный подход, который дает описательные диагностические критерии для психопатологических синдромов, включая 8-12 различных типов РЛ. DSM-5 классифицирует РЛ в три категории или кластера: А, В и С. ПРЛ относится к кластеру В, который включает четыре расстройства личности с драматическими, импульсивными, эксплуататорскими и нестабильными чертами характера (пограничное, антисоциальное, нарциссическое и гистрионное) [38-40].

В МКБ-11 применяется многомерный подход к диагностике РЛ, заменив все синдромы категориального РЛ пя-

тидоменной моделью личностных черт и паттернов поведения. Эти пять доменов представлены негативной эмоциональностью, отстраненностью, диссоциальностью, расторможенностью и ананкастностью. Клиницист сначала оценивает пациента в отношении уровня тяжести расстройства личности, основанного на степени дисфункции личности и/или межличностных отношений (от подпороговых трудностей личности до легкого, умеренного или тяжелого РЛ), затем оценивает пациента по пяти доменам, используя и квалификатор пограничного паттерна, который является шестым доменом. Таким образом, спецификатор «пограничное состояние» был сохранен из-за значимости, которую ему придали исследователи и клиницисты [41].

В DSM-5 все критерии ПРЛ имеют одинаковый вес. Частота встречаемости каждого диагностического критерия в группе из 201 пациента с ПРЛ составила: аффективная нестабильность – 95%, неадекватный гнев – 87%, импульсивность – 81%, нестабильные отношения – 79%, ощущение пустоты – 71%, параноя или диссоциация – 68%, нарушение самосознания – 61%, страх брошенности – 60%, суицидальность или самоповреждение 60% [42]. В двух исследованиях было обнаружено, что критерий «нестабильных отношений» демонстрирует наилучшую комбинированную чувствительность и специфичность для ПРЛ [43] и представляет наиболее сильную семейную агрегацию

**Таблица 2. Критерии ПРЛ**  
*Table 1. Criteria for a borderline personality disorder*

МКБ-10, шифр F60.31	МКБ-11, шифр 6D11.5	DSM-5, шифр 301.83
<p>А. Должны выполняться общие критерии РЛ.            Б. Должны отмечаться минимум 3 из следующих симптомов:            1) выраженная тенденция действовать импульсивно;            2) выраженная тенденция к конфликтному поведению;            3) склонность к вспышкам гнева или насилия с неспособностью контролировать «поведенческие взрывы»;            4) трудности в продолжении действий, которые не сулят немедленного вознаграждения;            5) нестабильное и капризное настроение.</p> <p>Также должны отмечаться минимум 2 из следующих симптомов:            1) расстройство и неопределенность образа Я, целеполагания и внутренних предпочтений (включая сексуальные);            2) склонность вовлекаться в интенсивные и нестабильные взаимоотношения, которые часто приводят к эмоциональным кризисам;            3) чрезмерные усилия избежать уединения;            4) периодические угрозы и акты самоповреждения;            5) хроническое чувство пустоты.</p>	<p>Личностные нарушения характеризуются тотальным проявлением нестабильности межличностных отношений, образа себя и эмоциональных состояний, а также выраженной импульсивностью, на что указывают многие из следующих признаков:            1) непереносимость реального или воображаемого отказа;            2) паттерн нестабильных и эмоционально насыщенных межличностных отношений;            3) нарушение личностной идентичности, проявляющееся в стойко выраженном нестабильном образе себя или чувстве собственного «Я»;            4) склонность действовать опрометчиво в состоянии сильного негативного аффекта, что может приводить к потенциально саморазрушительному поведению;            5) повторяющиеся эпизоды самоповреждения;            6) эмоциональная нестабильность из-за выраженной реактивности настроения;            7) хроническое чувство пустоты;            8) неадекватный интенсивный гнев или трудности с контролем гнева;            9) переходящие диссоциативные симптомы или сходные с психотическими проявления в ситуациях повышенного эмоционального возбуждения.</p>	<p>Нестабильность межличностных отношений, самовосприятия и аффектов, а также выраженная импульсивность, проявляющаяся в различных контекстах, на что указывают 5 (или более) из следующих признаков:            1) упорные попытки избежать реальной или воображаемой брошенности;            2) нестабильные и интенсивные межличностные отношения, характеризующихся чередованием идеализации и обесценивания;            3) нарушение идентичности: выраженное и устойчиво нестабильное самовосприятие или ощущение себя;            4) импульсивность по крайней мере в двух областях, которые потенциально могут нанести вред самому себе;            5) повторяющееся суицидальное поведение, жесты или угрозы, акты самоповреждения;            6) аффективная нестабильность, связанная с выраженной реактивностью настроения;            7) хроническое чувство пустоты;            8) неадекватный интенсивный гнев или трудности с контролем гнева;            9) переходящие, связанные со стрессом параноидальные идеи или тяжелые диссоциативные симптомы.</p>
<p>Примечание: МКБ-10 – Международная классификация болезней Десятого пересмотра; МКБ-11 – Международная классификация болезней Одиннадцатого пересмотра; DSM-5 – Пятая редакция Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам Американской психиатрической ассоциации.  <i>Note: ICD-10 – International Classification of Diseases 10th Revision; ICD-11 – International Classification of Diseases 11th Revision; DSM-5 – Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition.</i></p>		

[44]. С другой стороны, критерий «хроническое чувство пустоты» оказался наиболее тесно связанным с психосоциальными нарушениями (включая суицидальные попытки в анамнезе), госпитализацией, глобальными функциональными нарушениями и коморбидностью с другими психическими расстройствами [44]. Постановка диагноза ПРЛ может быть затруднена при наличии сопутствующих психических расстройств. Симптомы других расстройств, например, расстройства настроения, могут накладываться на более стабильную психопатологию ПРЛ и заслонять ее.

### Клиническая картина

Основной чертой ПРЛ является паттерн нестабильности межличностных отношений, самовосприятия и аффектов, а также выраженная импульсивность, которая проявляется в различных контекстах. По мнению Гундерсона и соавт. [45], критериальные симптомы ПРЛ можно сгруппировать в четыре клинических фенотипа:

- 1) межличностная нестабильность: страх быть брошенным, нарушенные и нестабильные отношения;
- 2) когнитивные нарушения и/или сложности самоидентификации: параноидальные идеи, диссоциативные симптомы, нарушение идентичности;
- 3) аффективная и/или эмоциональная дисрегуляция: неустойчивость настроения, вспышки гнева, чувство опустошенности, низкая фрустрационная толерантность;
- 4) поведенческая дисрегуляция: суицидальное или самоповреждающее поведение, импульсивность.

Все проявления ПРЛ имеют связь с психосоциальными нарушениями, даже при отсутствии других симптомов. Однако только хроническое чувство пустоты оказалось общим фактором для всех аспектов заболеваемости ПРЛ:

оно связано с историей суицидальных попыток и госпитализаций, социальной и профессиональной дисфункцией, а также с коморбидностью с расстройствами оси I и общим уровнем функционирования [46].

### Межличностная нестабильность

У людей с ПРЛ наблюдаются одновременные ощущения зависимости и враждебности, что приводит к нестабильным и интенсивным межличностным отношениям, особенно с близкими людьми. Они испытывают чрезмерную зависимость от своих близких и могут идеализировать потенциальных партнеров, требуя от них избыточного внимания и поддержки, чтобы почувствовать стабильность и уверенность в себе. Однако, если близкий человек временно отсутствует или не может удовлетворить их потребности, пациенты могут переживать сильные отрицательные эмоции, такие как гнев, унижение, требовательность, подавленность, отчаяние и склонность к суициду. Люди с ПРЛ могут неправильно толковать малейшие разногласия или неблагоприятные события как признак того, что их близкие хотят прекратить отношения. Проективная идентификация – защитный механизм, который часто встречается у пациентов с ПРЛ. В этом механизме пациенты проецируют неприемлемые аспекты себя на других людей, чтобы избежать их осознания [47, 48]. Люди с ПРЛ почти всегда находятся в состоянии кризиса, не переносят одиночества и прикладывают чрезмерные усилия, чтобы избежать реального или воображаемого ощущения брошенности. Они имеют повышенную чувствительность к реальному или предполагаемому отвержению и могут воспринимать предстоящую разлуку или отвержение, а также потерю



**Таблица 3. Дифференциальная диагностика пограничного расстройства личности и биполярного аффективного расстройства [40, 78-83]**  
*Table 3. Differential diagnosis of borderline personality disorder and bipolar affective disorder [40, 78-83]*

Перекрытие симптомов БАР и ПРЛ	Лабильность настроения ("перепады настроения"), аффективные колебания
При ПРЛ	При БАР
Аффективная нестабильность часто провоцируется стрессовыми факторами, такими как отвержение, неудача и др., является проявлением эмоциональной дисрегуляции.	Аффективные нарушения менее связаны с событиями в окружающей среде, более спонтанны.
Аффективная нестабильность характеризуется быстрой изменчивостью настроения, эмоциональных реакций, сложно выделить отдельные эпизоды определенного настроения.	Аффективные нарушения более продолжительны в рамках отдельного эпизода.
Аффективная нестабильность постоянна.	Аффективные нарушения проявляются в виде отдельных эпизодов, которые представляют собой заметное изменение по сравнению с нормальным базовым функционированием.
Аффективные нарушения длятся непродолжительно: несколько часов.	Аффективные нарушения соответствуют критериям длительности: 4 дня для гипомании, неделя для мании, 2 недели для депрессии.
Колебания настроения от эйтимии к депрессии, тревоги и гневу, в то время как эйфория встречается редко и непродолжительно (т.е. < 48 ч).	Колебания настроения от эйтимии к депрессии или гипомании и мании.
Большинство пациентов со временем выздоравливают и к среднему возрасту уже не соответствуют критериям расстройства.	Не проходит с возрастом и часто усугубляется.
Нормотимические средства корректируют импульсивность, а не колебания настроения, реакция на лекарственные препараты неспецифическая, например, в виде седации.	Нормотимические средства и атипичные антипсихотики корректируют аффективные нарушения.
Более вероятно наличие родственников с расстройствами контроля импульсов (антисоциальная личность и злоупотребление ПАВ), пограничные черты характера.	Более вероятно наличие родственников с аффективными расстройствами.
Отсутствие четкого начала болезни, чаще с детского или раннего подросткового возраста.	Начало обычно приходится на поздний подростковый возраст с отчетливым «переломом тенденции».
Более высокая вероятность истории сексуального насилия в детстве.	Более низкая вероятность истории сексуального насилия в детстве.
Преобладание женщин в клинических условиях.	Незначительное преобладание женщин в клинических условиях.
Дистанцирование/отвержение родителя вероятно.	Дистанцирование/отвержение родителя маловероятно.
Высокая вероятность травматических событий в жизни.	Низкая вероятность травматических событий в жизни.
Высокая вероятность деперсонализации в детстве.	Низкая вероятность деперсонализации в детстве.
Преходящие психотические симптомы встречаются часто, особенно при стрессе.	Гипомания не имеет психотических симптомов, депрессивные и маниакальные состояния могут включать психотические симптомы.
Дефицит исполнительной функции менее вероятен. Внимание нарушено незначительно.	Дефицит исполнительных функций более вероятен. Снижение устойчивости внимания, зависящее от характера доминирующего аффекта.
Импульсивность не обязательно связана с колебаниями настроения.	Импульсивность более вероятна во время гипоманиакального и маниакального состояния.
Нарушено понимание и умение интерпретировать собственное психическое состояние и причину своих поступков, а также поведение других людей.	Ухудшение понимания и умения интерпретировать собственное психическое состояние и причину своих поступков, а также поведение других людей чаще связано с измененным аффектом.
Наблюдаются одновременные ощущения зависимости и враждебности к людям, что приводит к нестабильным и интенсивным межличностным отношениям, особенно с близкими.	В целом стабильные межличностные отношения; меньше конфликтов и избегания из-за страха быть отвергнутым.
Быстрые сдвиги в «Я-концепции», которая меняется под влиянием межличностных факторов.	Медленные сдвиги в «Я-концепции», которая меняется под влиянием аффективных нарушений.
Проблемы самоидентификации.	Самоидентичность может быть подвержена влиянию во время аффективных эпизодов, но более стабильна в эутилическом состоянии.
Примечание: БАР – биполярное аффективное расстройство; ПРЛ – пограничное расстройство личности; ПАВ – психоактивные вещества. <i>Note: BD – bipolar affective disorder; BPD – borderline personality disorder; PS – psychoactive substances.</i>	

внешней стабильности как события, вызывающие глубокие изменения в их самооценке, эмоциональном состоянии, мышлении и поведении. Их страх быть оставленными также связан с необходимостью избегать одиночества и потребностью в присутствии других людей. В попытке избавиться от одиночества они могут воспринимать незнакомцев как друзей или вести себя чрезмерно фамиль-

ярно. Пациенты с ПРЛ склонны к крайностям в оценке людей как полностью хороших или полностью плохих, что называется «расщеплением». Это может привести к частым изменениям восприятия и выборочному восприятию информации, чтобы подтвердить их текущие убеждения, при этом оценочные суждения будут переключаться между крайними точками зрения [49, 50, 51].

### **Когнитивные нарушения и/или сложности самоидентификации**

Метаанализ, сравнивающий пациентов ПРЛ со здоровыми контрольными группами, показал, что когнитивное функционирование у пациентов существенно и значительно хуже по тестам на внимание, когнитивную гибкость, обучение и память, планирование, скорость обработки информации и визуально-пространственные способности [52].

Люди с ПРЛ часто жалуются на хроническое чувство пустоты и скуки, возможно, вследствие отсутствия последовательного чувства идентичности (диффузия идентичности). Пациенты с ПРЛ склонны интерпретировать нейтральные события, слова или выражение лица как «негативные» [53, 54]. Некоторые клиницисты для характеристики этих пациентов используют понятия «панфобия», «пантревога», «панамбивалентность» и «хаотичная сексуальность». Люди с ПРЛ склонны к внезапным и резким изменениям в своем восприятии других людей, они могут воспринимать отношение к ним как неоправданную поддержку или жестокое наказание. Может наблюдаться нарушение интеграции личности и идентичности, характеризующееся выраженным нестабильным самовосприятием с изменением жизненных целей и профессиональных устремлений; часто меняются мнения и планы относительно карьеры, сексуальных предпочтений, ценностей и круга друзей. От роли нуждающегося в помощи просителя пациент легко переходит к роли праведного мстителя за плохое обращение. Люди с этим расстройством временно испытывают чувство, что их вообще не существует. Такие переживания обычно возникают в ситуациях, когда человек чувствует недостаток значимых отношений, заботы и поддержки [50, 51, 55].

### **Аффективная и/или эмоциональная дисрегуляция**

Эмоциональная дисрегуляция играет ключевую роль в диагностике ПРЛ. В выборке из 3674 психиатрических амбулаторных пациентов было показано, что аффективная нестабильность является наиболее чувствительным и специфичным симптомом ПРЛ [56, 57]. Эмоциональная дисрегуляция – трансдиагностический феномен, который определяется недостатком осознания и понимания эмоций, недостаточной способностью выдерживать или принимать негативные эмоции как неотъемлемую часть жизни и ограниченным доступом к адаптивным и ситуативно соответствующим стратегиям модуляции эмоциональных реакций, а также неспособностью вести себя в соответствии с желаемыми целями и контролировать импульсивное поведение при сильных эмоциональных переживаниях. Эмоциональная дисрегуляция, помимо ПРЛ, встречается при различных психических расстройствах, в частности при БАР, и имеет положительную корреляцию с аффективной симптоматикой обоих полюсов. При этом эмоциональная дисрегуляция значительно более выражена в периоды с более тяжелыми аффективными фазами, особенно в депрессивную фазу, тогда как адаптивные стратегии эмоциональной регуляции подавлены, что важно учитывать при разграничении или коморбидности ПРЛ и БАР. Вопрос принадлежности эмоциональной дисрегуляции к личност-

ной патологии или к эпифеномену аффективных нарушений также остается открытым [58].

Пациенты с ПРЛ могут испытывать повторяющиеся и выраженные изменения настроения в течение одного дня, причем колебания от момента к моменту часто провоцируются стрессовыми факторами окружающей среды. Периоды эутимии могут чередоваться с эпизодами интенсивной дисфории, депрессии, тревоги и раздражительности, что отражает крайнюю реактивность на межличностные стрессы. Пациенты с ПРЛ часто неуместно гневливы и конфликтны. Гнев зачастую возникает, когда близкий человек воспринимается как пренебрегающий, утаивающий, не заботящийся или бросающий. За такими проявлениями гнева следуют стыд, чувство вины и никчемности. В периоды сильного стресса могут возникать преходящие бредовые идеи или диссоциативные симптомы (например, деперсонализация), а также кратковременные психотические эпизоды (например, галлюцинации, искажения образа тела), но они, как правило, недостаточно выражены и продолжительны для постановки дополнительного диагноза. Эти симптомы чаще всего возникают в ответ на реальный или воображаемый стрессор и, как правило, длятся минуты или часы. Реальное или мнимое возвращение заботы со стороны близкого человека или ощущение безопасности может привести к ремиссии симптомов [50, 51, 59].

### **Поведенческая дисрегуляция**

Поведение пациентов с ПРЛ непредсказуемо, а их достижения редко соответствуют уровню их способностей. Лица с ПРЛ проявляют импульсивность, по причине которой могут нанести вред самим себе. Импульсивное и самоповреждающее поведение является обычным явлением и может принимать различные формы. Пациенты злоупотребляют ПАВ, передают, занимаются небезопасным сексом, безответственно тратят деньги и безрассудно водят транспортное средство. Кроме того, пациенты могут внезапно бросить работу, которая им нужна, бросить школу перед самым выпуском или разорвать отношения, которые потенциально могли бы продлиться долго, тем самым саботируя собственный успех [40, 50, 51].

Как и в случае несуйцидального самоповреждения, импульсивность в сексуальной сфере может иметь важное значение или смысл для пациента, например, помогает снять внутреннее напряжение или почувствовать себя любимым после недавнего реального или предполагаемого разрыва. Несмотря на то, что после этого пациент обычно сожалеет о своем поступке и даже осознает его потенциальную опасность, ему может быть очень трудно противостоять желанию повторить все снова [40, 50, 51].

Пациенты могут наносить себе самоповреждения, которые не имеют суицидальных намерений [60], расценивая такое поведение как компульсивный акт, снимающий напряжение, часто описываемое как «внутреннее напряжение» или чрезмерный аффект, также такое поведение может быть обусловлено рентными установками с целью добиться помощи у других. Самоповреждения могут происходить во время диссоциативных переживаний и приносят облегчение, например, временно снижая чувство вины [51, 60].

Суицидальное поведение наблюдается у 69–80% пациентов с ПРЛ [61]. Суицид происходит у 8%-10% людей с ПРЛ, а самоповреждающие действия, угрозы и попытки самоубийства встречаются в большинстве клинических случаев [62, 63]. Рецидивирующая суицидальность часто является причиной того, что эти люди обращаются за помощью. Оценить текущий риск суицидальных намерений пациента сложно. Годы суицидальных угроз и безвредных с медицинской точки зрения суицидальных жестов могут предшествовать самоубийству [64]. Факторы, указывающие на острый риск суицидального поведения, включают депрессию, неблагоприятные жизненные события, злоупотребление ПАВ, недавнюю потерю близкого человека. К факторам, связанным с хроническим риском суицидального поведения, относятся черты импульсивности, негативная аффективность, плохое психосоциальное функционирование [65].

### Течение ПРЛ

Черты ПРЛ могут проявляться уже в детстве, но диагноз, как правило, не ставится детям и подросткам. Черты расстройства, проявляющиеся в детстве, могут быть характерны для определенного этапа развития и меняться по мере того, как человек достигает зрелого возраста. Некоторые подростки, отвечающие критериям расстройства, «перерастают» симптомы без лечения. Не представляется возможным предсказать, у каких детей расстройство сохранится во взрослом возрасте. Некоторые исследования показывают, что подростки с большим количеством проявлений ПРЛ имеют более высокий риск развития РЛ во взрослом возрасте [66, 67]. При этом диагностика ПРЛ у подростков показала стабильность, надежность и валидность, аналогичную диагностике у взрослых [68]. Поведенческие нарушения, вызванные расстройством, и риск самоубийства наиболее высоки в молодости и зрелом возрасте и постепенно уменьшаются с возрастом. Склонность к сильным эмоциям, импульсивность и нестабильность в отношениях часто сохраняются на протяжении всей жизни, однако у людей, которые проходят лечение, улучшение состояния часто наступает примерно в течение первого года терапии. В возрасте 30-40 лет большинство людей с этим расстройством достигают большей стабильности в отношениях и профессиональном функционировании. Обзор 13 исследований, в которых пациенты с ПРЛ оценивались с помощью структурированных интервью и четких диагностических критериев, показал, что ремиссия наступает у 45% пациентов с ПРЛ в течение широкого диапазона времени [69]. Например, в одном проспективном исследовании 290 пациентов с ПРЛ опрашивались каждые два года в течение 16 лет: 35% пациентов оказались в ремиссии (отсутствие диагностических критериев ПРЛ в течение как минимум двух лет) через 2 года, 91% – через 10 лет, 99% – через 16 лет, из них у 34% впоследствии развивалась декомпенсация (обострение) проявлений ПРЛ [70-72]. 78% пациентов достигли ремиссии, которая длилась не менее восьми лет. Факторы, связанные с более быстрым достижением ремиссии [70]: возраст 25 лет и моложе (Отношение шансов (ОШ) 1,46), хорошее функционирование на работе или в школе в течение двух лет до начала исследования

(ОШ 1,61), отсутствие сексуального насилия в детстве (ОШ 1,43), отсутствие семейной истории злоупотребления ПАВ (ОШ 1,40), отсутствие коморбидного тревожного расстройства (ОШ 1,49), низкий уровень нейротизма (ОШ 0,97), высокий уровень доброжелательности и хорошие навыки социального взаимодействия (ОШ 1,04). Базовые предикторы плохого исхода в исследовании при двухлетнем наблюдении были более тяжелой пограничная психопатология, функциональные нарушения и низкое качество межличностных отношений [73].

В исследовании 175 пациентов, наблюдавшихся в течение 10 лет, 85% в течение 12 месяцев не соответствовали более полным диагностическим критериям ПРЛ, а частота рецидивов составила 12%. При этом психосоциальное функционирование улучшалось медленнее, чем другие симптомы ПРЛ, улучшение по шкале глобальной оценки функционирования (Global Assessment of Functioning (GAF)) было незначительным – в среднем 4 балла по 100-балльной шкале за 10 лет, только треть пациентов через 10 лет получили работу на полный рабочий день и только 40% пациентов с ранее высоким уровнем функционирования восстановили этот уровень. Более низкие показатели ремиссии были связаны с более длительными периодами симптоматической ремиссии [7, 70].

Проявления эмоциональных состояний, таких как гнев, тревога и депрессия, а также особенности межличностного взаимодействия, приводящие к ощущению покинутости и зависимости, были наиболее распространены и стабильны во времени. В то же время, проявления импульсивности, такие как суицидальные попытки или самоповреждения, были менее распространены и менее стабильны с течением времени [74]. Когнитивные нарушения и/или нарушения самоидентификации регистрировались как острые (например, квазипсихотическое мышление и серьезные нарушения самосознания), так и продолжительные (например, вычурное мышление, необычные перцептивные переживания и преходящие бредовые идеи). Аналогичным образом, нарушения в межличностном функционировании могут быть как острыми, так и продолжительными; при этом бурные отношения, обесценивание и требовательность являются более острыми, в то время как страх одиночества, чрезмерная зависимость и мазохизм являются более устойчивыми [74].

Высокие показатели ремиссии и рецидивов в проспективных исследованиях поставили под сомнение традиционную парадигму ПРЛ как стабильного и продолжительного паттерна дезадаптивных черт. Была предложена новая концептуализация ПРЛ как гибрида стабильных личностных черт и периодически проявляющихся симптоматических форм поведения [75]. Альтернативная точка зрения заключается в том, что ПРЛ лучше классифицировать как психическое нарушение или то, что в прошлом называлось расстройством оси I [76]. В лонгитюдном исследовании по изучению предикторов неблагоприятного клинического течения ПРЛ Yen S. и соавт. обнаружили, что чем больше симптомов ПРЛ, тем более тяжелое течение имеет расстройство (ОШ: 1,43; 95% ДИ 1,05–1,95;  $p$ : 0,02). Более сильная ассоциация в этой модели анализа была связана с фактором аффективной дисрегуляции (ОШ: 1,49; 95% ДИ 1,13–1,98;  $p$ : <0,01) [77].

**Таблица 4. Дифференциальная диагностика пограничного расстройства личности и депрессивного расстройства [40, 82-89]**  
*Table 4. Differential diagnosis of borderline personality disorder and depressive disorder [40, 82-89]*

Перекрытие симптомов ПРЛ и ДР	Дисфория, ангедония, гипотимия, снижение энергии и повышенная утомляемость, суицидальные мысли, низкая самооценка, уменьшение способности обдумывать или концентрироваться
При ПРЛ	При ДР
Симптомы «перекрытия» характеризуется устойчивостью в качестве внутреннего опыта и поведения, они носят хронический, а не эпизодический характер.	Симптомы «перекрытия» присутствует большую часть дня, почти каждый день, в течение как минимум двух недель, прослеживается эпизодический характер.
Симптомы «перекрытия» связаны с непостоянным и колеблющимся высокорезактивным настроением, которое меняется при изменении окружающей обстановки и межличностных отношений. Так, депрессивные симптомы обычно резко проходят, когда межличностные отношения налаживаются.	Настроение остается сниженным независимо от воздействия окружающей среды, и даже хорошие новости не улучшают настроения.
Симптомы «перекрытия» колеблются в течение одного дня, длятся несколько часов.	Симптомы «перекрытия» более длительны: дни-недели, в течение депрессивного эпизода симптомы более устойчивы.
Присутствуют другие симптомы ПРЛ.	Также более вероятны нейровегетативные симптомы, связанные со сном, аппетитом и снижением энергии.
Гнев и дисфория присутствует часто.	Гнев и дисфория присутствует редко.
Люди не могут быть полностью автономными.	Люди осознают свою потребность в помощи, но обычно способны быть полностью автономными.
Отсутствие единой системы самоидентификации, диффузия идентичности.	Наличие единой системы самоидентификации, которая меняется при депрессивном состоянии.
Межличностные факторы вызывают изменения в «Я-концепции».	Нарушения настроения вызывают изменения в «Я-концепции».
Депрессивные симптомы могут также быть выражением других эмоций как гнев, фрустрация, ненависть, беспомощность, бессилие и разочарование, которые пациент не может выразить более адаптивными способами. "Депрессия" в этих случаях представляет собой дезадаптивную попытку переживания своих негативных эмоций по поводу ситуации и отношений.	Депрессивные симптомы чаще не связаны с ситуацией или отношениями, мало подвержены изменениям в течение депрессивного эпизода, однако могут претерпевать суточные колебания (более выражены в утренние часы).
Суицидальность при ПРЛ сочетается с межличностной дисфункцией, импульсивностью, агрессией, гневом/враждебностью, самоповреждениями, а также с более ранним началом ДР при коморбидном течении.	Суицидальность при ДР связана с депрессивным эпизодом.
Примечание: ДР – депрессивное расстройство; ПРЛ – пограничное расстройство личности. <i>Note: DD – depressive disorder; BPD – borderline personality disorder.</i>	

**Таблица 5. Дифференциальная диагностика пограничного расстройства личности и посттравматического стрессового расстройства [40, 82, 90, 91]**  
*Table 5. Differential diagnosis of borderline personality disorder and post-traumatic stress disorder [40, 82, 90, 91]*

Перекрытие симптомов ПРЛ и ПТСР	Наличие стрессового события или ситуации (травматических событий) в анамнезе.
При ПРЛ	При ПТСР
Симптомы не привязаны к определенному стрессору или усугубляются более общими триггерами, например, межличностными конфликтами.	Реминисценции, яркие воспоминания, повторяющиеся сны, повторное переживание горя провоцируются при воздействии обстоятельств, напоминающих или ассоциирующихся с определенным стрессором.
Стремление избежать уединения или реальной и/или воображаемой покинутости значимым человеком.	Избегание или стремление избежать обстоятельства, напоминающие либо ассоциирующиеся со стрессором.
Повышенная чувствительность в межличностных отношениях.	Повышение психологической чувствительности или возбудимости в виде раздражительности или вспышек гнева; затруднения концентрации внимания не наблюдались до действия стрессора.
Примечание: ПРЛ – пограничное расстройство личности; ПТСР – посттравматическое стрессовое расстройство. <i>Note: BPD – borderline personality disorder; PTSD – post-traumatic stress disorder.</i>	

### Дифференциальная диагностика

Диагноз ПРЛ связан с широким спектром симптомов, которые совпадают с другими диагностическими категориями. Кроме того, диагноз ПРЛ связан с обширной коморбидностью, что приводит к проблемам в дифференциальной диагностике. За симптомами похожими на психопатологию ПРЛ могут скрываться различные феномены,

относящиеся к другим психическим расстройствам. В таблицах 3-7 представлены основные психические расстройства, с которыми дифференциальная диагностика ПРЛ представляет наибольшую трудность.

Важно заметить, что ПРЛ часто сочетается с расстройствами, дифференциальная диагностика с которыми представляет наибольшую трудность. При наличии доста-

**Таблица 6. Дифференциальная диагностика пограничного расстройства личности и комплексного посттравматического стрессового расстройства [40, 91-93]**

Table 6. Differential diagnosis of borderline personality disorder and complex post-traumatic stress disorder [40, 91-93]

<b>Перекрытие симптомов ПРЛ и КПТСР</b>	Эмоциональная дисрегуляция, стойкие мысли о собственной никчемности, униженности, сопровождающиеся чувствами стыда и вины, трудности в поддержании отношений и в переживании чувства близости к другим людям.
<b>При ПРЛ</b>	<b>При КПТСР</b>
Наличие продолжающихся личностных трудностей в контексте ранних неблагоприятных обстоятельств. Однако, неблагоприятные обстоятельства в детстве не являются определяющими для диагноза.	Травматическое воздействие в детском или взрослом возрасте должно иметь чрезвычайно угрожающий или ужасающий характер (например, повторяющееся сексуальное или физическое насилие в детстве, пытки, продолжительное домашнее насилие).
Нарушенная способность поддерживать общее позитивное и стабильное чувство самооценки. Самоощущение (т.е. идентичность) может быть нестабильным и непоследовательным, например, внутренне противоречивые представления о себе (колебания между нереалистичным позитивным самовосприятием и чрезмерно негативным самовосприятием).	Стойкие мысли о собственной никчемности, униженности, сопровождающиеся чувствами стыда и вины, связаны со стрессором и/или с травмой.
Должна присутствовать симптоматика ПРЛ: хроническое чувство пустоты, страх быть покинутым, склонность вовлекаться в интенсивные и нестабильные взаимоотношения, которые часто приводят к эмоциональным кризисам и т.д.	Должна присутствовать симптоматика ПТСР: повторное переживание травматичных событий, внешнее или внутреннее избегание триггеров и повышенная бдительность и т.д.
Акцент на конфликтных или зависимых межличностных моделях.	Акцент на избегающих межличностных паттернах.
Должны быть характерны многолетние нарушения (например, длящиеся 2 года и более), возникающие в детстве и усиливающиеся в подростковом возрасте.	Симптоматика присутствует по крайней мере в течение нескольких недель и появляется после воздействия события или серии событий чрезвычайно угрожающего или ужасающего характера.
Примечание: КПТСР – комплексное посттравматическое стрессовое расстройство; ПРЛ – пограничное расстройство личности; ПТСР – посттравматическое стрессовое расстройство. Note: BPD – borderline personality disorder; CPTSD – complex post-traumatic stress disorder; PTSD – post-traumatic stress disorder.	

**Таблица 7. Дифференциальная диагностика пограничного расстройства личности и синдрома дефицита внимания и гиперактивности [40, 94-96]**

Table 7. Differential diagnosis of borderline personality disorder and attention deficit hyperactivity disorder [40, 94-96]

<b>Перекрытие симптомов ПРЛ и СДВГ</b>	Эмоциональная дисрегуляция, импульсивность, раздражительность, нарушения внимания.
<b>При ПРЛ</b>	<b>Различия с СДВГ</b>
Дефицит внимания особенно заметен в стрессовых ситуациях.	Дефицит внимания особенно заметен в ситуациях, в которых отсутствует внешняя стимуляция (например, во время скучных, рутинных или знакомых задач).
Первые симптомы этого расстройства обычно проявляются в подростковом периоде или раннем взрослом возрасте.	Нарушения проявляются в возрасте до 7-12 лет.
Присутствует страх покинутости, склонность к нестабильным межличностным отношениям, характеризующихся чередованием идеализации и обесценивания.	Способность к стабильным и надежным межличностным отношениям.
Тревога, сниженное настроение, самообвинения, самоуничижение и ненависть к себе вызваны чувствительностью к окружающей обстановке и межличностным отношениям.	Тревога, сниженное настроение, самообвинения, самоуничижение и ненависть к себе вызваны различного рода ошибками, связанными с короткой концентрацией внимания, беспокойством и импульсивностью.
Отсутствие склонности к импульсивным действиям в эмоционально нейтральных ситуациях. Импульсивность, обусловленная влиянием внешних обстоятельств или эмоциональными переживаниями.	Недостаточность тормозных функций, особенно моторного торможения, которая клинически представлена двигательной импульсивностью; выраженность импульсивности зачастую не имеет связи со стрессом.
При нейропсихологическом исследовании наблюдается неспособность использовать контекстную информацию для подавления доминантных тенденций реагирования.	При нейропсихологическом исследовании наблюдается двигательная импульсивность и неспособность прерывать текущие реакции.
Трудности с торможением или откладыванием нежелательных или преждевременных действий, а также трудности с прерыванием уже выполняемых действий в эмоционально нейтральных ситуациях маловероятны.	Определяются трудности с торможением или откладыванием нежелательных или преждевременных действий, а также трудности с прерыванием уже выполняемых действий.
Не свойственны эпизоды гиперфокуса.	Есть эпизоды гиперфокуса (повышенная концентрация внимания на чем-то определенном, длящаяся длительное время, до нескольких часов, с неспособностью или нарушением переключения).
Примечание: ПРЛ – пограничное расстройство личности; СДВГ – синдром дефицита внимания и гиперактивности. Note: ADHD – attention deficit hyperactivity disorder; BPD – borderline personality disorder.	

точных критериев обоих (и более) расстройств в соответствии с современными классификационными подходами могут быть поставлены несколько диагнозов и возникает проблема коморбидности. Поскольку симптоматика ПРЛ может имитировать проявления других расстройств, что было указано в таблицах выше, клиницист должен избегать постановки дополнительного диагноза ПРЛ на основании только оценки статуса, не имея подтверждения того, что модель поведения имеет раннее начало и длительное течение. ПРЛ имеет общие черты с другими РЛ [97].

У пациентов с ПРЛ суицидальное поведение носит рецидивирующий или «хронический» характер, в среднем на протяжении жизни у них регистрируется около 3,3 попыток самоубийства [98]. Так как зачастую именно этот паттерн поведения является причиной обращения людей с ПРЛ за медицинской помощью, необходимо помнить о высокой вероятности повторных суицидальных попыток [82].

Пациенты с ПРЛ являются ненадежными информантами своих собственных личностных проблем и могут распознать свои личностные проблемы только тогда, когда они влияют на их взаимодействие и отношения с другими людьми, поэтому обязательно необходимо собрать объективные сведения со стороны родственников или близких пациенту людей.

Инструменты самоотчета и полуструктурированные интервью могут помочь при клинической оценке и диагностике ПРЛ [99]. Для скрининга можно использовать «Инструмент для скрининга ПРЛ Мак-Лина» (McLean Screening Instrument for BPD (MSI-BPD)) (английская версия доступна по ссылке <https://www.thevidmind.org/blog/test/bpd-test/>) [100]. Перечень пограничных симптомов (Borderline Symptom List (BSL)) представляет собой инструмент самооценки симптоматики ПРЛ. Данный инструмент представлен двумя версиями, полной, состоящей из 95 пунктов (BSL-95) (английская версия доступна по ссылке <https://psydex.org/psychological-tests/bsl-95/>), и краткой, состоящей из 23 пунктов (BSL-23) (русскоязычная версия доступна по ссылке <https://mhcenter.ru/testy-oprosniki-i-materialy-dlya-raboty/#1522668589295-5517016c-0591>) [101]. Рейтинговая шкала Занарини для ПРЛ (The Zanarini Rating Scale for Borderline Personality Disorder (ZAN-BPD)) (английская версия доступна по ссылке <https://www.scribd.com/document/373087907/Borderline-Personality-Disorder-Scale-pdf>) – это врачебная шкала для динамической оценки симптоматики ПРЛ [102]. Также есть шкала самооценки для измерения тяжести и изменений у пациентов с ПРЛ «Пограничная оценка тяжести с течением времени» (The borderline evaluation of severity over time (BEST)) (английская версия доступна по ссылке <https://img1.wsimg.com/blobby/go/a45089b5-d54f-4b64-96fd-6618b271fa00/downloads/B.E.S.T..pdf?ver=1624985392980>) [103].

## Обсуждение

Появление ПРЛ исторически связано с выдвигаемой в западной психиатрии концепцией пограничных состояний (borderline states) в эпоху доминирования психоаналитической парадигмы в 1930-х годах, в свете которой это понятие охватывает патологию, занимающую положение

по обе стороны гипотетической черты, разделяющей, с одной стороны, краевые группы, относящиеся к неврозам («пограничный невроз» – А. Stern, 1937) и психопатиям («истероидный пограничный тип» – В.Р. Esser, 1965), а с другой – к психозам [104].

Термин «пограничная организация личности» был введен Отто Кернбергом (Otto Friedmann Kernberg) в 1975 году. В рамках предложенной им концепции уровня организации личности пограничный, или средний уровень, ограничивался, с одной стороны, пациентами, имевшими признаки психотической структуры личности, а с другой, здоровыми и лицами с невротической организацией. Под пограничной личностной организацией понималась широкая форма психопатологии, определяемая общими примитивными механизмами психологической защиты (расщепление, проективная идентификация), диффузией идентичности, но с ненарушенной возможностью тестирования реальности [105, 106].

В настоящее время позиция ПРЛ как пограничного состояния к определенному спектру психических расстройств также остаётся неоднозначной. В 1960-е и 1970-е годы произошел переход в представлении о ПРЛ как пограничному к шизофрении к представлению о нем как пограничному к аффективным расстройствам, прежде всего расстройствам биполярного спектра [107]. Например, Joana Henriques Calado и соавт. показали, что такие черты личности как отстраненность, негативная аффективность, психотизм, депрессивность, завышенная самооценка, подозрительность и межличностная чувствительность являются общими для пациентов как с БАР, так и ПРЛ в качестве прогностически значимых в развитии психотических симптомов [108]. После того, как в 1980 году в DSM-III были разработаны стандартизированные критерии, позволяющие отличить его от расстройств настроения и других расстройств оси I, ПРЛ формально стало диагнозом расстройства личности и относится к расстройствам оси II [107].

Приводимое в МКБ-10 определение расстройств личности (психопатий) по существу соответствует принятому в нашей стране и с различными модификациями отражает классическую триаду критериев психопатий Ганнушкина-Кербикова: стойкость характерологических изменений на протяжении жизни, их тотальность с охватом всех основных сфер психики и нарушения социальной адаптации [109]. Прямых аналогов в отечественной систематике психопатий ПРЛ не имеет, хотя по ряду параметров сопоставимо с неустойчивым типом согласно классификации П.Б. Ганнушкина, а также выделяемой им же группой эмоционально-лабильных (реактивно-лабильных) аномалий личности (аномалии личности с явлениями психопатологического диатеза) [104]. В типологии психопатий О.В. Кербикова ПРЛ наиболее близко к возбудимой психопатии [110]. Некоторые отечественные авторы соотносят ПРЛ с истеровозбудимой психопатией [111].

## Заключение

ПРЛ является распространенным, клинически гетерогенным и серьезным расстройством, несмотря на оптимистичный в целом прогноз. С учетом современных представлений о коморбидности, диагностика и дифференци-

альная диагностика ПРЛ представляет значительные трудности: 10-20% пациентов с ПРЛ обнаруживают признаки БАР, 41-83% – ДР, 64-66% – злоупотребления ПАВ, 31-48% – панического расстройства, 16-25% – обсессивно-компульсивного расстройства, 23-47% социальной фобии, 29% – нарушений пищевого поведения [112].

Особое внимание при дифференциальной диагностике ПРЛ следует уделять:

1) фактическому психическому статусу на момент осмотра, удостоверившись, что за симптомами пациента стоит психопатология ПРЛ, а не другого психического расстройства;

2) необходимо оценить течение заболевания, собрав также объективные сведения со стороны родственников или близких пациенту людей, чтобы оценить, являются ли нарушения продолжительными и не ограничиваются эпизодом, возможно, другого психического расстройства или других медицинских состояний. Необходимо также удостовериться, что выявленные нарушения не свойственны определенному возрастному периоду и не могут быть объяснены социальными или культуральными факторами;

3) на основании этих данных необходимо соотнести клинические данные с критериями ПРЛ и/или других психических расстройств актуальной классификации.

4) при наличии достаточных критериев обоих (и более) расстройств могут быть поставлены несколько диагнозов;

5) для более точного исследования можно воспользоваться диагностическими инструментами (скрининговыми шкалами), однако необходимо помнить, что они являются вспомогательными и не заменяют клинической оценки врача.

Тщательная клиническая оценка и правильный диагноз являются непременным условием успешного выбора тактики ведения пациента, медикаментозных и немедикаментозных способов коррекции симптомов расстройства, а также оценки прогноза течения заболевания.

#### Список литературы:

1. Foxhall M., Hamilton-Giachritsis C., Button K. The link between rejection sensitivity and borderline personality disorder: A systematic review and meta-analysis // *Br J Clin Psychol.* – 2019. – Vol. 58 (3). – P. 289-326.
2. Leichsenring F., Leibing E., Kruse J. et al. Borderline personality disorder // *Lancet.* – 2011. – Vol. 377 (9759). – P. 74-84.
3. Zanarini M.C., Frankenburg, F.R., Reich, D.B. et al. Fluidity of the syndromal phenomenology of borderline personality disorder over 16 years of prospective follow up // *Am. J. Psychiatry.* – 2016. – Vol. 173. – P. 688-694.
4. Kochanek K.D., Murphy S.L., Xu, J. et al. Deaths: Final Data for 2014 // *Natl Vital Stat. Rep.* – 2016. – Vol. 65. – P. 1-122.
5. Soeteman D.I., Hakkaart-van Roijen L., Verheul R. et al. The economic burden of personality disorders in mental health care // *J. Clin. Psychiatry.* – 2008. – Vol. 69. – P. 259-265.
6. Meuldijk D., McCarthy A., Bourke M.E. et al. The value of psychological treatment for borderline personality disorder: systematic review and cost offset analysis of economic evaluations // *PLoS ONE.* – 2017. – Vol. 12. – P. e0171592.
7. Gunderson J.G., Stout R.L., McGlashan T.H. et al. Ten-Year Course of Borderline Personality Disorder // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2011. – Vol. 68:82. – P. 837.
8. Clarkin J.F., Widiger T.A., Frances A. et al. Prototypic typology and the borderline personality disorder // *J Abnorm Psychol.* – 1983. – Vol. 92(3). – P. 263-75.
9. Nasiri H., Abedi A., Ebrahimi A. et al. Personality profile of women affected with borderline personality disorder // *Mater Sociomed.* – 2013. – Vol. 25(1). – P. 60-3.
10. Grant B.F., Chou S.P., Goldstein R.B. et al. Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV borderline personality disorder: results from the Wave 2 National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions // *J Clin Psychiatry.* – 2008. – Vol. 69. – P. 533-45.
11. Gross R., Olfson M., Gameraoff M. et al. Borderline personality disorder in primary care // *Arch Intern Med.* – 2002. – Vol. 162. – P. 53-60.
12. Tomko R.L., Trull T.J., Wood P.K. et al. Characteristics of borderline personality disorder in a community sample: comorbidity, treatment utilization, and general functioning // *J. Pers. Disord.* – 2014. – Vol. 28. – P. 734-750.
13. Chaput Y.J.A. & Lebel M.J. Demographic and clinical profiles of patients who make multiple visits to psychiatric emergency services // *Psychiatr. Serv.* – 2007. – Vol. 58. – P. 335-341.
14. Torgersen S. *The Oxford Handbook of Personality Disorders* (ed. Widiger, T. A.). – New York: Oxford Univ. Press, 2012:186. – 205 p.
15. Torgersen S., Kringlen E., Cramer, V. The prevalence of personality disorders in a community sample // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2001. – Vol. 58. – P. 590-596.
16. Cramer V., Torgersen S., Kringlen, E. Personality disorders and quality of life. A population study // *Compr. Psychiatry.* – 2006. – Vol. 47. – P. 178-184.
17. Cramer V., Torgersen S., Kringlen E. Sociodemographic conditions, subjective somatic health, Axis I disorders and personality disorders in the common population: the relationship to quality of life // *J. Pers. Disord.* – 2007. – Vol. 21. – P. 552-567.
18. Distel M.A., Middeldorp C., Trull T.J. et al. Life events and borderline personality features: The influence of gene-environment interaction and gene-environment correlation // *Psychol. Med.* – 2011. – Vol. 41. – P. 849-860.
19. Torgersen S., Lygren S., Oien P.A. et al. A twin study of personality disorders // *Compr Psychiatry.* – 2000. – Vol. 41. – P. 416.
20. Kendler K.S., Aggen S.H., Czajkowski N. et al. The structure of genetic and environmental risk factors for DSM-IV personality disorders: a multivariate twin study // *Arch Gen Psychiatry.* – 2008. – Vol. 65. – P. 1438.
21. Distel M.A., Trull T.J., Derom C.A. et al. Heritability of borderline personality disorder features is similar across three countries // *Psychol Med.* – 2008. – Vol. 38. – P. 1219.
22. Distel M.A., Trull T.J., de Moor M.M. et al. Borderline personality traits and substance use: genetic factors underlie the association with smoking and ever use of cannabis, but not with high alcohol consumption // *Journal of personality disorders.* – 2012. – Vol. 26(6). – P. 867-879.
23. Cattane N., Rossi R., Lanfredi M. et al. Borderline personality disorder and childhood trauma: Exploring the affected biological systems and mechanisms. *BMC Psychiatry.* – 2017. – Vol. 17. – P. 221.
24. De Kloet E.R., Joels M., Holsboer F. Stress and the brain: From adaptation to disease // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2005. – Vol. 6. – P. 463-475.
25. Prados J., Stenz L., Courtet P. et al. Borderline personality disorder and childhood maltreatment: A genome-wide methylation analysis // *Genes Brain Behav.* – 2015. – Vol. 14. – P. 177-188.
26. Perroud N., Salzmann A., Prada P. et al. Response to psychotherapy in borderline personality disorder and methylation status of the BDNF gene // *Transl. Psychiatry.* – 2013. – Vol. 3. – P. e207.
27. Linehan M.M. *Cognitive behavioral treatment of borderline personality disorder.* – New York: Guilford Press, 1993.
28. Herpertz S.C., Bertsch K. A new perspective on the pathophysiology of borderline personality disorder: A model of the role of oxytocin // *Am J Psychiatry.* – 2015. – Vol. 172. – P. 840.
29. Hansenne M., Pitchot W., Pinto E. et al. 5-HT1A dysfunction in borderline personality disorder // *Psychol Med.* – 2002. – Vol. 32. – P. 935.
30. Soloff P., Nutche J., Goradia D. et al. Structural brain abnormalities in borderline personality disorder: a voxel-based morphometry study // *Psychiatry Res.* – 2008. – Vol. 164. – P. 223.
31. Ruocco A.C. The neuropsychology of borderline personality disorder: a meta-analysis and review // *Psychiatry Res.* – 2005. – Vol. 137. – P. 191.
32. Grecucci A., Dado H., Salvato G. et al. Abnormal Brain Circuits Characterize Borderline Personality and Mediate the Relationship between Childhood Traumas and Symptoms: A mCCA+jICA and Random Forest Approach // *Sensors.* – 2023. – Vol. 23. – P. 2862. <https://doi.org/10.3390/s23052862>.

33. Zanarini M.C. Childhood experiences associated with the development of borderline personality disorder // *Psychiatr Clin North Am.* – 2000. – Vol. 23. – P. 89.
34. Zanarini M.C., Williams A.A., Lewis R.E. et al. Reported pathological childhood experiences associated with the development of borderline personality disorder // *Am J Psychiatry.* – 1997. – Vol. 154. – P. 1101.
35. Herzog J.I., Schmahl C. Adverse Childhood Experiences and the Consequences on Neurobiological, Psychosocial, and Somatic Conditions Across the Lifespan // *Front. Psychiatry.* – 2018. – Vol. 9. – P. 420.
36. Cicchetti D., Rogosch F.A., Hecht K.F. et al. Moderation of maltreatment effects on childhood borderline personality symptoms by gender and oxytocin receptor and FK506 binding protein 5 genes // *Dev. Psychopathol.* – 2014. – Vol. 26. – P. 831–849.
37. Bozzatello P., Garbarini C., Rocca P. et al. Borderline Personality Disorder: Risk Factors and Early Detection // *Diagnostics.* – 2021. – Vol. 11(11). – P. 2142.
38. Для клинической работы (клинические описания и диагностические руководства): "ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА И РАССТРОЙСТВА ПОВЕДЕНИЯ /F00 – F99/ Класс V МКБ-10, адаптированный для использования в Российской Федерации. Москва 1998". URL: <https://psychiatr.ru/download/1310?view=1&name=%D0%9C%D0%9A%D0%91+10+%D0%98%D1%81%D1%81%D0%BB%D0%B5%D0%B4%D0%BE%D0%B2%D0%B0%D1%82%D0%B5%D0%BB%D1%8C%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%B5.pdf> (дата обращения 08.05.2023).
39. МКБ-11. Глава 06. Психические и поведенческие расстройства и нарушения нейроразвития. Статистическая классификация. – М.: «КДУ», «Университетская книга» – 2021. – 432с. – DOI:10.31453/kdu.ru.91304.0143. ISBN 978-5-91304-954-4.
40. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5), American Psychiatric Association, Arlington, 2013.
41. Bagby R.M., Widiger T.A. Assessment of the ICD-11 dimensional trait model: An introduction to the special section // *Psychol. Assess.* – 2020. – Vol. 32. – P. 1–7.
42. McGlashan T.H., Grilo C.M., Sanislow C.A. et al. Two-year prevalence and stability of individual DSM-IV criteria for schizotypal, borderline, avoidant, and obsessive-compulsive personality disorders: toward a hybrid model of axis II disorders // *Am J Psychiatry.* – 2005. – Vol. 162. – P. 883.
43. Chanan A.M., Kaess M. Developmental Pathways to Borderline Personality Disorder // *Curr. Psychiatry Rep.* – 2012. – Vol. 14. – P. 45–53.
44. Gunderson J.G., Zanarini M.C., Choi-Kain L. et al. Family Study of Borderline Personality Disorder and Its Sectors of Psychopathology. *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2011. – Vol. 68. – P. 753–762.
45. Gunderson J.G., Herpertz S.C., Skodol A.E. et al. Borderline personality disorder // *Nat. Rev. Dis. Prim.* – 2018. – Vol. 4. – P. 18029.
46. Ellison W.D., Rosenstein L., Chelminski I. et al. The clinical significance of single features of borderline personality disorder: Anger, affective instability, impulsivity, and chronic emptiness in psychiatric outpatients // *J Pers Disord.* – 2016. – Vol. 30. – P. 261.
47. Lieb K., Zanarini M.C., Schmahl C. et al. Borderline personality disorder // *Lancet.* – 2004. – Vol. 364. – P. 453.
48. Garland J., Miller S. Borderline personality disorder: Part 1 – assessment and diagnosis // *BJ Psych Advances.* – 2020. – Vol. 26(3). – P. 159–172.
49. Gunderson J.G., Links P.S. *Borderline Personality Disorder, A Clinical Guide* // American Psychiatric Press, Washington DC. – 2008.
50. Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry, 12th edition / editors, Robert Joseph Boland, Marcia L. Verduin; consulting editor, Pedro Ruiz; editorial assistant, Arya Shah.
51. *New Oxford Textbook of Psychiatry THIRD EDITION EDITED BY John R. Geddes, Nancy C. Andreasen, Guy M. Goodwin*, Oxford University Press.
52. Ruocco A.C. The neuropsychology of borderline personality disorder: a meta-analysis and review // *Psychiatry Res.* – 2005. – Vol. 137. – P. 191.
53. Korfine L., Hooley J.M. Directed forgetting of emotional stimuli in borderline personality disorder // *J Abnorm Psychol.* – 2000. – Vol. 109. – P. 214.
54. Donegan N.H., Sanislow C.A., Blumberg H.P. et al. Amygdala hyperactivity in borderline personality disorder: implications for emotional dysregulation // *Biol Psychiatr.* – 2003. – Vol. 54. – P. 1284.
55. Vater A., Schröder-Abé M., Weißgerber S. et al. Self-concept structure and borderline personality disorder: evidence for negative compartmentalization. *Journal of behavior therapy and experimental psychiatry.* – 2015. – Vol. 46. – P. 50–58.
56. Zimmerman M., Multach M.D., Dalrymple K. et al. Clinically useful screen for borderline personality disorder in psychiatric out-patients // *Br J Psychiatry.* – 2017. – Vol. 210. – P. 165.
57. D'Aurizio G., Di Stefano R., Socci V. et al. The role of emotional instability in borderline personality disorder: a systematic review // *Annals of general psychiatry*, 2023. – Vol. 22(1). – P. 9.
58. Oliva V., De Prisco M., Fico G. et al. Correlation between emotion dysregulation and mood symptoms of bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis // *Acta Psychiatr Scand.* – 2023. doi: 10.1111/acps.13618.
59. Nica E.I., Links P.S. Affective instability in borderline personality disorder: experience sampling findings // *Current psychiatry reports.* – 2009. – Vol. 11(1). – P. 74–81.
60. Zanarini M.C., Laudate C.S., Frankenburg F.R. et al. Reasons for self-mutilation reported by borderline patients over 16 years of prospective follow-up // *J Pers Disord.* – 2013. – Vol. 27. – P. 783.
61. Schneider B., Schnabel A., Wetterling T. et al. How do personality disorders modify suicide risk? // *J Pers Disord.* – 2008. – Vol. 22. – P. 233–245.
62. Pompili M., Girardi P., Ruberto A. et al. Suicide in borderline personality disorder: a meta-analysis // *Nord J Psychiatry.* – 2005. – Vol. 59. – P. 319.
63. Paris J. Implications of long-term outcome research for the management of patients with borderline personality disorder // *Harv Rev Psychiatry.* – 2002. – Vol. 10. – P. 315.
64. Soloff P.H., Fabio A. Prospective predictors of suicide attempts in borderline personality disorder at one, two, and two-to-five year follow-up // *J Pers Disord.* – 2008. – Vol. 22. – P. 123.
65. American Psychiatric Association. *American Psychiatric Association Practice Guidelines. Practice guideline for the treatment of patients with borderline personality disorder* // *Am J Psychiatry.* – 2001. – Vol. 158. – P. 1.
66. Johnson J.G., Cohen P., Kasen S. et al. Age-related change in personality disorder trait levels between early adolescence and adulthood: a community-based longitudinal investigation // *Acta Psychiatr Scand.* – 2000. – Vol. 102. – P. 265.
67. de Clercq B., van Leeuwen K., van den Noortgate W. et al. Childhood personality pathology: dimensional stability and change // *Dev Psychopathol.* – 2009. – Vol. 21. – P. 853.
68. Kaess M., Brunner R., Chanan A. Borderline personality disorder in adolescence // *Pediatrics.* – 2014. – Vol. 134. – P. 782.
69. Skodol A.E., Siever L.J., Livesley W.J. et al. The borderline diagnosis II: biology, genetics, and clinical course // *Biol Psychiatry.* – 2002. – Vol. 51. – P. 951.
70. Zanarini M.C., Frankenburg F.R., Hennen J. et al. Prediction of the 10-year course of borderline personality disorder // *Am J Psychiatry.* – 2006. – Vol. 163. – P. 827.
71. Zanarini M.C., Frankenburg F.R., Reich D.B. et al. Time to attainment of recovery from borderline personality disorder and stability of recovery: A 10-year prospective follow-up study // *Am J Psychiatry.* – 2010. – Vol. 167. – P. 663.
72. Zanarini M.C., Frankenburg F.R., Reich D.B. et al. Attainment and stability of sustained symptomatic remission and recovery among patients with borderline personality disorder and axis II comparison subjects: a 16-year prospective follow-up study // *Am J Psychiatry.* – 2012. – Vol. 169. – P. 476.
73. Gunderson J. Predictors of 2 year outcome for patients with borderline personality disorder // *Am. J. Psychiatry.* – 2006. – Vol. 163. – P. 822.
74. Zanarini M.C., Frankenburg F.R., Reich D.B. et al. The subsyndromal phenomenology of borderline personality disorder: a 10-year follow-up study // *Am J Psychiatry.* – 2007. – Vol. 164. – P. 929–35.
75. Skodol A.E., Gunderson J.G., Shea M.T. et al. The Collaborative Longitudinal Personality Disorders Study (CLPS): overview and implications // *J Pers Disord.* – 2005. – Vol. 19. – P. 487.
76. Tyler P. Why borderline personality disorder is neither borderline nor a personality disorder // *Personal Ment Health.* – 2009. – Vol. 3. – P. 86.
77. Yen S., Frazier E., Hower H. et al. Borderline personality disorder in transition age youth with bipolar disorder // *Acta Psychiatr Scand.* – 2015. – Vol. 132. – P. 270–280.



78. Russell J., Moskowitz D., Sookman D. et al. Affective instability in patients with borderline personality disorder // *J Abnorm Psychol.* – 2007. – Vol. 116. – P. 578–88.
79. Koenigsberg H.W. Affective instability: toward an integration of neuroscience and psychological perspectives // *J Pers Disord.* – 2010. – Vol. 24(1). – P. 60–82.
80. Paris J. Treatment of borderline personality disorder: a guide to evidence-based practice. New York: Guilford Press. – 2008.
81. Bayes A., Parker G., Paris J. Differential Diagnosis of Bipolar II Disorder and Borderline Personality Disorder // *Current Psychiatry Reports.* – 2019. – Vol. 21(12).
82. Психиатрия & Нейронауки. Деревья дифференциальной диагностики: суицидальные мысли и поведение. – <https://psyandneuro.ru/differential-diagnosis/suicidal-mood/>.
83. Perugi G., Angst J.-M., Azorin L.G.-L. et al. Relationships between mixed features and borderline personality disorder in 2811 patients with major depressive episode // *Acta Psychiatrica Scandinavica.* – 2016. – Vol. 133(2). – P. 133–143.
84. Beatson J.A., Rao S. Depression and borderline personality disorder // *The Medical Journal of Australia.* – 2013. – Vol. 199(6). – P. S24.
85. Perrotta G. Borderline personality disorder: Definition, differential diagnosis, clinical contexts, and therapeutic approaches // *Ann Psychiatry Treatm.* – 2020. – Vol. 4(1). – P. 043–056.
86. Wright L., Lari L., Iazzetta S. et al. Differential diagnosis of borderline personality disorder and bipolar disorder: Self-concept, identity and self-esteem // *Clinical Psychology & Psychotherapy.* – 2021.
87. Silk K.R. The Quality of Depression in Borderline Personality Disorder and the Diagnostic Process // *Journal of Personality Disorders.* – 2010. – Vol. 24(1). – P. 25–37.
88. Kelly Watt-McMahon, Helen Mildred, Ross King, Georgia Craigie, Shannon Hyder & Kate Hall: Understanding chronic suicidality in borderline personality disorder through comparison with depressive disorder: a systematic review // *Clinical Psychologist.* – 2023.
89. Perugi G., Angst J., Azorin J.M. et al. The bipolar-borderline personality disorders connection in major depressive patients // *Acta Psychiatrica Scandinavica.* – 2013. – Vol. 128. – № 5. – P. 376–383.
90. Paris J. Differential Diagnosis of Borderline Personality Disorder // *The Psychiatric clinics of North America.* – 2018. – Vol. 41(4). – P. 575–582.
91. Сукиасян С.Г. Посттравматические или перитравматические расстройства: диагностическая дилемма // *Современная терапия психических расстройств.* – 2022. – No 3. – С. 3–13. – DOI: 10.21265/PSYPH.2022.69.67.001.
92. Felding S.U., Mikkelsen L.B., Bach B. Complex PTSD and personality disorder in ICD-11: when to assign one or two diagnoses? // *Australasian Psychiatry.* – 2021. – P. 103985622110142.
93. Lewis K.L., Grenyer B.F. Borderline personality or complex posttraumatic stress disorder? An update on the controversy // *Harvard review of psychiatry.* – 2009. – Vol. 17(5). – P. 322–328.
94. Ditrich I., Philipsen A., Matthies S. Borderline personality disorder (BPD) and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) revisited – a review-update on common grounds and subtle distinctions // *Borderline personality disorder and emotion dysregulation.* – 2021. – Vol. 8(1). – P. 22.
95. Asherson P., Young A.H., Eich-Höchli D. et al. Differential diagnosis, comorbidity, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in relation to bipolar disorder or borderline personality disorder in adults. *Current Medical Research and Opinion.* – 2014. – Vol. 30(8). – P. 1657–1672.
96. Prada P., Hasler R., Baud P. et al. Distinguishing borderline personality disorder from adult attention deficit/hyperactivity disorder: A clinical and dimensional perspective // *Psychiatry Research.* – 2014. – Vol. 217(1–2). – P. 107–114.
97. Kernberg O.F., Michels R. Borderline personality disorder // *Am J Psychiatry.* – 2009. – Vol. 166(5). – P. 505–8.
98. Kelly Watt-McMahon, Helen Mildred, Ross King et al. Understanding chronic suicidality in borderline personality disorder through comparison with depressive disorder: a systematic review // *Clinical Psychologist.* – 2023.
99. Samuel D.B. et al. Convergent and incremental predictive validity of clinician, self-report, and structured interview diagnoses for personality disorders over 5 years // *J. Consult. Clin. Psychol.* – 2013. – Vol. 81. – P. 650–659.
100. Zanarini M.C., Vujanovic A.A., Parachini E.A. et al. A screening measure for BPD: the McLean Screening Instrument for Borderline Personality Disorder (MSI-BPD) // *J Pers Disord.* – 2003. – Vol. 17. – P. 568.
101. Bohus M., Kleindienst N., Limberger M.F. et al. The short version of the Borderline Symptom List (BSL-23): development and initial data on psychometric properties // *Psychopathology.* – 2009. – Vol. 42. – P. 32.
102. Zanarini M.C. Zanarini Rating Scale for Borderline Personality Disorder (ZAN-BPD): a continuous measure of DSM-IV borderline psychopathology // *Journal of Personality Disorders.* – 2003b. – Vol. 17. – P. 233–42.
103. Pfohl B., Blum N., St John D. et al. Reliability and validity of the Borderline Evaluation of Severity Over Time (BEST): a self-rated scale to measure severity and change in persons with borderline personality disorder // *Journal of personality disorders.* – 2009. – Vol. 23(3). – P. 281–293.
104. Смулевич А.Б. Расстройство личности. – М.:000 МИА, 2007. – 192 с., илл.
105. Залуцкая Н.М. Пограничное расстройство личности: вопросы диагностики и терапии // *Современная терапия психических расстройств.* – URL: <https://psypharma.ru/ru/pogranichnoe-rasstroystvo-lichnosti-voprosy-diagnostiki-i-terapii>.
106. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). Borderline Personality Disorder: Treatment and Management. Leicester (UK) // *British Psychological Society (UK).* – 2009. (NICE Clinical Guidelines, No. 78.). – 2. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK55415/>.
107. Jones, D. W. A history of borderline: disorder at the heart of psychiatry // *Journal of Psychosocial Studies.* – 2023. – Vol. 16(2). – P. 117–134. <https://doi.org/10.1332/147867323X16871713092130>.
108. Henriques-Calado J., Pires R., Paulino M. et al. Psychotic spectrum features in borderline and bipolar disorders within the scope of the DSM-5 section III personality traits: a case control study // *Borderline Personal Disord Emot Dysregul.* – 2023. – Vol. 10 (1). – P. 2. doi: 10.1186/s40479-022-00205-w.
109. Руководство по психиатрии. В 2 томах. Т.1/А.С. Тиганов, Р 84 А.В. Снежневский, Д.Д. Орловская и др.; Под ред. А.С. Тиганова. – М.: Медицина, 1999. – 712 с. ил., [2] л.
110. В.В. Дунаевский. Расстройства личности. – URL: <https://www.spsy.ru/obucenie/kurs-psihiatrii/5-kurs-lecebnyj-fakultet/elektronnyj-ucebnyk-po-psihiatrii/rasstroystva-licnosti-patologia-vlechenij-v-v-dunaevskij>
111. Александровский Ю.А. Пограничные психические расстройства // Учебное пособие. – 2000. – URL: <http://drlev.ru/book/aleksandrovskiy.pdf>.
112. New A.S., Triebwasser J., Charney D. S. (2008). The case for shifting borderline personality disorder to Axis I // *Biological Psychiatry.* – 2008. – Vol. 64. – P. 653–659.

**Контакты:**

Хасанова Айпери Кылычбековна, [abdyrahmanova\\_peri@mail.ru](mailto:abdyrahmanova_peri@mail.ru),  
<https://orcid.org/0000-0001-5391-0786>

Мосолов Сергей Николаевич, [profmosolov@mail.ru](mailto:profmosolov@mail.ru),  
<https://orcid.org/0000-0002-5749-3964>

**Contacts:**

Khasanova Aiperi Kylychbekovna, [abdyrahmanova\\_peri@mail.ru](mailto:abdyrahmanova_peri@mail.ru),  
<https://orcid.org/0000-0001-5391-0786>.

Mosolov Sergey Nikolaevich, [profmosolov@mail.ru](mailto:profmosolov@mail.ru),  
<https://orcid.org/0000-0002-5749-3964>

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest:** authors declare no conflict of interest.

# Аффективные и тревожные нарушения у пациентов с патологией печени и/или желчных путей.

## Часть III: терапевтические аспекты

Р.А. Беккер<sup>1</sup>, Ю.В. Быков<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Независимый исследователь в области психофармакологии, Израиль, Азур 5801726, ул. Бен-Гурион 26/7;

<sup>2</sup> ФГБОУ «Ставропольский государственный медицинский университет», Российская Федерация, г. Ставрополь, 355017, ул. Мира, 310.

### Резюме

В данной – третьей и заключительной – части этого цикла статей мы поговорим предметно о тех терапевтических затруднениях, которые могут возникнуть у врачей обеих специальностей (как психиатров, так и гепатологов) при лечении пациентов с коморбидностью психической и печеночной патологий.

Мы также обсудим в рамках этой статьи вопрос о том, как некоторые традиционно применявшиеся прежде всего в гепатологии лекарства – например, метформин, аллопуринол, адеметионин, урсодезоксихолевая кислота, препараты холина, или омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты – могут улучшить течение психических расстройств и помочь психиатрическим пациентам, даже без коморбидного заболевания печени. И наоборот – о том, как некоторые психотропные лекарства, например антидепрессанты, галантамин или мемантин, за счет своих иммуномодулирующих и противовоспалительных свойств – могут помочь гепатологическим пациентам, даже без очевидного коморбидного психического расстройства.

**Ключевые слова:** метформин, аллопуринол, урсодезоксихолевая кислота, адеметионин, галантамин, мемантин, холин, куркумин, берберин, ресвератрол, антидепрессанты.

**Для цитирования:** Беккер Р.А., Быков Ю.В. Аффективные и тревожные нарушения у пациентов с патологией печени и/или желчных путей. Часть III: терапевтические аспекты. Психиатрия и психофармакотерапия. 2023; 5: 18–28.

## Affective and anxiety disorders in patients with hepatic and/or biliary pathology: therapeutic aspects

R.A. Bekker<sup>1</sup>, Yu.V. Bykov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Independent researcher in the field of psychopharmacology, Israel, Azur 5801726, str. Ben-Gurion 26/7;

<sup>2</sup> Stavropol State Medical University, Ministry of Health, Russian Federation, Stavropol, str. Mira, 310, PO 355017

### Abstract

In this – the third and final – part of this series of articles, we will talk in detail about the therapeutic difficulties that may arise for doctors of both specialties (both psychiatrists and hepatologists) when treating patients with comorbidity of mental and hepatic pathologies.

We will also discuss in this article the question of how some drugs, which were traditionally mostly used in hepatology – for example, metformin, allopurinol, ursodeoxycholic acid, ademetionine, omega-3 fatty acids, curcumin, resveratrol or choline – can improve the course of mental disorders and help psychiatric patients, even those without comorbid liver disease.

And vice versa – how some psychotropic drugs – for example, antidepressants, galantamine and memantine, due to their immunomodulatory and anti-inflammatory properties, can help patients with hepatic diseases, even those without an obvious comorbid mental disorder.

**Keywords:** metformin, allopurinol, ursodeoxycholic acid, ademetionine, galantamine, memantine, choline, curcumin, berberine, resveratrol, antidepressants.

**For citation:** Bekker R.A., Bykov Yu.V. Affective and anxiety disorders in patients with hepatic and/or biliary pathology: therapeutic aspects. Psychiatry and psychopharmacotherapy. 2023; 5: 18–28.

### Введение

Настоящая статья является третьей и заключительной частью цикла статей о двусторонней связи между патологией печени и/или желчных путей и развитием аффективных и тревожных нарушений.

В первой части этого цикла статей мы говорили о предыстории вопроса, о подмеченной впервые еще Гиппократом II при вскрытии в Александрийской школе умерших от суицида тесной связи между «меланхолией» (буквально «черной желчью») – и повышенной вязкостью и темным цветом пузырной желчи, повышенным риском образования желчных камней, а также о том, что нам сегодня известно о патофизиологических механизмах двусторонней связи между патологией печени и/или желчных путей и психическими патологиями.

Во второй части этого цикла мы подробно обсуждали эпидемиологию и особенности клиники коморбидных психических расстройств, применительно к конкретным патологиям печени и желчных путей.

В данной – третьей и заключительной – части этого цикла статей мы поговорим предметно о тех терапевтических

затруднениях, которые могут возникнуть у врачей обеих специальностей (как психиатров, так и гепатологов) при лечении пациентов с коморбидностью психической и печеночной патологий.

Мы также обсудим в рамках этой статьи вопрос о том, как могут некоторые традиционные гепатологические лекарства улучшить течение психических расстройств и помочь психиатрическим пациентам, даже без коморбидного заболевания печени. И наоборот – о том, как могут некоторые психотропные лекарства, например за счет своих иммуномодулирующих и противовоспалительных свойств, помочь гепатологическим пациентам, даже без очевидного коморбидного психического расстройства.

### Проблема гепатотоксичности некоторых психотропных лекарств

Препараты, используемые в психиатрии, являются второй по важности группой препаратов, которые могут вызывать проявления гепатотоксичности, после противомикробных препаратов. Имеющиеся данные показывают, что применение многих психотропных препаратов

сопряжено с риском проявления гепатотоксичности, но у разных препаратов этот риск различен [Biour M et al, 2004; Aronson JK, 2009].

Согласно литературным данным, большинство случаев ПН, вызванной психотропными препаратами, протекают в легкой форме. Печеночные пробы в большинстве случаев спонтанно нормализуются после отмены препарата. Тем не менее иногда последствия проявления гепатотоксичности психотропных препаратов бывают очень тяжелыми, приводя к необходимости трансплантации печени или даже к смертельным исходам [Telles-Correia D et al, 2017].

**Антидепрессанты (АД).** ПН, вызванная назначением АД, обычно имеет гепатоцеллюлярный тип, реже – холестатический или смешанный тип. При этой ситуации возможны различные клинические проявления, начиная от изолированного повышения уровня печеночных ферментов и заканчивая острой печеночной недостаточностью (ОПН) [Andrade RJ et al, 2005; Voican CS et al, 2014].

Основываясь на тяжести и частоте поражений печени, о которых сообщалось при приеме различных АД, С. Voican с соавт. классифицировали их на препараты с высоким и низким риском [Voican CS et al, 2014].

Согласно этой классификации, АД высокого риска включают в себя в первую очередь гидразиновые ИМАО, а также трициклические антидепрессанты – ТЦА (ими-прамин, амитриптилин) и нефазодон (который был изъят из продажи в нескольких странах из-за зарегистрированных 55 тяжелых случаев ПН, включая 20 смертельных исходов), а также некоторые АД других групп: венлафаксин, дулоксетин, сертралин, бупропион, тразодон и агомелатин [Voican CS et al, 2014].

К АД с более низким риском проявления гепатотоксичности эти авторы отнесли циталопрам, эсциталопрам, пароксетин и флувоксамин [Voican CS et al, 2014].

Можно с уверенностью сказать, что СИОЗС и СИОЗС-СиН с меньшей вероятностью провоцируют ПН, по сравнению с ТЦА и ИМАО, и что СИОЗС в этом плане безопаснее СИОЗС-СиН [Vukotić NT et al, 2021].

**Антипсихотики (АП).** Могут вызывать повреждение печени посредством трех основных механизмов: 1) гепатоцеллюлярного; 2) холестатического и 3) стеатоза [Telles-Correia D et al, 2017].

**Типичные АП (ТАП).** Риск проявления гепатотоксичности у хлорпромазина хорошо известен. Однако основной механизм, с помощью которого этот ТАП и другие фенотиазины вызывают холестатическую желтуху, даже спустя более чем 50 лет после открытия хлорпромазина все еще не выяснен [Aronson JK, 2008].

Частое появление эозинофилии и аллергической сыпи одновременно с проявлениями холестатической желтухи заставляет предполагать, что хлорпромазиновая холестатическая желтуха может быть неким типом реакции гиперчувствительности [Telles-Correia D et al, 2017].

Однако другие авторы считают, что гепатотоксичность хлорпромазина может быть связана с идиосинкразической метаболической реакцией, которая зависит от индивидуальной чувствительности пациентов (от генетической предрасположенности к образованию некоего гепатотоксического метаболита) [Selim K, Kaplowitz N, 1999].

Исследование, в котором рассматривались назначения хлорпромазина в Англии в период с 1985 по 1991 год, пока-

зало, что общая частота появления холестатической желтухи на фоне лечения им составляет 0,16% (более высокая у пациентов старше 70 лет, 0,3%) [Derby LE et al, 1993].

Галоперидол, согласно литературным источникам, редко вызывает серьезные нарушения функции печени. Но если это все же происходит, то механизмы гепатотоксичности скорее всего будут аналогичны таковым у фенотиазиновых ТАП (холестатические поражения). Сообщалось о частоте бессимптомного повышения ферментов печени около 2% на фоне приема данного ТАП [Selim K, Kaplowitz N, 1999; Gaertner I et al, 2001; Telles-Correia D et al, 2017].

**Атипичные антипсихотики (ААП).** Показано, что ААП редко вызывают тяжелую гепатотоксичность. Тем не менее нередко бессимптомные повышения уровней печеночных ферментов и билирубина при применении этой группы препаратов. В большинстве случаев лабораторные изменения появляются через 6 недель лечения, и имеют тенденцию к исчезновению, а не к ухудшению [Marwick KF et al, 2012; Telles-Correia D et al, 2017].

Тот тип поражения печени, который ассоциирован с приемом ААП, относится к первичному гепатоцеллюлярному поражению. Поэтому основным изменением в лабораторных тестах является именно повышение уровня аминотрансфераз. Кроме того, неалкогольная жировая болезнь печени (НЖБП) также может быть косвенно связана с лечением ААП, через ожирение и метаболический синдром, которые могут вызывать некоторые из ААП [De Hert M et al, 2009; Marwick KF et al, 2012].

Назначение клозапина чаще, чем назначение любых других ААП, ассоциируется с проявлениями гепатотоксичности. Бессимптомное повышение уровня сывороточных трансаминаз отмечается у 60% пациентов, получавших клозапин. При этом у 15–30% пациентов наблюдалось клинически значимое, двукратное или трехкратное повышение АСТ и АЛТ [Wu Chou AI et al, 2014; Telles-Correia D et al, 2017].

**Антиконвульсанты (АК).** Общая частота гепатотоксичности АК весьма низкая и оценивается от 1/26000 до 1/36000 среди всех случаев назначения данной группы препаратов. Наиболее часто используемыми в психиатрии АК являются: вальпроат, карбамазепин, топирамат, ламотриджин и габапентин. Считается, что из всех этих препаратов именно вальпроат и карбамазепин связаны с наибольшим риском потенциальной гепатотоксичности, в то время как габапентин и прегабалин являются самыми безопасными [Telles-Correia D et al, 2017].

Гепатотоксичность вальпроатов в основном идиосинкразическая. Продолжительность лечения вальпроатами до начала развития ПН может составлять от 3 дней до 2 лет. Отсутствие симптомов гиперчувствительности и замедленное начало развития ПН позволяют предположить, что данная идиосинкразия является метаболической. Частота этого осложнения повышена у детей и подростков, по сравнению с взрослыми [Erdogan A et al, 2004; Telles-Correia D et al, 2017].

**Бензодиазепины (БЗД).** Поражение печени, вызванное БЗД, встречается очень редко. В литературе описано всего несколько десятков случаев, как правило, с холестатическим характером поражения [Andrade RJ et al, 1994].

**Литий.** Длительное лечение литием в некоторых случаях может вызвать нарушения функции печени. Эти из-

менения, как правило, временные и бессимптомные, проходящие, и они не возвращаются, даже если лечение литием продолжается [Telles-Correia D et al, 2017].

### **Проблема межлекарственных взаимодействий и замедления катаболизма ряда психотропных лекарств при тяжелых патологиях печени**

Более 80% психиатрических препаратов в той или иной степени связываются с белками плазмы, такими как липопротеины, альфа-1-кислотный гликопротеин и альбумин. Некоторые психотропные препараты, такие как флуоксетин, арипипразол и диазепам, связываются с белками плазмы крови особенно сильно [Telles-Correia D et al, 2017].

Между тем у пациентов с тяжелыми ХБП может наблюдаться выраженная гипопропротеинемия и/или гипоальбуминемия из-за нарушения белково-синтетической функции печени. Это может привести к значительному повышению концентрации свободной (не связанной с белками) фракции различных психотропных препаратов в плазме крови, и к усилению их побочных эффектов (ПЭ), вплоть до проявлений токсичности (включая особо нежелательные в данном контексте нейро- и гепатотоксичность) [Adedoyin A, Branch RA, 1996; Doweiko H, 2009].

Это особенно опасно в случае таких препаратов, которые в нормальных условиях сильно связываются с белками плазмы: например, БДТ (особенно диазепам, который связывается с белками более чем на 99%) [Adedoyin A, Branch RA, 1996; Doweiko H, 2009].

Существуют, однако, и такие психотропные препараты, которые минимально связываются с белками плазмы крови. Это, например, венлафаксин, литий, топирамат, габапентин, прегабалин, метилфенидат и мемантин. При прочих равных условиях, и при наличии альтернатив, у пациента с ХБП и с гипопропротеинемией и/или гипоальбуминемией – гораздо безопаснее выбрать из НТ литий, а не вальпроат или карбамазепин, из противотревожных средств – выбрать габапентин или прегабалин, а не диазепам, а из АД – выбрать венлафаксин, а не флуоксетин [Mandrioli R et al, 2013].

Второй важный аспект, который необходимо учитывать при выборе того или иного психотропного препарата у пациента с ХБП и коморбидным психическим расстройством, – это особенности метаболизма тех или иных лекарств в печени [Adedoyin A, Branch RA, 1996; Telles-Correia D et al, 2017].

Напомним, что реакции биотрансформации ксенобиотиков (в том числе лекарств) в печени протекают в две основные фазы [Adedoyin A, Branch RA, 1996; Telles-Correia D et al, 2017].

В фазе I тот или иной из изоферментов цитохрома P-450 (монооксигеназ) отвечает за гидролиз, окисление, деалкилирование или восстановление конкретного препарата. В большинстве случаев то соединение, которое получилось в результате такой биотрансформации, – не только является более гидрофильным (а значит, легче удаляется с мочой), но и имеет меньшую психотропную активность, чем родительское соединение, или же оказывается вообще лишенным какой-либо фармакологической активности [Telles-Correia D et al, 2017].

Однако нужно иметь в виду, что некоторые психотропные препараты метаболизируются в более активные, более высокопотентные метаболиты. Таковы, например, некоторые БДТ (диазепам, хлордиазепоксид), ряд АД (амитриптилин, имипрамин, венлафаксин, сертралин), ряд АП (хлорпромазин, тиоридазин, рисперидон), некоторые опиоиды (кодеин, трамадол), или, например, карбамазепин [Beers MH, Berkow R, 1999].

Применение таких препаратов у пациентов с тяжелыми ХБП и выраженными нарушениями функции микросомальных ферментов P450 печени может быть малоэффективным или вообще неэффективным, из-за сниженного образования основного активного метаболита [Beers MH, Berkow R, 1999].

У таких пациентов лучше выбрать альтернативный препарат, который для проявления своего действия вообще не требует биотрансформации в активный метаболит. Например, оксикодон, а не кодеин, тапентадол, а не трамадол, дулоксетин или милнаципран, а не венлафаксин, эсциталопрам, а не сертралин, оксазепам, а не диазепам, оланзапин, а не рисперидон [Beers MH, Berkow R, 1999].

Другой же способ обойти эту проблему – это назначить аналогичный желаемому препарат, но который уже предварительно метаболизирован *ex vivo* до активного соединения. Таковы, например, палиперидон (активный метаболит рисперидона), мезоридазин (активный метаболит тиоридазина), десвенлафаксин (активный метаболит венлафаксина), нортриптилин или дезипрамин (активные метаболиты, соответственно, амитриптилина и имипрамина), окскарбазепин (активный метаболит карбамазепина), морфин (активный метаболит кодеина) [Beers MH, Berkow R, 1999].

А в фазе II другие печеночные ферменты производят конъюгацию образовавшегося в фазе I соединения с теми или иными эндогенными высоко полярными (хорошо растворимыми в воде) гидрофильными остатками. Например, с глюкуроновой, серной или уксусной кислотой, с глутатионом, бетаином или аминокислотами. Процесс конъюгации не только делает исходную молекулу более гидрофильной, но и в большинстве случаев устраняет всю остаточную фармакологическую активность, если она еще имела у соединения после фазы I [Adedoyin A, Branch RA, 1996; Telles-Correia D et al, 2017].

Между тем процессы конъюгации, особенно с глюкуроновой кислотой (процессы глюкуронизации) даже при тяжелых нарушениях функции печени, при которых сильно нарушены процессы микросомального окисления, обычно более или менее сохранены [Beers MH, Berkow R, 1999].

С другой же стороны, из-за нейрохимических изменений, возникающих при ПН и вызванной ею аутоинтоксикации ЦНС, некоторые ПЭ, возникающие при применении психотропных лекарств – например, седативный эффект, или проявления экстрапирамидного синдрома (ЭПС), антихолинергического синдрома – могут быть более выраженными, даже при нормальном метаболизме этого лекарства (то есть даже при отсутствии патологического повышения его концентрации в крови) [Telles-Correia D et al, 2017].

Поэтому у пациентов с ХБП, особенно с циррозом печени, выраженной ПН, – желательно выбирать менее ток-

сичные, лучше переносимые препараты с более широким терапевтическим диапазоном, с потенциально меньшим количеством ПЭ и меньшим риском случайной передозировки при повышении его концентрации в крови. Следует при выборе препарата для пациента с ХБП всегда задавать себе вопрос: что произойдет с пациентом, если его концентрация в крови окажется необычно высокой? Ясно, что в случае с клозапином, amitриптилином или хлорпромазином мы рискуем нарваться на чрезмерную седацию, антихолинергические ПЭ, ортостатическую гипотензию, а в случае с галоперидолом – на выраженные проявления ЭПС. В то же время в случае с оланзапином мы, скорее всего, ничем особенным не рискуем [Telles-Correia D et al, 2017].

Кроме того, при выборе лекарств у пациентов с ХБП желательно выбирать препараты с достаточно коротким  $T_{1/2}$ , малой склонностью к кумуляции, и такие, которые для своей элиминации требуют только глюкуронизации в печени и не требуют реакции фазы I. Например, темазепам, оксазепам или лоразепам, а не диазепам. Упомянутый ранее оланзапин тоже требует для своей элиминации только фазы глюкуронизации [Withers N, 2008].

Важно помнить, что изоферменты цитохрома P-450 отвечают за метаболизм большинства АП, за исключением палиперидона, оланзапина и АП из числа замещенных бензамидов (тиаприда, амисульприда и сульпирида). Это делает данные препараты, обычно не рассматриваемые в качестве препаратов первой линии из-за высокой склонности давать гиперпролактинемия (палиперидон и бензамиды) или ожирение (оланзапин), – препаратами выбора для пациентов с тяжелыми нарушениями микросомального окисления в печени, с циррозом печени, тяжелой ПН [Urlichuk L et al, 2008].

Важно также учитывать потенциал межлекарственных взаимодействий у выбранного психотропного препарата – как с другими психотропными средствами, так и с гематологическими лекарствами. Так, в частности, клозапин ингибирует изоферменты цитохрома CYP 2C19, 2D6 и 3A4. Следовательно, он может вызывать нежелательные взаимодействия с другими лекарствами, метаболизирующимися именно через эти изоферменты [Urlichuk L et al, 2008].

Аналогично, СИОЗС могут вызывать межлекарственные взаимодействия посредством ингибирования различных изоформ CYP. Это может способствовать развитию ПН или усилению уже имеющихся проявлений ПН [Crews H et al, 1992].

При этом разные СИОЗС ингибируют разные изоферменты CYP в различной степени. Так, флуоксетин и пароксетин являются мощными ингибиторами изофермента CYP2D6. А норфлуоксетин, основной метаболит флуоксетина, оказывает умеренное ингибирующее действие на изофермент CYP3A4 [Vukotić NT et al, 2021].

Сертралин является умеренным ингибитором CYP2D6, в то время как циталопрам и эсциталопрам мало влияют на активность основных изоформ CYP [Hemeryck A, Belpaire FM, 2002].

Поэтому те или иные СИОЗС могут существенно повышать уровни совместно назначаемых препаратов, метаболизм которых зависит именно от этих специфических ферментов CYP [Vukotić NT et al, 2021].

Также важно знать, через какие изоферменты CYP метаболизируется, собственно, сам психотропный препарат. Так, большинство АП метаболизируются в печени с помощью CYP2D6 и CYP3A4. Однако клозапин и оланзапин преимущественно метаболизируются с помощью CYP1A2 [Vukotić NT et al, 2021].

### **Проблема нейропсихиатрических побочных эффектов некоторых гепатологических лекарств**

Нейропсихиатрические побочные эффекты (ПЭ) при лечении некоторыми гепатологическими лекарствами хорошо известны. Они могут возникнуть на любом этапе лечения этими препаратами – как в самом начале, так и при длительной терапии [Trask PC et al, 2000].

Так, исследования показывают, что частота поздних нейропсихиатрических ПЭ при длительном лечении интерферонами по поводу гепатита С достигает почти 70%. В спектре этих ПЭ у препаратов интерферона имеются бессонница, тревога, депрессия (часто), реж – суицидальные мысли и намерения, суицидальные попытки и завершённые суициды, а также (еще более редко) – психотический или маниакальный синдром, делириозный синдром [Trask PC et al, 2000; Patten SB, 2006].

Интересно, что интерферон-альфа, применяемый для лечения гепатита С, вызывает депрессию намного чаще, чем интерферон-бета, применяемый для лечения рассеянного склероза [Patten SB, 2006].

Другие известные нейропсихиатрические ПЭ лечения интерферонами – это проявления раздражительности, агрессивности, заторможенности, снижение либидо, трудности с концентрацией внимания, нарушения памяти (рассеянность). Наличие любого психического расстройства в анамнезе является одним из серьезных противопоказаний к лечению интерферонами [Coman HG et al, 2013].

Нейропсихиатрические ПЭ при лечении интерферонами могут возникнуть на любом этапе лечения. Однако большинство из них проявляют себя не ранее 3-й недели от начала лечения. К счастью, появление специфических противовирусных средств для лечения гепатита С значительно снизило (хотя и не обнулило полностью) актуальность схемы сочетания интерферона с рибавирином для лечения этого заболевания [Coman HG et al, 2013].

Глюкокортикоидные средства (ГКС) и иммуносупрессоры тоже широко применяются в гепатологии, в частности для лечения аутоиммунного гепатита. Вместе с тем нейропсихиатрические ПЭ от лечения системными ГКС – давно и хорошо известны, и весьма распространены [Warrington TP, Bostwick JM, 2006].

Так, в двух крупных метаанализах было показано, что при лечении системными ГКС легкие или умеренные нейропсихиатрические ПЭ возникают примерно у 28% получающих такое лечение пациентов, а у 6% – тяжелые [Warrington TP, Bostwick JM, 2006].

Спектр возможных нейропсихиатрических ПЭ при лечении ГКС включает в себя стероидную бессонницу, тревогу, аффективные нарушения (стероидную манию или гипоманию, стероидную депрессию), раздражительность, агрессивность, нарушения поведения, временное обратимое снижение памяти и когнитивных функций,

иногда очень тяжелое («стероидную деменцию»), а иногда – даже тяжелые стероидные психозы или стероидный делирий [Warrington TP, Bostwick JM, 2006].

Эффекты эти – дозозависимые, и зависят не только от разовой, но и от кумулятивной дозы ГКС. Наиболее частыми нейропсихиатрическими ПЭ от кратковременной терапии сравнительно невысокими дозами ГКС являются стероидная бессонница или тревога, стероидная эйфория или гипомания. И наоборот, длительная терапия ГКС имеет тенденцию вызывать депрессивную симптоматику, а кратковременное применение очень высоких доз (например, при пульс-терапии) – «стероидную деменцию» или острые стероидные психозы [Warrington TP, Bostwick JM, 2006].

Предрасположенность того или иного гепатологического пациента к подобным реакциям на системные ГКС может быть известна по предыдущему опыту их применения у этого же пациента, или же вытекать из самого факта наличия у него коморбидного психического расстройства [Warrington TP, Bostwick JM, 2006].

У таких пациентов, если применения ГКС по тем или иным причинам никак не избежать, – желательно сразу предусмотреть меры защиты. Профилактическое применение лития значительно снижает риск развития стероидного психоза, стероидных аффективных нарушений обо-его знака или стероидной деменции в ответ на ГКС [Warrington TP, Bostwick JM, 2006].

Следует также задуматься о возможно более раннем присоединении у подобного пациента так называемых стероид-экономящих, альтернативных иммуносупрессоров (циклоспорин, такролимус, азатиоприн, метотрексат, микофенолят мофетила и др.), или о полном переводе с ГКС на них, если позволяет клиническая ситуация [Warrington TP, Bostwick JM, 2006].

Наконец, адеметионин у пациентов с БАР ассоциируется с возможностью инверсии знака эпизода из депрессивного в маниакальный или гипоманиакальный. У пациентов с БАР и коморбидной ХБП лучше выбрать альтернативный гепатопротектор [Kamps BS, 2010].

### **Некоторые гепатологические препараты с полезными для психиатрии свойствами**

#### **Адеметионин**

Адеметионин обладает гепатопротекторным, антидепрессивным, дезинтоксикационным, регенерирующим, антиоксидантным и нейропротекторным действием. Он восполняет дефицит адеметионина и стимулирует его продукцию в организме, прежде всего в печени и головном мозге [Vostrikov GP, Toporkov AS, 2002].

Экспериментальные данные позволяют предположить, что адеметионин обладает не только антихолестатическим, но, возможно, и антифиброзным действием. Терапия адеметионином вызывает улучшение регенерацию трансметилювания и транссульфурации, восстанавливает нормальную секреторную и экскреторную активность печеночной клетки, приводит к разрешению холестаза и удалению токсических соединений из паренхимы печени и плазмы [Almasio P, Pagliaro L, 1993].

Несколько экспериментальных и клинических исследований показали высокую терапевтическую эффектив-

ность и отличную переносимость адеметионина у пациентов с ХБП [Almasio P, Pagliaro L, 1993].

Но адеметионин интересен и психиатрам. Антидепрессивная, противотревожная, прокогнитивная и антидементная активность адеметионина, а также его полезность при негативной симптоматике шизофрении и возможная его эффективность в уменьшении тяги к психоактивным веществам (ПАВ) – были констатированы в нескольких свежих систематических обзорах [Sharma A et al, 2017; Cutler JR et al, 2023].

#### **Омега-3 ПНЖК**

Омега-3 ПНЖК в течение многих лет были известны как мощные средства, улучшающие различные аспекты функционирования печени [Shi XY et al, 2020].

Дополнительный прием омега-3 ПНЖК может способствовать более эффективной утилизации свободных жирных кислот и ингибировать липогенез за счет уменьшения белка-1, связывающегося элемент с респонс-элементом рецептора стерола (SREBP1c), и увеличения рецептора-а, активируемого пролифератором пероксисом (PPAR-a) [Pettinelli P et al, 2009].

Исследования на животных показали, что n-3 ПНЖК могут уменьшать стеатоз печени и маркеры воспаления, а также улучшать метаболические параметры и липидный профиль крови [Masterton GS et al, 2010].

Три объединенных метаанализа результатов рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) показывают, что лечение n-3 ПНЖК оказывает благоприятное влияние на содержание жира в ткани печени у пациентов с НАЖБП, по сравнению с пациентами контрольной группы [Shi XY et al, 2020].

Однако омега-3 ПНЖК интересны не только гепатологам, но и психиатрам. Эпидемиологические исследования указывают на связь между низким потреблением омега-3 ПНЖК с пищей и риском развития депрессивных и тревожных расстройств. С другой же стороны, биохимические исследования показали снижение уровней омега-3 ПНЖК в мембранах эритроцитов как у пациентов с депрессией и тревожными расстройствами, так и у пациентов с шизофренией и БАР [Peet M, Stokes C, 2005].

В пяти из шести двойных слепых плацебо-контролируемых РКИ по адьювантному применению омега-3 ПНЖК при шизофрении и в четырех из шести РКИ омега-3 ПНЖК при депрессии и БАР сообщалось о положительном терапевтическом эффекте омега-3 ПНЖК [Peet M, Stokes C, 2005].

В некоторых РКИ было также показано преимущество над плацебо при лечении омега-3 ПНЖК симптомов нестабильности аффекта при пограничном расстройстве личности (ПРЛ), а также преимущество над плацебо сочетанного приема омега-3 ПНЖК и омега-6 ПНЖК при синдроме дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) [Peet M, Stokes C, 2005].

#### **Аллопуринол**

Уже давно было известно, что повышенный уровень мочевой кислоты в крови, среди прочих своих неблагоприятных эффектов в организме, оказывает повреждающее и провоспалительное действие на клетки печени, и способствует раз-

витию жирового гепатоза, а затем фиброза печени. Было также известно, что уровень мочевой кислоты в крови нередко повышается не только при подагре, мочекаменной болезни, хронических заболеваниях почек с нарушением их выделительной функции или при злокачественных новообразованиях, но и, например, при ожирении, сахарном диабете 2-го типа, метаболическом синдроме, и при многих заболеваниях печени [Sari DR et al, 2020].

С другой же стороны, было известно, что аллопуринол, благодаря своим антиоксидантным, иммуномодулирующим и противовоспалительным свойствам, способен снижать жировую инфильтрацию печени, в том числе и при нормальном уровне мочевой кислоты в крови. Это послужило обоснованием для применения аллопуринола в гепатологии в лечении НАЖБП, особенно в случаях, сопровождающихся заодно также и гиперурикемией [Cho J et al, 2021].

Однако аллопуринол, благодаря все той же антиоксидантной, иммуномодулирующей и противовоспалительной активности, а также благодаря своему активному вмешательству в метаболизм пуринов и в пуринергический сигналинг в ЦНС, влиянию на активность индол-2,3-диоксигеназы (триптофан-пирролазы) и кинурениновый путь метаболизма триптофана (а через это – косвенному влиянию на активность NMDA глутаматергических рецепторов), – имеет и интересные психотропные свойства [Jahangard L et al, 2014].

В частности, аллопуринол является эффективным адъювантным средством в купировании маниакальных состояний [Jahangard L et al, 2014], депрессивных состояний (в комбинации с 5-гидрокситриптофаном) [Calandra C et al, 1981; Stern SL, Mendels J, 1981], шизофрении [Capuzzi E et al, 2023], в предотвращении или снижении риска развития деменции [Lai SW et al, 2022], в неспецифическом купировании агрессивности [Carr CN et al, 2017].

#### Метформин

Как в экспериментах на животных, так и в клинических исследованиях было показано, что метформин способствует улучшению функции печени при НАЖБП, выведению избыточного жира из клеток печени, снижению уровней печеночных трансаминаз в крови, улучшению внутрипеченочного метаболизма липидов. Он давно применяется в повседневной клинической практике гепатологов для лечения НАЖБП, в том числе у пациентов без сопутствующего ожирения или сахарного диабета 2-го типа [Kim YH et al, 2010; Li Y et al, 2013].

Однако метформин имеет большие перспективы и для применения в психиатрии. Во-первых, он способствует снижению аппетита и массы тела, улучшению гликемического и липидного профилей крови, снижению уровня пролактина в крови – с чем, как известно, у многих психиатрических пациентов, вследствие побочных эффектов принимаемых ими психотропных лекарств, имеются большие проблемы [Huang Y et al, 2022].

Кроме того, метформин может оказывать благоприятное нейроиммунологическое, нейропластическое, противовоспалительное, антиоксидантное и нейропротективное действие при ряде психических и нейродегенеративных заболеваний. Клинически это транслируется в про-

когнитивный, антидементный, антиамнестический и георпротективный эффект, а также в повышение эффективности параллельно принимаемых АД и АП, преодоление резистентности к ним [Huang Y et al, 2022].

#### Холин

Уже давно было известно, что у людей, придерживающихся дефицитной по холину диеты, развивается жировая инфильтрация печени (жировой гепатоз). Холин является важным донором метильных радикалов, которые необходимы для образования S-аденозилметионина. Кроме того, метилирование является важным модификатором эпигенетических меток на ДНК и гистонах. Эти метки, в том числе, модулируют экспрессию многих генов, участвующих в регуляции функции печени [Mehedint MG, Zeisel SH, 2013].

Все это дало гепатологам основание широко применять холин и холин-содержащие препараты (например, лецитин или эссенциале) в качестве липотропных и гепатопротекторных средств [Mehedint MG, Zeisel SH, 2013].

Однако холин нужен для нормальной работы не только печени, но и ЦНС. Он является прекурсором в биосинтезе нейромедиатора ацетилхолина, а также многих важных для функции нейрональных мембран фосфолипидов. Показано, что повышение потребления холина с пищей оказывает нейропротективное действие [Blusztajn JK et al, 2017].

Было показано, что дополнительный прием БАД с холина битартратом или холина альфосцератом способствует улучшению памяти и когнитивного функционирования, причем не только у пожилых людей, но и у молодых, и у людей среднего возраста [Poly C et al, 2011].

В исследовании на животных было показано, что дополнительный прием препаратов холина на протяжении всей жизни значительно улучшает пространственную память [Velazquez R et al, 2019].

#### Берберин

Берберин – это БАД, природный бензил-изохинолиновый алкалоид из ягод барбариса. Он давно применяется в гепатологии для лечения различных ХБП в качестве желчегонного, гепатопротекторного, антиоксидантного, противовоспалительного, липотропного и иммуномодулирующего средства [Wei X et al, 2016].

В исследовании Ли с соавторами от 2015 года было показано, что берберин способствует выведению холестерина из печени в желчь и улучшению липидного профиля крови, снижению общего холестерина и триглицеридов, нормализации атерогенного индекса [Li XY et al, 2015].

Кроме того, берберин оказывает инсулин-сенситизирующее действие, улучшает внутрипеченочный метаболизм липидов, уменьшает жировую инфильтрацию печени за счет увеличения экспрессии рецептора липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [Zhou Y et al, 2014].

Берберин интересен и психиатрам. Было показано, что берберин защищает нейроны от апоптоза и улучшает выживаемость, рост и активность нервных клеток при воздействии различных неблагоприятных факторов. Благодаря своей высокой липофильности, берберин очень хорошо преодолевает ГЭБ [Shayganfard M, 2023].

Многочисленные данные свидетельствуют о том, что адъювантное применение берберина может оказывать положительный терапевтический эффект при болезни Альцгеймера (БА), церебральной ишемии, депрессии, шизофрении и тревожных расстройствах [Shayganfard M, 2023].

### Куркумин

Куркумин – это БАД, природный антиоксидант из корня куркумы длинной. Он давно применяется в гепатологии в качестве адъювантного средства при лечении многих ХБП, в патогенезе которых так или иначе участвует окислительный стресс клеток печени. Механизмы положительного терапевтического действия куркумина при ХБП включают в себя подавление секреции воспалительных цитокинов, угнетение перекисного окисления липидов, активацию антиапоптотического каскада PI3K/Akt, инсулин-сенситизирующее действие [Farzaei MH et al, 2018].

Однако куркумин, благодаря своим противовоспалительным, антиоксидантным и цитопротективным свойствам, интересен вовсе не только гепатологам, но и психиатрам. В подавляющем большинстве представленных в систематическом обзоре и метаанализе от 2022 года исследований куркумин показал свою эффективность в качестве адъювантного средства при лечении таких разных психических расстройств, как депрессия, тревожные расстройства, шизофрения, ОКР, РАС, нейродегенеративные заболевания (деменции) [Lamanna-Rama N et al, 2022].

### Ресвератрол

Ресвератрол – это БАД, природный антиоксидант из кожуры темных сортов винограда, который давно и активно используется в гепатологии в качестве адъювантного средства при лечении многих ХБП [Izzo C et al, 2021].

Показано, что введение экспериментальным животным ресвератрола значительно улучшает показатели выживаемости после трансплантации печени, уменьшает накопление жира в печени при НАЖБП, ослабляет вызванный острой или хронической ишемией некроз и апоптоз клеток печени при инфаркте печени, гепаторенальном или гепатокардиальном синдромах [Izzo C et al, 2021].

Ресвератрол способствует защите печени от различных химических, холестатических, алкогольных и радиационных поражений. Он изменяет в более благоприятную сторону соотношения различных жирных кислот в клетках печени. Он также улучшает липидный и гликемический профили крови, оказывает инсулин-сенситизирующее действие [Izzo C et al, 2021].

Особенно перспективным, с точки зрения гепатолога, выглядит применение ресвератрола в комплексной терапии НАЖБП, поскольку, кроме противовоспалительного, антиоксидантного, иммуномодулирующего и гепатопротекторного действия, ресвератрол также способствует уменьшению калорийности потребляемой пищи [Izzo C et al, 2021].

Однако ресвератрол интересен вовсе не только гепатологам. В психиатрии ресвератрол известен как антиоксидантное, противовоспалительное, антиапоптотическое и нейропротекторное средство, которое клинически проявляет антидепрессивное, анксиолитическое, антиамне-

стическое, прокогнитивное (ноотропное) и антидементное действие [Shayganfard M, 2020].

Благодаря своей высокой липофильности, этот природный антиоксидант хорошо преодолевает ГЭБ и оказывает выраженное положительное воздействие на многие функции мозга [Shayganfard M, 2020].

### Урсодезоксихолевая кислота

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК, Урсофальк) очень широко применяется в гепатологии в связи с ее мощными гепатопротекторными и желчегонными свойствами, а также в связи с ее способностью уменьшать вязкость и литогенность желчи, улучшать ее реологические свойства, облегчать растворение и выведение уже имеющихся желчных камней при их небольших размерах [Angulo P, 2002].

УДХК усиливает гепатоцеллюлярную экскрецию желчных кислот. Она также обладает цитопротекторными, антиапоптотическими, иммуномодулирующими и противовоспалительными свойствами, положительно влияет на бактериальный баланс толстой кишки. Показано, что УДХК способна уменьшать жировую инфильтрацию печени при НАЖБП, тормозить прогрессирование цирроза печени, отсрочить развитие варикоза вен пищевода на фоне цирроза, а также улучшить долгосрочную выживаемость пациентов с первичным билиарным циррозом [Angulo P, 2002].

Применение УДХК приводит к значительному улучшению показателей функции печени у пациентов с такими разными по своему этиопатогенезу ХБП, как первичный склерозирующий холангит, внутрипеченочный холестаз беременных, муковисцидоз-ассоциированное заболевание печени, НАЖБП, лекарственный гепатит, аутоиммунный гепатит [Angulo P, 2002].

В контексте перспектив адъювантного применения УДХК в психиатрии – важно то, что УДХК оказывает нейропротективное, иммуномодулирующее, противовоспалительное и антиоксидантное действие в различных моделях нейродегенеративных заболеваний (как *in vitro* в культурах нейрональных клеток, так и в экспериментах на животных). Она снижает образование свободных радикалов (активных форм кислорода и азота), уменьшает секрецию нейронами и глиальными клетками воспалительных цитокинов, в частности ФНО- $\alpha$ , повышает секрецию BDNF, препятствует апоптозу нервных клеток при воздействии неблагоприятных факторов [Kamps BS, 2010; Huang F, 2021].

Кроме того, в экспериментах на животных УДХК, хотя и не обладает самостоятельной антидепрессивной активностью, но усиливает действие стандартных АД в различных тестах (например, в тесте Порсолта вынужденного плавания, или в тесте предпочтения 5% раствора сахарозы перед обычной водой) [Kamps BS, 2010; Huang F, 2021].

### Потенциальная польза от психотропного лечения для гепатологических пациентов

Опыт, полученный в популяциях пациентов с шизофренией и БАР, свидетельствует о благоприятном влиянии некоторых психотропных препаратов на метаболические нарушения и массу тела, а также на печеночные осложнения метаболического синдрома [Carrier P et al, 2016].



### Антидепрессанты

Как известно из повседневной психиатрической практики и из масштабного основополагающего исследования STAR\*D, при униполярных депрессиях легкой и средней степени тяжести, а также при тревожных расстройствах возможен выбор первоначальной монотерапии либо современными АД классов СИОЗС или СИОЗСиН, либо психотерапии, либо комбинации лечения АД этих классов и психотерапии. При тяжелых депрессиях рекомендуется применение в первой линии терапии СИОЗСиН, поскольку они имеют преимущество в эффективности над СИОЗС на подгруппе тяжелых депрессий [Rush AJ et al, 2006; Qaseem A et al, 2016].

Напомним, что АД классов СИОЗС и СИОЗСиН являются препаратами первой линии терапии депрессий благодаря своей хорошей переносимости и благоприятному профилю безопасности, и одновременно – высокой эффективности в лечении депрессивных расстройств (частота достижения клинической ремиссии – 43% в группе активного лечения против 29% в группе плацебо) [Gibbons RD et al, 2012].

Этот же ступенчатый подход к выбору начальной антидепрессивной терапии должен применяться и у пациентов с ХБП [Rush AJ et al, 2006; Qaseem A et al, 2016].

В контексте применения АД у пациентов с ХБП важно отметить, что СИОЗС и СИОЗСиН обладают низким риском проявления клинически значимой гепатотоксичности. Лишь в редких случаях (с частотой 0,5-1%) при лечении ими отмечалось бессимптомное небольшое повышение уровней печеночных трансаминаз в крови, как правило, не имеющее клинического значения (т.е. не превышающее 2-3X от верхней границы референсных норм) [Cotter TG, Beresford T, 2022].

Таким образом, СИОЗС и СИОЗСиН в целом считаются сравнительно безопасными классами АД для использования у пациентов с ХБП. Вместе с тем при назначении СИОЗС или СИОЗСиН таким пациентам следует учитывать возможность межлекарственных взаимодействий с гепатологическими препаратами (ингибирование изоферментов цитохрома P450, в частности CYP 450 3A4, который участвует в метаболизме иммунодепрессантов, таких как циклоспорин, азатиоприн, такролимус) [Menon V et al, 2022].

Наименьшим потенциалом для вызывания межлекарственных взаимодействий среди СИОЗС обладают эсциталопрам, циталопрам и сертралин, а наиболее высоким – флувоксамин, пароксетин и флуоксетин. Среди СИОЗСиН наименьшим потенциалом для вызывания межлекарственных взаимодействий обладают милнаципран и левомилнаципран, затем – десвенлафаксин и венлафаксин, затем – дулоксетин [Menon V et al, 2022].

Кроме того, описаны редкие (единичные) случаи идиосинкразического поражения печени, вызванного сертралином или пароксетином, и закончившегося летальным исходом. Предположительно, этих двух СИОЗС при лечении пациентов с ХБП желательно по возможности избегать (по крайней мере, в первой линии). Точный риск идиосинкразического повреждения печени, вызванного этими препаратами, неизвестен и скорее всего очень мал, но при наличии альтернатив, вероятно, лучше выбрать какой-либо другой СИОЗС [Menon V et al, 2022].

СИОЗС и СИОЗСиН эффективны и безопасны в лечении симптомов депрессии и тревоги у гепатологических пациентов и хорошо переносятся в этой категории пациентов. В частности, АД этих групп оказались эффективны и безопасны в лечении коморбидной депрессии и тревоги у пациентов с хроническим гепатитом С, как спонтанно возникшей, так и вызванной лечением интерферонами и рибавирином [Menon V et al, 2022].

Благоприятный профиль переносимости делает СИОЗС и СИОЗСиН более предпочтительными, по сравнению с ИМАО и ТЦА, не только в общей психиатрической практике, но также и у пациентов с патологией печени, в том числе у перенесших операцию по пересадке печени [Menon V et al, 2022].

Как и в общей психиатрической практике, лечение АД у пациентов с ХБП следует начинать с низких доз. Коррекция начальной дозы СИОЗС или СИОЗСиН, как правило, не требуется. Однако при серьезном снижении функции печени целевую или поддерживающую дозу следует снизить на 50%. Скорость наращивания дозы АД, как и в общей психиатрической практике, должна быть строго индивидуальной и зависеть от баланса терапевтического ответа, тяжести психического состояния и индивидуальной переносимости препарата (выраженности побочных эффектов) [Mullish BH et al, 2014].

Бупропиона, который сильно ингибирует изоферменты P450 печени, а также ТЦА и миртазапина, которые могут способствовать значительной прибавке массы тела и развитию жирового гепатоза, у пациентов с ХБП желательно избегать. Если же их применение все же оказывается необходимым, то следует соблюдать осторожность в их дозировании. У пациентов с серьезным поражением печени целевые и поддерживающие дозы бупропиона, миртазапина и ТЦА рекомендуется снизить на 50% [Mullish BH et al, 2014].

Показано, что лечение АД не только способствует устранению коморбидных депрессии и тревожности, которые нередко присутствуют у пациентов с патологией печени, но и повышает их комплаентность к соблюдению режима лечения собственно гепатологического заболевания (в частности, комплаентность к лечению интерферонами и рибавирином при гепатите С, к соблюдению диеты при жировом гепатозе или к соблюдению режима приема иммунодепрессантов и регулярным анализам крови после трансплантации печени) [Kamps BS, 2010].

Более того, имеются данные и о том, что АД классов СИОЗС или СИОЗСиН, благодаря своим противовоспалительным и иммуномодулирующим свойствам, а также способности снижать окислительный стресс в организме (включая печень), – могут улучшать результаты лечения, собственно, гепатологического заболевания, даже у пациентов без явной коморбидной депрессии или тревоги. В частности, АД могут способствовать более быстрому снижению вирусной нагрузки при гепатите С, снижать риск отторжения трансплантата после пересадки печени, снижать активность аутоиммунного гепатита и т. д. [Kamps BS, 2010].

### Бензодиазепины

У пациентов с нарушениями функции печени предпочтение следует отдавать тем из БДТ, которые имеют короткий период полувыведения и подвергаются не окисли-

тельному метаболизму, а глюкуронизации (например, оксазепам, лоразепам) [Carrier P et al, 2016].

У пациентов с циррозом печени и выраженной ПН назначения БДТ и других ГАМКергиков следует избегать, поскольку они у таких пациентов (имеющих исходно повышенную, вследствие аутоинтоксикации, ГАМКергическую активность в ЦНС) могут спровоцировать развитие печеночной энцефалопатии и даже печеночной комы [Jacques J et al, 2016].

#### Мемантин

Мемантин – классический антидементный препарат, применяемый в первую очередь для лечения БА и других деменций, – модулируя печеночные NMDAR, снижает выраженность стеатогепатита, способствует нормализации уровней печеночных трансаминаз, восстановлению чувствительности печеночной ткани к инсулину, снижению уровня инсулина в крови, снижению показателей окислительного стресса, воспаления и повреждения печени, тормозит развитие фиброзных изменений в ткани печени. В этом плане мемантин оказался даже эффективнее традиционного гепатологического препарата – пиоглитазона (инсулин-сенситизатора) [Zakaria EM et al, 2023].

Кроме того, мемантин также способствует уменьшению когнитивных и поведенческих проявлений печеночной энцефалопатии [Ichinose M et al, 2021].

#### Галантамин

Галантамин – другой классический антидементный препарат, ингибитор ацетилхолинэстеразы (ИАХЭ), посредством усиления центральных холинергических влияний с веточек блуждающего нерва на печень – уменьшает накопление жира в ней при экспериментальном стеатогепатите, тормозит высвобождение медиаторов воспаления, способствует снижению аппетита и массы тела, уменьшению инсулинорезистентности тканей [Zhao Q et al, 2002; Satapathy SK et al, 2011].

Кроме того, галантамин безопасен и хорошо переносится у пациентов с разными степенями ПН, кроме самых тяжелых. При печеночной энцефалопатии и печеночной коме он способствует восстановлению сознания, уменьшению поведенческих и когнитивных нарушений. В отличие от снятых с производства из-за гепатотоксичности старых ИАХЭ центрального действия такрина и амиридина – галантамин не обладает гепатотоксичностью [Zhao Q et al, 2002; Satapathy SK et al, 2011].

#### Налоксон и флумазенил

Налоксон – антагонист опиоидных рецепторов, флумазенил – антагонист бензодиазепиновых рецепторов. По обоим препаратам имеются предварительные данные о том, что они могут способствовать восстановлению сознания, уменьшению поведенческих и когнитивных нарушений при печеночной энцефалопатии и печеночной коме [Rajpurohit S et al, 2022].

#### Леводопа и дофаминергические агонисты

Печеночная энцефалопатия часто сопровождается, среди прочих симптомов, дискинезиями, напоминающими острые дискинезии от АП, паркинсоническими симптома-

ми, гиперпролактинемией. С другой же стороны, антидофаминергический гипотензивный препарат альфа-метилдофа – наряду с нейropsихиатрическими ПЭ, такими как депрессия и лекарственный паркинсонизм, – часто вызывает явления гепатотоксичности. Все это, вместе взятое, дало основание пытаться эмпирически применять леводопу и дофаминергические агонисты (например, бромкриптин, амантадин) в лечении печеночной энцефалопатии [Junker AE et al, 2014; Chen B et al, 2021].

Доказательной базы пока недостаточно, чтобы делать окончательные выводы об их эффективности и безопасности, но в некоторых случаях наблюдался положительный эффект [Junker AE et al, 2014; Chen B et al, 2021].

#### Заключение

Мы надеемся, что в результате прочтения нашей статьи читателю стал понятнее весь тот спектр проблем, которые могут встать перед психиатрами и гепатологами при лечении пациентов с коморбидностью психической и печеночной патологий, и возможные пути разрешения этих проблем (например, коррекция доз психотропных лекарств при ПН, учет возможной гепатотоксичности определенных психотропных препаратов и возможной депрессогенности, анксиогенности или психотропности определенных гепатологических препаратов, и выбор альтернативных вариантов лечения психического расстройства или ХБП при их коморбидности).

Мы также надеемся, что читателю станет понятнее и то, как некоторые традиционно считавшиеся в основном гепатологическими препараты (например, адеметионин, холин, урсодезоксихолевая кислота, аллопуринол, метформин, берберин или куркумин, ресвератрол) могут принести пользу психиатрическим пациентам без коморбидной патологии печени, а некоторые психотропные и нейротропные препараты (например, мемантин или галантамин, антидепрессанты) – могут принести пользу гепатологическим пациентам без явных признаков коморбидных психических нарушений.

#### Список литературы

- Adedoyin A, Branch RA. Pharmacokinetics. In: Zakim D, Boyer TD, et al, editors. *Hepatology: A Textbook of Liver Disease*. 3 ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 1996.
- Almasio P, Pagliaro L. [Ademetionine: the state of the art and future prospects]. [Article in Italian]. *Ann Ital Med Int*. 1993;8 Suppl:52S-55S.
- Andrade RJ, Lucena MI, Alcantara R, Fraile JM. Bentazepam-associated chronic liver disease. *Lancet*. 1994;343:860.
- Andrade RJ, Lucena MI, Fernández MC et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology*. 2005;129:512–21.
- Angulo P. Use of ursodeoxycholic acid in patients with liver disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2002;4(1):37–44.
- Aronson JK. *Meyler's Side Effects of Psychiatric Drugs*. Oxford: Elsevier; 2009.
- Beers MH, Berkow R. *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy*. 17 ed. West Point, PA: Merck and Co, Inc; 1999.
- Biour M, Salem CB, Chazouillères O, Grangé J-D, Serfati L, Poupon R. Hépatotoxicité des médicaments 14e mise à jour du fichier bibliographique des atteintes hépatiques et des médicaments responsables. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. 2004;28:720–59.

9. Blusztajn JK, Slack BE, Mellott TJ. Neuroprotective actions of dietary choline. *Nutrients*. 2017;9(8).
10. Calandra C, Zappalà E, Bonomo V, Rapisarda V. 5-hydroxytryptophan in combination with allopurinol in depressions. *Minerva Psichiatr*. 1981;22(3):131-135.
11. Capuzzi E, Caldirelli A, Quitadamo C et al. Novel pharmacotherapy targeting the positive symptoms of schizophrenia. *Expert Opin Pharmacother*. 2023;1-26. doi: 10.1080/14656566.2023.2231346.
12. Carr CN, Straley CM, Baugh TB. Allopurinol for the Treatment of Refractory Aggression: A Case Series. *Pharmacotherapy*. 2017;37(6):748-754. doi: 10.1002/phar.1943.
13. Carrier P, Debette-Gratien M, Girard M et al. Liver Illness and Psychiatric Patients. *Hepat Mon*. 2016;16(12):e41564.
14. Chen B, Yang Y, Li S, Zhu X, Qi Y, Hong F. The critical role of hippocampal dopamine in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Physiol Res*. 2021;70(1):101-110. doi: 10.33549/physiolres.934563.
15. Cho IJ, Oh DH, Yoo J et al. Allopurinol ameliorates high fructose diet induced hepatic steatosis in diabetic rats through modulation of lipid metabolism, inflammation, and ER stress pathway. *Sci Rep*. 2021;11(1):9894. doi: 10.1038/s41598-021-88872-7.
16. Coman HG, Herța DC, Nemeș B. Psychiatric Adverse Effects Of Interferon Therapy. *Clujul Med*. 2013;86(4):318-20.
17. Cotter TG, Beresford T. Treatment of Mental Health in Patients With Chronic Liver Disease. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2022;20(2):57-60.
18. Crewe H, Lennard M, Tucker G, et al. The effect of selective serotonin reuptake inhibitors on cytochrome P4502D6 (CYP2D6) activity in human liver microsomes. *Br J Clin Pharmacol*. 1992;34:262-265.
19. Cutler JR, Pane O, Panesar SK et al. Treatment of Mood and Depressive Disorders With Complementary and Alternative Medicine: Efficacy Review. *J Midwifery Womens Health*. 2023;68(4):421-429. doi: 10.1111/jmwh.13527.
20. DE Hert M, Schreurs V, Vancampfort D, VAN Winkel R. Metabolic syndrome in people with schizophrenia: a review. *World Psychiatry*. 2009;8:15-22.
21. Derby LE, Gutthann SP, Jick H, Dean AD. Liver disorders in patients receiving chlorpromazine or isoniazid. *Pharmacotherapy*. 1993;13:353-358.
22. Doweiko H. *Concepts of Chemical Dependency*. 8 ed. Belmont: Brooks/Cole; 2009.
23. Erdogan A, Kocabasoglu N, Yalug I, Ozbay G, Senturk H. Management of marked liver enzyme increase during clozapine treatment: a case report and review of the literature. *Int J Psychiatry Med*. 2004;34:83-89.
24. Farzaei MH, Zobeiri M, Parvizi F et al. Curcumin in Liver Diseases: A Systematic Review of the Cellular Mechanisms of Oxidative Stress and Clinical Perspective. *Nutrients*. 2018;10(7):855.
25. Gaertner I, Altendorf K, Batra A, Gaertner HJ. Relevance of liver enzyme elevations with four different neuroleptics: a retrospective review of 7,263 treatment courses. *J Clin Psychopharmacol*. 2001;21:215-222.
26. Gibbons RD, Hur K, Brown CH, et al. Benefits from antidepressants: synthesis of 6-week patient-level outcomes from double-blind placebo-controlled randomized trials of fluoxetine and venlafaxine. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:572-579.
27. Hemeryck A, Belpaire FM. Selective serotonin reuptake inhibitors and cytochrome P-450 mediated drug-drug interactions: an update. *Curr Drug Metab*. 2002;3:13-37.
28. Huang F. Ursodeoxycholic acid as a potential alternative therapeutic approach for neurodegenerative disorders: Effects on cell apoptosis, oxidative stress and inflammation in the brain. *Brain Behav Immun Health*. 2021;18:100348.
29. Huang Y, Wang X, Yan C et al. Effect of metformin on nonalcoholic fatty liver based on meta-analysis and network pharmacology. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(43):e31437.
30. Ichinose M, Miura I, Horikoshi S et al. Memantine for Behavioral Symptoms of Hepatic Encephalopathy Associated With Alcoholic Cirrhosis: A Case Report. *J Clin Psychopharmacol*. 2021;41(1):85-86. doi: 10.1097/JCP.0000000000001326.
31. Izzo C, Annunziata M, Melara G et al. The Role of Resveratrol in Liver Disease: A Comprehensive Review from In Vitro to Clinical Trials. *Nutrients*. 2021;13(3):933.
32. Jacques J, Carrier P, Debette-Gratien M, Sobesky R, Loustaud-Ratti V. [Hepatic encephalopathy]. *Presse Med*. 2016;45(1):46-59.
33. Jahangard L, Soroush S, Haghghi M et al. In a double-blind, randomized and placebo-controlled trial, adjuvant allopurinol improved symptoms of mania in in-patients suffering from bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014;24(8):1210-21. doi: 10.1016/j.euroneuro.2014.05.013.
34. Junker AE, Als-Nielsen B, Gluud C, Gluud LL. Dopamine agents for hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(2):CD003047. doi: 10.1002/14651858.CD003047.pub3.
35. Kamps BS. *Hepatology: a clinical textbook*. Dusseldorf, Germany: Flying Publishing, 2010. 684 p. ISBN 978-3941727229.
36. Kim Y-H, Lee YJ, Jeong Y-Y, et al. The effect of metformin on liver lipid accumulation in mice fed a high-fat diet. *J Korean Soc Appl Biol Chem*. 2010;53:198-205.
37. Lai SW, Hwang BF, Kuo YH et al. Allopurinol use and the risk of dementia: A meta-analysis of case-control studies. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(26):e29827. doi: 10.1097/MD.00000000000029827.
38. Lamanna-Rama N, Romero-Miguel D, Desco M et al. An Update on the Exploratory Use of Curcumin in Neuropsychiatric Disorders. *Antioxidants (Basel)*. 2022;11(2):353.
39. Li XY, Zhao ZX, Huang M et al. Effect of Berberine on promoting the excretion of cholesterol in high-fat diet-induced hyperlipidemic hamsters. *Journal of Translational Medicine*. 2015;13, article 278.
40. Li Y, Liu L, Wang B, et al. Metformin in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Bio Rep*. 2013;1:57-64.
41. Mandrioli R, Mercolini L, Raggi MA. Evaluation of the pharmacokinetics, safety and clinical efficacy of sertraline used to treat social anxiety. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2013;9:1495-1505.
42. Marwick KF, Taylor M, Walker SW. Antipsychotics and abnormal liver function tests: systematic review. *Clin Neuropharmacol*. 2012;35:244-253.
43. Masterton GS, Plevris JN, Hayes PC. Review article: omega-3 fatty acids - a promising novel therapy for non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:679-92.
44. Mehedint MG, Zeisel SH. Choline's role in maintaining liver function: new evidence for epigenetic mechanisms. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2013;16(3):339-345.
45. Menon V, Ransing R, Praharaj SK. Management of Psychiatric Disorders in Patients with Hepatic and Gastrointestinal Diseases. *Indian J Psychiatry*. 2022;64(Suppl 2):S379-S393.
46. Mullish BH, Kabir MS, Thursz MR, et al. Review article: depression and the use of antidepressants in patients with chronic liver disease or liver transplantation. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:880-892.
47. Patten SB. Psychiatric side effects of interferon treatment. *Curr Drug Saf*. 2006;1(2):143-50.
48. Peet M, Stokes C. Omega-3 fatty acids in the treatment of psychiatric disorders. *Drugs*. 2005;65(8):1051-9.
49. Pettinelli P, Del Pozo T, Araya J, et al. Enhancement in liver SREBP-1c/PPAR-alpha ratio and steatosis in obese patients: correlations with insulin resistance and n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid depletion. *Biochim Biophys Acta* 2009;1792:1080-6.
50. Poly C, Massaro JM, Seshadri S et al. The relation of dietary choline to cognitive performance and white-matter hyperintensity in the Framingham Offspring Cohort1234. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2011;94(6):1584-1591.

51. Qaseem A, Barry MJ, Kansagara D. Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Nonpharmacologic versus pharmacologic treatment of adult patients with major depressive disorder: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2016;164:350-359.
52. Rajpurohit S, Musunuri B, Shailesh S et al. Novel Drugs for the Management of Hepatic Encephalopathy: Still a Long Journey to Travel. *J Clin Exp Hepatol*. 2022;12(4):1200-1214. doi: 10.1016/j.jceh.2022.01.012.
53. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry* 2006;163:1905-1917.
54. Sari DR, Soetoko AR, Soetoko AS et al. Uric acid induces liver fibrosis through activation of inflammatory mediators and proliferating hepatic stellate cell in mice. *Med J Malaysia*. 2020;75(Suppl 1):14-18.
55. Satapathy SK, Ochani M, Dancho M et al. Galantamine alleviates inflammation and other obesity-associated complications in high-fat diet-fed mice. *Mol Med*. 2011;17(7-8):599-606. doi: 10.2119/molmed.2011.00083.
56. Selim K, Kaplowitz N. Hepatotoxicity of psychotropic drugs. *Hepatology*. 1999;29:1347-1351.
57. Sharma A, Gerbarg P, Bottiglieri T et al. S-Adenosylmethionine (SAME) for Neuropsychiatric Disorders: A Clinician-Oriented Review of Research. *J Clin Psychiatry*. 2017;78(6):e656-e667. doi: 10.4088/JCP.16r11113.
58. Shayganfard M. Berberine: Is it a Promising Agent for Mental Disorders Treatment? *Curr Mol Pharmacol*. 2023;16(3):307-320.
59. Shayganfard M. Molecular and biological functions of resveratrol in psychiatric disorders: a review of recent evidence. *Cell Biosci*. 2020;10(1):128.
60. Shi XY, Fan SM, Shi GM et al. Efficacy and safety of omega-3 fatty acids on liver-related outcomes in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(24):e20624.
61. Stern SL, Mendels J. Drug combinations in the treatment of refractory depression: a review. *J Clin Psychiatry*. 1981;42(10):368-373.
62. Telles-Correia D, Barbosa A, Cortez-Pinto H et al. Psychotropic drugs and liver disease: A critical review of pharmacokinetics and liver toxicity. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2017;8(1):26-38. doi: 10.4292/wjgpt.v8.i1.26
63. Thyrum PT, Wong YW, Yeh C. Single-dose pharmacokinetics of quetiapine in subjects with renal or hepatic impairment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2000;24(4):521-33.
64. Trask PC, Esper P, Riba M et al. Psychiatric side effects of interferon therapy: prevalence, proposed mechanisms, and future directions. *J Clin Oncol*. 2000;18(11):2316-26.
65. Urichuk L, Prior TI, Dursun S, Baker G. Metabolism of atypical antipsychotics: involvement of cytochrome p450 enzymes and relevance for drug-drug interactions. *Curr Drug Metab*. 2008;9:410-418.
66. Velazquez R, Ferreira E, Knowles S et al. Lifelong choline supplementation ameliorates Alzheimer's disease pathology and associated cognitive deficits by attenuating microglia activation. *Aging Cell* . 2019;18(6).
67. Voican CS, Corruble E, Naveau S, Perlemuter G. Antidepressant-induced liver injury: a review for clinicians. *Am J Psychiatry*. 2014;171:404-415.
68. Vostrikov GP, Toporkov AS. [Use of heptal in chronic liver diseases]. [Article in Russian]. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2002;(6):52-54,113.
69. Vukotić NT, Đorđević J, Pejić S et al. Antidepressants- and antipsychotics-induced hepatotoxicity. *Arch Toxicol*. 2021;95(3):767-789.
70. Warrington TP, Bostwick JM. Psychiatric adverse effects of corticosteroids. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(10):1361-7.
71. Wei X, Wang C, Hao S et al. The Therapeutic Effect of Berberine in the Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2016; 2016: 3593951.
72. Withers N. The Liver-Impaired Patient. In: Leigh H, Streltzer J, editors. *Handbook of Consultation Liason Psychiatry*. New York: Springer; 2008. pp. 248-269.
73. Wu Chou AI, Lu ML, Shen WW. Hepatotoxicity induced by clozapine: A case report and review of literature. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014;10:1585-1587.
74. Zakaria EM, Abdel-Ghany RH, Elgharabawy AS et al. A novel approach to repositioning memantine for metabolic syndrome-induced steatohepatitis: Modulation of hepatic autophagy, inflammation, and fibrosis. *Life Sci*. 2023;319:121509. doi: 10.1016/j.lfs.2023.121509.
75. Zhao Q, Iyer GR, Verhaeghe T, Truyen L. Pharmacokinetics and safety of galantamine in subjects with hepatic impairment and healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2002 Apr;42(4):428-36.
76. Zhou Y, Cao S, Wang Y et al. Berberine metabolites could induce low density lipoprotein receptor up-regulation to exert lipid-lowering effects in human hepatoma cells. *Fitoterapia*. 2014;92:230-237.

*Автор, ответственный за переписку с редакцией:*

*Беккер Роман Александрович, e-mail: romanbekker2022@gmail.com.*

**Corresponding Author:**

*Roman A. Bekker, E-mail: romanbekker2022@gmail.com*

**Конфликт интересов:** Отсутствует.

**Conflicts of interest:** None declared.

# Комплексная терапия шизофрении: проблемы и решения

В.Э. Медведев

РУДН

## Резюме

Основными целями лечения шизофрении наряду с купированием обострения являются улучшение функционирования, реадaptация и ресоциализация пациента на всех стадиях заболевания. Наиболее эффективным методом достижения улучшения функционирования и реадaptации пациентов является комплексный подход в терапии, включающий сочетание фармакотерапии с психосоциальными вмешательствами.

Важной медицинской задачей следует считать установление взаимного влияния факторов, которые потенциально определяют эффективность комплексной терапии на функциональные исходы у пациентов. Связи между факторами эффективности (психопатологические, личностные, социальные, связанные с терапией) комплексной терапии и функциональными исходами весьма разнообразны и нелинейны.

Различные формы и комбинации психосоциальных вмешательств (психообразование, когнитивно-поведенческая терапия, когнитивная ремедиация, тренинг социальных навыков, программы поддерживаемого трудоустройства) наряду с эффективной антипсихотической фармакотерапией позволяют удовлетворить индивидуальные потребности пациентов, включая коррекцию негативных симптомов и когнитивных расстройств, реинтеграцию в общество, содействие восстановлению, помощь больным и их семьям, что в конечном итоге повышает качество жизни и уровень функционирования больного.

Включение в комплексную терапию шизофрении атипичного антипсихотика третьего поколения карипразина (Реагила), фармакокинетические и фармакодинамические характеристики которого наряду с высокой эффективностью в отношении острой и хронической негативной, когнитивной, аффективной симптоматики шизофрении, позволяют решать многие задачи по нивелированию влияния таких факторов некомплаентности, как низкая критика к своему состоянию, тяжесть симптомов, нейрокогнитивные нарушения, отсутствие положительной динамики, неэффективность терапии, НЯ, сложность схемы лечения, полипрогмазия и повышению влияния на исходы комплексной терапии шизофрении.

**Ключевые слова:** шизофрения, комплексная терапия, психосоциальные вмешательства, антипсихотики, карипразин (Реагила®).

**Для цитирования:** В.Э. Медведев. Комплексная терапия шизофрении: проблемы и решения. Психиатрия и психофармакотерапия. 2023; 5: 29–42.

## Complex therapy of schizophrenia: problems and solutions

V.E. Medvedev

RUDN

## Abstract

The main goals of the treatment of schizophrenia, along with the relief of exacerbation, are to improve the functioning, readaptation and resocialization of the patient at all stages of the disease. The most effective method of achieving improved functioning and readaptation of patients is an integrated approach to therapy, including a combination of pharmacotherapy with psychosocial interventions.

An important medical task should be considered to establish the mutual influence of factors that potentially determine the effectiveness of complex therapy on functional outcomes in patients. The links between the effectiveness factors (psychopathological, personal, social, therapy-related) of complex therapy and functional outcomes are very diverse and nonlinear.

Various forms and combinations of psychosocial interventions (psychoeducation, cognitive behavioral therapy, cognitive remediation, social skills training, supported employment programs) along with effective antipsychotic pharmacotherapy can meet the individual needs of patients, including correction of negative symptoms and cognitive disorders, reintegration into society, assistance to recovery, assistance to patients and their families, which, in particular ultimately, it improves the quality of life and the level of functioning of the patient.

The inclusion in the complex therapy of schizophrenia of the atypical third-generation antipsychotic cariprazine (Reagila), whose pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics, along with its high effectiveness against acute and chronic negative, cognitive, affective symptoms of schizophrenia, allow us to solve many problems of leveling the influence of such factors of incompetence as low criticism of one's condition, severity of symptoms, neurocognitive disorders, lack of positive dynamics, ineffectiveness of therapy, NYA, complexity of the treatment regimen, polyprogmasia and increased influence on the outcomes of complex therapy of schizophrenia.

**Keywords:** schizophrenia, complex therapy, psychosocial interventions, antipsychotics, cariprazine (Reagila).

**For citation:** V.E. Medvedev. Complex therapy of schizophrenia: problems and solutions. Psychiatry and psychopharmacotherapy. 2023; 5: 29–42.

**Ш**изофрения – это хроническое психическое расстройство с тяжелым течением. Шизофрения входит в 15 ведущих причин инвалидности во всем мире [1]: продолжительность жизни больных шизофренией короче, чем в среднем по популяции; они более подвержены риску суицида и соматических заболеваний (включая сердечно-сосудистые, пульмонологические, онкологические заболевания и ожирение). Качество жизни пациентов снижено, а функциональные исходы, как правило, неблагоприятны [2-8]. Только 15% больных достигают соответствия критериям клинического выздоровления [9-11].

Клинические фенотипы шизофрении обусловлены взаимодействием генетических, биологических, психологических, социальных и средовых факторов и психопатологически гетерогенны, а также отличаются по факторам

риска сопутствующих заболеваний, ответа на лечение и индивидуальных особенностей течения [12-21].

Основными целями лечения шизофрении наряду с купированием обострения являются улучшение функционирования («функциональные исходы») и реадaptация пациента в социуме на всех стадиях заболевания. Нарушения функционирования проявляются неудовлетворительным уровнем самообслуживания, межличностных отношений, бытовых навыков и трудоспособности даже в периоды ремиссии и отсутствия острого психоза [4, 6, 15, 22-23].

Наиболее эффективным методом достижения улучшения функционирования и реадaptации пациентов является комплексный подход в терапии, включающий сочетание фармакотерапии с психосоциальными вмешательствами. Подобный подход позволяет успешнее решать

Группа	Факторы
Психопатологические [6, 15, 22-24]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• тяжесть симптомов (негативных, продуктивных и симптомов депрессии, а также дезорганизации)</li> <li>• снижение когнитивных функций (нейрокогниции и социальной когниции)</li> <li>• критика к состоянию</li> <li>• функциональные возможности</li> </ul>
Личностные [25-28]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• стрессоустойчивость</li> <li>• навыки совладающего поведения</li> <li>• способы восстановления</li> <li>• самооценка</li> </ul>
Социальные [4, 6, 15, 22-24, 29]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• социально-экономический статус семьи</li> <li>• финансовые возможности</li> <li>• профессиональные стимулы</li> <li>• семейные стимулы</li> <li>• стигматизация</li> <li>• социальное окружение</li> <li>• совместное принятие решений</li> <li>• межличностные взаимодействия</li> </ul>
Связанные с терапией [30-39]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• недостаточная эффективность</li> <li>• нежелательные явления: ЭПР и метаболические</li> <li>• отрицательные последствия применения антихолинергических средств и бензодиазепинов</li> <li>• сложность протоколов лечения</li> <li>• полипрагмазия</li> </ul>

Метод (вмешательство)	Цель	Результат
Психообразование [30, 43-44]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• информирование пациента и его родственников</li> <li>• обучение навыкам совладания с проявлениями болезни</li> <li>• получение помощи служб охраны психического здоровья</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• уменьшение стигматизации</li> <li>• повышение стрессоустойчивости</li> <li>• активизация участия больного в совместном принятии решений</li> <li>• установление доверительных отношений между психиатрами, пациентами и лицами, осуществляющими уход за ними</li> <li>• повышение приверженности лечению</li> <li>• поддержание способности обращаться за помощью при необходимости</li> <li>• снижение частоты рецидивов и госпитализаций</li> </ul>
КПТ [16, 30, 43-44]	Изменение дисфункциональных убеждений	<ul style="list-style-type: none"> <li>• осознание пациентом связи между восприятием, представлениями, эмоциональными и поведенческими реакциями</li> <li>• снижение интенсивности дистресса, связанного с продуктивными симптомами</li> </ul>
Когнитивная ремедиация [24, 30, 43-44, 46, 53-58]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• создание или восстановление базовых поведенческих (социальных, профессиональных и бытовых) навыков</li> <li>• самоконтроль когнитивных трудностей</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• улучшение когнитивных функций (внимание, исполнительские функции, социальные когниции и метакогниции)</li> <li>• снижение тяжести негативных симптомов</li> </ul>
Тренинг социальных навыков [24, 30, 43-44, 49, 51-52]	Достижение понимания больным контекстуальных, невербальных и паралингвистических аспектов межличностного взаимодействия	<ul style="list-style-type: none"> <li>• улучшение социальных навыков</li> <li>• снижение выраженности когнитивных расстройств, негативных симптомов и психосоциальной дезадаптации</li> </ul>
Программы поддерживаемого трудоустройства [30, 43]	Трудоустройство	<ul style="list-style-type: none"> <li>• продление трудовой адаптации работать дольше</li> <li>• повышение финансовой стабильности пациента</li> </ul>
Ранняя интеграция психосоциальных вмешательств и фармакотерапии [59-60]	Повышение эффективности лечения	<ul style="list-style-type: none"> <li>• снижение частоты рецидивов и госпитализаций</li> <li>• повышение приверженности лечению</li> <li>• повышение вовлеченности пациента в обучение и трудовую деятельность</li> </ul>

сложные клинические задачи, такие как коррекция негативных симптомов и когнитивных расстройств, которые лежат в основе большей части функциональных нарушений у больных шизофренией и плохо поддаются лечению как типичными антипсихотиками первого поколения, так и многими атипичными антипсихотиками второго поколения.

Повышение уровня знаний о факторах, влияющих на эффективность комплексной терапии, – важный шаг на пути к эффективному лечению шизофрении.

Цель настоящего обзора – установление взаимного влияния факторов (Табл. 1), которые потенциально определяют эффективность комплексной терапии в отношении функциональных исходов у пациентов.

Связи между факторами эффективности комплексной терапии и функциональными исходами весьма разнообразны и нелинейны [6, 15, 23, 40-41]. Например, нейрокогниция влияет на показатели бытовых и трудовых навыков посредством изменения функциональных возможностей, социальной когниции, медико-социальной помощи и ин-

Фактор	Влияние
Антипсихотики [32]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• изменение приверженности лечению</li> <li>• изменение когнитивных функций</li> <li>• НЯ</li> <li>• развитие вторичных негативных симптомов</li> </ul>
ЭПР [30, 66-68]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• снижение или утрата клинической стабильности</li> <li>• снижение приверженности лечению</li> <li>• когнитивные дисфункции</li> <li>• негативные симптомы</li> </ul>
Кардиометаболические НЯ [30, 66-68]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ухудшение когнитивных функций</li> </ul>
Антихолинергические препараты, бензодиазепины [36, 69-72]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• снижение когнитивных функций вследствие как прямых, так и косвенных (опосредованных эффектами потенциальной седации) механизмов</li> <li>• снижение приверженности лекарственной терапии</li> </ul>
Недостаточная приверженность лечению [31, 33, 73-75]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• несоблюдение режима лечения больными</li> <li>• увеличение частоты рецидивов и госпитализаций</li> </ul>
Когнитивные нарушения	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ухудшение психосоциального функционирования</li> <li>• повышение нагрузки на лиц, осуществляющих уход</li> </ul>
Негативные симптомы	<ul style="list-style-type: none"> <li>• изменение приверженности лечению</li> <li>• ухудшение психосоциального функционирования</li> <li>• повышение нагрузки на лиц, осуществляющих уход</li> </ul>

тернализованной стигмы, которая, в свою очередь, косвенно связана с функциональным исходом через стрессоустойчивость [6, 40]. Негативные симптомы, относящиеся к домену «опыта» (абулия, ангедония и асоциальность), влияют на функциональный исход, особенно на сферу межличностных отношений, как прямо, так и косвенно, через интернализованную стигму, стрессоустойчивость и использование медико-социальной помощи [6, 40] и т.д.

Таким образом, понимание сложных взаимосвязей между перечисленными факторами и функциональными исходами может способствовать внедрению комплексных программ лечения (психосоциальных вмешательств и фармакотерапии), нацеленных на восстановление больного шизофренией. Такие программы могут быть подобраны индивидуально в соответствии с потребностями больных. Они позволят снизить тяжесть симптомов и улучшить функциональные исходы, что повысит вероятность функционального восстановления [30, 43-44].

К настоящему моменту разработаны различные формы и комбинации психосоциальных вмешательств, которые позволяют удовлетворить индивидуальные потребности пациентов [30, 42-44], включая коррекцию негативных симптомов и когнитивных расстройств [30, 42-43, 45], реинтеграцию в общество, содействие восстановлению, помощь больным и их семьям [30, 42-43] (Табл. 2), что в конечном итоге повышает качество жизни и уровень функционирования больного.

**Психообразование** – это вмешательство, нацеленное на информирование пациента и его родственников о психическом расстройстве и возможном лечении.

**Когнитивно-поведенческая терапия (КПТ)** – вмешательство, направленное на осознание пациентом связи между восприятием, представлениями, эмоциональными и поведенческими реакциями [46-48].

**Когнитивная ремедиация** – вмешательство, основанное на формировании поведенческих навыков и нацеленное на улучшение когнитивных функций [46].

**Тренинг социальных навыков** – метод психосоциальной терапии, основанный на обсуждении контекстуальных (связанных с обстановкой), невербальных (связанных с языком тела) и паралингвистических (связанных с модуляциями голоса) аспектов межличностного взаимодействия [49-50].

**Программы поддерживаемого трудоустройства** помогают пациентам в рамках конкурентной занятости [30, 43].

Несмотря на признание преимущества комплексных, ранних и персонализированных методов терапии шизофрении, до сих пор недостаточно изучены предикторы ответа на такую терапию. В ряде работ подчеркивается, что при назначении комплексной терапии необходимо учитывать возможное неблагоприятное влияние различных антипсихотиков или сопутствующих препаратов на когнитивные функции, а также на вторичные негативные симптомы [30-31, 33]. Когнитивные нарушения могут усугубляться экстрапирамидными [34-35] или метаболическими нежелательными явлениями (НЯ) антипсихотических средств [36], а также сопутствующим применением антихолинергических препаратов или бензодиазепинов [37-39]. НЯ в виде экстрапирамидных симптомов (ЭПР), седация, продуктивные симптомы или нелеченая депрессия могут стать причиной развития вторичных негативных симптомов и низкой приверженности лечению [30-31] (Табл. 3).

**Антипсихотическая терапия** при расстройствах шизофренического спектра обеспечивает существенное снижение выраженности симптомов и является обязательным условием клинической стабилизации – состояния, при котором психотические симптомы отсутствуют или характеризуются легкой/средней степенью тяжести и не требуют коррекции терапии и (или) госпитализации [61].

В реальной клинической практике постоянная антипсихотическая терапия необходима для предотвращения обострений и рецидивов [62], а также для применения методов нелекарственной терапии, улучшающих исходы лече-

Таблица 4. Факторы, влияющие на приверженность комплексной терапии шизофрении	
Фактор	Влияние
<b>Связанные с пациентами</b>	
Низкая критика к своему состоянию	• низкая мотивация бороться с симптомами [31, 33, 73-75] • частые рецидивы [33, 73]
Нейрокогнитивные нарушения	• ухудшение внимания и памяти • затрудняет понимание или контроль программы лечения [106-107]
Тяжесть симптомов	• ухудшение продуктивных и/или негативных симптомов [31, 108, 109]
Отсутствие положительной динамики	• низкая мотивация продолжать лечение
<b>Связанные с терапией</b>	
Неэффективность препаратов	• низкая мотивация продолжать лечение • частые рецидивы
НЯ	• прекращение терапии [30, 110, 111]
Сложность протоколов лечения	• несоблюдение ежедневной схемы терапии [30-31, 112, 113]
Полипрагмазия	• несоблюдение ежедневной схемы терапии [111, 114, 115] • увеличение числа НЯ [116, 117]
<b>Социальные</b>	
Недостаточная поддержка со стороны лиц, осуществляющих уход	• увеличение тяжести симптомов, частоты госпитализаций и прекращения терапии [45, 118] • снижение мотивации пациента лечиться [119-125]
Непродуктивные отношения с врачом	
Отсутствие взаимодействия при принятии решений	
Недостаточная информированность о заболевании и его лечении	

ния [63-65]. Антипсихотическая терапия включает антипсихотические препараты первого (АПП), второго (АВП) и третьего (АТП, парциальные/частичные агонисты дофаминовых рецепторов) поколений.

Согласно результатам метаанализов, АВП более эффективны, чем АПП [76-78]. Помимо типа антипсихотического препарата, на функциональные исходы у больных шизофренией влияет их доза [36]: при снижении дозы наблюдается улучшение различных когнитивных функций (памяти, зрительно-пространственного восприятия, речи, внимания и долговременной памяти) [36]. Это позволяет предположить, что пациенты с более тяжелым течением заболевания (которым обычно назначают высокие дозы антипсихотиков) получают меньшую пользу от когнитивной ремедиации, либо высокие дозы антипсихотиков ограничивают эффективность вмешательства вследствие развития ЭПС [79-80].

**Нежелательные явления** могут уменьшать приверженность лечению, что, в свою очередь, сопровождается снижением или утратой клинической стабильности и, как следствие, влияет на результаты комплексной терапии [30, 66-68].

Наиболее частые НЯ АПП связаны с неврологическими побочными эффектами, а антипсихотиков второго поколения (АВП) – с увеличением массы тела и метаболическими нарушениями [35, 81-85]. АТП значительно реже влияют на массу тела или вызывают двигательные НЯ [24, 35, 86-87].

Более высокая частота развития ЭПС при терапии АПП по сравнению с АВП и АТП может стать причиной неудовлетворительной приверженности лечению и усугублять когнитивные нарушения, приводить к развитию вторичных негативных симптомов, что оказывает опосредованное влияние на результаты комплексной терапии [24, 35, 86-87].

**Метаболический синдром** встречается примерно у 33,5% пациентов с шизофренией [88]. Развитие этого син-

дрома сопряжено с различными факторами риска: образом жизни (курением, неправильным питанием, низкой физической активностью, применением антипсихотических препаратов), а также с генетическими факторами, которые имеют отношение к шизофрении и/или ответу на лечение и взаимодействуют с генами, связанными с метаболическими функциями [88].

Кардиометаболические эффекты (увеличение массы тела и метаболический синдром) могут оказывать неблагоприятное влияние на когнитивные функции (скорость обработки информации, память, внимание, логическое мышление и решение задач) у пациентов с шизофренией [89-91], тем самым ухудшая результаты комплексной терапии.

**Другие НЯ**, которые в разной степени присущи всем антипсихотическим препаратам, включают изменения электрической активности сердца, гиперпролактинемия, антихолинергические эффекты, седацию, снижение порога судорожной готовности, сиалорею, нейтропению и агранулоцитоз, а также злокачественный нейролептический синдром [92-95].

Помимо антипсихотиков, многим пациентам с шизофренией назначаются и **другие типы лекарственных средств**, такие как антихолинергические препараты, бензодиазепины, антидепрессанты и стабилизаторы настроения. При этом длительное комбинированное применение бензодиазепинов с антипсихотиками приводит к снижению когнитивных функций вследствие как прямых, так и косвенных механизмов (опосредованных эффектами потенциальной седации) [36, 69-72].

Длительное применение антихолинергических препаратов, часто используемых для снижения тяжести ЭПР, связано с низкой приверженностью лекарственной терапии [72] и усугублением уже существующих когнитивных нарушений (например, скорости обработки информации, внимания, речи, решения задач и психомоторной активности) [38-39, 69, 96-102].



Длительное применение бензодиазепинов отрицательно влияет на познавательные процессы, причем неблагоприятным изменениям подвержены такие специфические когнитивные функции, как внимание и кратковременная память [37].

**Низкая приверженность лечению** наблюдается примерно у 50% больных [31] и существенно осложняет оказание медикаментозной помощи [30, 57]. Недостаточная приверженность лечению увеличивает частоту рецидивов и госпитализаций [103]. Однако является ли несоблюдение режима терапии причиной рецидивов и госпитализаций или это показатель прогрессирования заболевания – остается вопросом [30, 104].

На приверженность терапии антипсихотиками влияет несколько факторов: социальных, связанных с самим пациентом и с лекарственной терапией (Табл. 4) [31, 33, 105].

**Когнитивные нарушения**, определяемые как дефицит различных когнитивных функций (скорости обработки информации, внимания и бдительности, кратковременной памяти, вербальных обучения и памяти, зрительно-пространственных обучения и памяти, логического мышления и решения задач, социальных когнитивных) [126, 127], представляют собой важнейший аспект, который требует коррекции в рамках комплексного подхода к лечению.

Когнитивные нарушения наблюдаются уже при дебюте и на ранних этапах шизофрении, зачастую предшествуют ему, связаны с неудовлетворительным функционированием в преморбидном периоде и характеризуются повышенной устойчивостью к терапии на всем протяжении болезни [26, 128].

При назначении комплексной терапии, нацеленной на восстановление познавательной деятельности, клиницисты должны учитывать ряд факторов, способных влиять на когнитивные функции: например, тип и дозу применяемых препаратов, приверженность лечению и НЯ фармакотерапии. Во избежание неблагоприятного влияния на когнитивную деятельность практикующие врачи должны отдавать предпочтение препаратам, которые оказывают незначительное влияние на эти функции, и ограничивать применение антихолинергических средств и бензодиазепинов, особенно при длительном лечении [37-39].

В различных обзорах и метаанализах сообщается, что когнитивная ремедиация, тренинг навыков и физические упражнения могут быть эффективными методами лечения и использоваться в составе комплексной терапии для улучшения когнитивных функций у больных шизофренией [52, 54-57, 129-131].

Негативные симптомы, как и когнитивные расстройства, наблюдаются уже при дебюте и на ранних этапах заболевания, могут предшествовать ему, связаны с неудовлетворительным функционированием в преморбидном периоде и отличаются повышенной устойчивостью на всем протяжении заболевания [24, 25, 132].

**Негативные симптомы** включают абулию, ангедонию и асоциальность, которые относятся к домену «опыта», а также притупленный аффект и алогию, которые составляют домен «дефицита экспрессии» [86, 87, 133-136]. Эти два домена негативных симптомов характеризуются различными патофизиологическими особенностями и разными взаимосвязями с функционированием пациента,

что указывает на потенциальные различия в тактике их лечения [6, 15, 40, 136-142].

Важным клиническим вопросом с точки зрения как терапии, так и прогноза остается дифференциация первичных и вторичных негативных симптомов. Действительно, если первичные негативные симптомы зачастую носят стойкий характер и резистентны к лечению [143-144], то вторичные негативные симптомы можно эффективно лечить, воздействуя на факторы, составляющие их основу (например, паркинсонизм, продуктивные симптомы или депрессию) [86, 87].

В клинической практике дифференциация первичных и вторичных негативных симптомов может быть сложной задачей и должна рассматриваться как часть диагностического процесса.

Для оценки вторичного характера негативных симптомов практикующим врачам следует обращать внимание на то, усугубляются ли негативные симптомы в периоды обострения психоза или в результате изменения фармакотерапии, снижается ли их тяжесть по мере купирования галлюцинаций и бреда под действием антипсихотических препаратов. При наличии негативных симптомов, вторичных по отношению к продуктивным, рекомендуется пересмотреть дозу или тип антипсихотического препарата [24, 136, 145, 146].

В отношении антипсихотических препаратов установлено, что у больных шизофренией различные типы антипсихотиков по-разному влияют на негативные симптомы [24, 147]. Выявлено, что среди АВП амисульприд, клозапин, оланзапин, кветиапин и рисперидон более эффективно снижают тяжесть негативных симптомов, чем АПП [148, 149]. При применении атипичных антипсихотиков наблюдаются благоприятные эффекты в отношении преобладающих негативных симптомов [150-152]. Однако клинические данные, включенные в эти метаанализы, очень неоднородны, а подробная информация о характеристиках негативных симптомов (например, о разделении первичных и вторичных негативных симптомов) отсутствует [24, 136, 149].

Согласно выводам нескольких обзоров и метаанализов, эффективной тактикой лечения, используемой в рамках комплексной терапии для снижения тяжести негативных симптомов, может считаться антипсихотическая терапия и ряд психосоциальных вмешательств, таких как когнитивное обучение и тренинг навыков [24, 51-53].

Таким образом, в целях улучшения приверженности терапии больных с расстройствами шизофренического спектра необходимо: 1) снизить тяжесть симптомов; 2) улучшить когнитивные функции; 3) повысить у пациентов критику к своему состоянию; 4) сформировать более терпимое отношение к лекарственным препаратам; 5) по возможности исключить применение полифармакотерапии или сложных схем лечения; 6) привлекать пациентов к процессу принятия решений посредством прочного терапевтического альянса [24, 51-53].

В рамках подхода, ориентированного на функциональное восстановление больных шизофренией, для достижения указанных целей практически единодушно признается необходимость комплексной терапии, включающей психосоциальные вмешательства и фармакологическое лечение [30, 43, 136].

Психосоциальные вмешательства играют важную роль в удовлетворении сложных индивидуальных потребностей пациентов [30, 43, 45, 136], снижении тяжести негативных симптомов и когнитивных нарушений и улучшении реинтеграции в общество. Все это способствует трудоустройству больных, поддержке их и их семей и в конечном итоге функциональному восстановлению [30, 42, 43, 153]. Кроме того, благодаря терапевтическому альянсу психосоциальные вмешательства улучшают понимание пациентом своего заболевания, способствуют соблюдению режима лечения и тем самым снижают риск прекращения терапии и рецидивов.

Эффективные психосоциальные вмешательства, такие как когнитивное обучение и тренинг навыков, должны быть доступны пациентам с нарушением когнитивных функций, низкой социальной адаптацией и негативными симптомами. Кроме того, в клиническую практику необходимо внедрять психообразование и КПТ. Эти методы повышают приверженность лечению, а также уменьшают количество рецидивов и дистресс, связанный с продуктивными симптомами.

Применение антипсихотических препаратов составляет основу лечения, обеспечивающего надежный контроль симптомов и клиническую стабильность [30, 42, 43]. Постоянная антипсихотическая терапия необходима для предотвращения обострений и рецидивов [62]. В свою очередь, клиническая стабильность способствует более продуктивному участию пациента в нефармакологических вмешательствах и повышает вероятность благоприятного исхода [63-65].

В то же время антипсихотическая и сопутствующая терапия, которые обеспечивают эффективный контроль симптомов, нередко вызывают НЯ, способные серьезно влиять на общее состояние здоровья пациента, формировать негативное отношение к лекарственным препаратам и, как следствие, снижать приверженность лечению и эффективность комплексной терапии [30, 36-39, 67]. Учитывая различия индивидуального ответа на доступные препараты и их переносимость, при выборе антипсихотика следует руководствоваться особенностями конкретного пациента, которые включают психопатологические синдромы, физическое здоровье и сопутствующие заболевания [16, 154, 155].

В практическом плане, согласно результатам метаанализов, АВП и АТП эффективнее АПП по критерию улучшения негативных расстройств и когнитивных функций [76-78].

В качестве наиболее отвечающего основным задачам комплексного подхода к терапии пациентов с шизофренией и хорошо переносимого АТП можно рассматривать частичный агонист дофаминовых рецепторов – карипразин (Реагила®).

Карипразин – парциальный агонист дофаминовых  $D_3/D_2$ -рецепторов, с преимущественным связыванием с  $D_3$ -рецепторами [156-158]. Воздействие карипразина именно на  $D_3$ -рецепторы в сочетании с его парциальным агонизмом обуславливает выраженный терапевтический эффект карипразина при негативной, когнитивной и аффективной (депрессивной) симптоматике шизофрении [159].

Карипразин также обладает высокой аффинностью к серотониновым рецепторам 5-НТ<sub>2B</sub> ( $K_i = 0,58$  нМ) [160], меньшей – к рецепторам 5-НТ<sub>1A</sub> ( $K_i = 3$  нМ) (действует как частичный агонист для данного рецептора, в то же время являясь антагонистом 5-НТ<sub>2B</sub>). Клинически данные свойства реализуются благоприятным эффектом воздействия на негативные симптомы и когнитивную дисфункцию, что подтверждается результатами доклинических и клинических исследований [161].

Аффинность карипразина в отношении других рецепторов менее выражена. В литературе в этой связи упоминаются 5-НТ<sub>2A</sub> ( $K_i = 19$  нМ), гистаминовый рецептор  $H_1$  ( $K_i = 23$  нМ), 5-НТ7 ( $K_i = 111$  нМ) и рецепторы человека 5-НТ<sub>2C</sub> ( $K_i = 134$  нМ). В отношении всех изученных адренергических рецепторов карипразин обладает низкой активностью [159].

Метаболизируется карипразин системой цитохрома P450 (CYP3A4) и в меньшей степени – CYP2D6 [162]. В организме образуются два основных активных метаболита карипразина – дезметилкарипразин и дидезметилкарипразин (диноркарипразин). После многократного приема наблюдается кумуляция карипразина и его метаболитов (дезметилкарипразин и дидезметилкарипразин) в плазме. Оба метаболита фармакологически активны и обладают сходным с карипразином рецепторным и фармакологическим профилем. Равновесная концентрация для карипразина и дезметилкарипразина (но не для дидезметилкарипразина) достигается по прошествии 1 недели терапии [163].

Период полувыведения препарата составляет от 2 до 6 суток [163, 164], период полувыведения его активного метаболита дидезметилкарипразина – 2–3 недели [164]. Такой длительный период полувыведения может обеспечивать сохранение эффекта препарата в течение определенного времени после прекращения приема, предотвращая быстрое развитие рецидива в случае несоблюдения режима терапии. Это дает препарату терапевтические преимущества при его применении у больных с пониженной комплаентностью и отказом от приема пролонгированных инъекционных форм антипсихотиков либо с их непереносимостью, а также у пациентов с пониженным уровнем критичности к своему состоянию или с выраженными когнитивными расстройствами, обуславливающими забывчивость при приеме лекарств [159].

Согласно данным многочисленных исследований [165-169] и отечественной практики применения, карипразин в стандартных дозировках 1,5–6,0 мг/сут эффективен на всех этапах лечения шизофрении у больных с гетерогенными проявлениями заболевания: депрессивно-бредовой, апато-абулической, кататонической, неврозоподобной, обсессивно-компульсивной симптоматикой, в том числе резистентной и коморбидной с аддиктивными расстройствами [168-169].

При купировании обострения шизофрении в исследованиях II фазы, а также в плацебо-контролируемых исследованиях III фазы у пациентов с обострением шизофрении фиксируются высокая эффективность и хорошая переносимость карипразина во всех используемых дозах (1,5–6,0 мг/сут) [170, 171]. В исследованиях статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ) с плацебо также отмечают на фоне лечения карипразином, уже начиная с первой (ка-

рипразин в дозе 6–9 мг/сут) или со второй недели терапии (карипразин в дозе 3–6 мг/сут) и до конца наблюдения [170–172]. Уменьшая продуктивные симптомы шизофрении, карипразин способствует стабилизации состояния пациентов и достижению устойчивой ремиссии.

В клиническом аспекте, как подчеркивается в серии метаанализов исследований купирующей терапии шизофрении карипразином [173–175], применение препарата ассоциируется в первую очередь со статистически достоверным уменьшением агрессивности и других проявлений обострения.

**Антинегативный эффект** карипразина по шкале PANSS-Factor Score for Negative Symptoms (FSNS), фиксируемый в исследованиях продолжительностью 26 и более недель, наблюдается у большего числа пациентов, чем при терапии рисперидоном ( $p=0,0022$ ). Кроме того, начиная с десятой недели лечение карипразином по сравнению с терапией рисперидоном характеризуется более выраженным изменением средней исходной общей оценки по шкале PSP ( $p<0,0001$ ): у пациентов наблюдается более выраженное улучшение по таким субдомам шкалы, как «самообслуживание», «личностное и социальное функционирование» и «социально полезная деятельность» [176, 177].

В опубликованном метаанализе М. Krause с соавт. (2018), обобщающем данные 21 исследования, авторы приходят к заключению, что из всех атипичных антипсихотиков на сегодняшний день только для карипразина убедительно и методологически корректно доказано преимущество перед рисперидоном в устранении негативной и когнитивной симптоматики шизофрении, протекающей с выраженными или преимущественными негативными и когнитивными расстройствами [178].

Аналогичным образом в недавней публикации I. Laszlovszky с соавт. (2021) указывается, что изменения в сравнении с исходным уровнем по PANSS-FSNS за 6 недель значительно превосходят плацебо для карипразина (1,5–3 мг/день,  $p=0,0322$ ; 4,5–6 мг/сут,  $p=0,0038$ ), но не рисперидона ( $p=0,2204$ ) и арипипразола ( $p=0,3265$ ). В дальнейшем преимущество в нивелировании персистирующих и доминирующих негативных расстройств карипразина перед рисперидоном подтверждено и через 26 недель этого проспективного исследования [179]. Таким образом, карипразин обладает клинически доказанной эффективностью при терапии негативных симптомов шизофрении и улучшает социальное функционирование пациентов, что способствует их дальнейшему восстановлению.

Положительное влияние на когнитивные функции по каждому пункту когнитивной подшкалы PANSS ( $p<0,001$ ) констатируется в сравнительных с плацебо и АВП (рисперидон, арипипразол) исследованиях, проводившихся как краткосрочно (6 недель, карипразин 1,5–9 мг/день [180]), так и длительно (26 недель, карипразин 4,5 мг/день, рисперидон 4,0 мг/день [181]). Обладая прокогнитивным эффектом, карипразин может улучшать приверженность пациентов к проводимой терапии шизофрении, что также может способствовать их восстановлению.

**Профилактика рецидивов** — один из важнейших компонентов комплексного лечения шизофрении. Длительное антипсихотическое лечение может существенно сни-



# Шизофрения ломает судьбы Это возможно изменить



## РЕАГИЛА®

КАРИПРАЗИН

Возвращая жизни смысл



ГЕДЕОН РИХТЕР

Здоровье — наша миссия

ООО «ГЕДЕОН РИХТЕР ФАРМА»  
119049, г. Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 8. Тел.: +7 (495) 987-18-80,  
e-mail: GRFarma@g-richter.ru.  
Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия) г. Москва: 119049, г. Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 8. Тел.: +7 (495) 987-15-55,  
e-mail: centr@g-richter.ru,  
www.gedeonrichter.com/ru/ru. Реклама.

Общая характеристика лекарственного препарата Реагила® РУ: № ЛП-№(001510)-(РГ-РУ) от 06.12.2022. Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед назначением, пожалуйста, ознакомьтесь с общей характеристикой лекарственного препарата Реагила® РУ: № ЛП-№(001510)-(РГ-РУ) от 06.12.2022. С общей характеристикой можно ознакомиться на сайте <https://portal.eaeunion.org/>

жать риск развития рецидива в фазе стабилизации заболевания [172].

Результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования S. Durgam и соавт. (2016), посвященного изучению эффективности, безопасности и переносимости карипразина при долгосрочной (до 72 недель) поддерживающей (противорецидивной) терапии шизофрении у взрослых, свидетельствуют о высокой противорецидивной эффективности препарата. Время до наступления рецидива оказывается значительно дольше в подгруппе карипразина, чем в подгруппе плацебо ( $p=0,001$ ). Рецидив за время наблюдения наблюдается у 24,8% пациентов, получавших карипразин, и у 47,5%, получавших плацебо (отношение риска [95% ДИ] = 0,45 [0,28, 0,73]). Таким образом, лечение карипразином более чем вдвое снижает вероятность рецидива обострения шизофрении [182].

В другом долгосрочном исследовании подтверждаются как эффективность и безопасность карипразина при длительной противорецидивной терапии шизофрении, так и отдельно его эффективность в устранении негативной, когнитивной и аффективной симптоматики, а также влияние на общее качество жизни больных хронической шизофренией с преобладанием негативной симптоматики в сопоставлении с рисперидоном [176, 177].

Редукция острой психопатологической симптоматики, нивелирование негативных симптомов и улучшение когнитивных процессов у больных шизофренией при применении карипразина во всех исследованиях положительно коррелируют с повышением **повседневного социального функционирования, приверженности к терапии и качества жизни** [183-185].

В объединенном анализе данных по двум краткосрочным исследованиям пациентов, проходивших лечение острого обострения шизофрении карипразином, качество жизни по опроснику качества жизни SQLS-R4 при оценке общего балла и оценке «жизненных сил» и «психосоциальных факторов» статистически достоверно превосходит плацебо ( $p<0,0001$ ) к 6-й неделе лечения [139, 186].

При длительном лечении карипразином показатели функционального улучшения (общий балл PSP, параметры: «уход за собой», «общественно полезная деятельность», «личные и социальные отношения», «агрессивное поведение») претерпевают положительную динамику ( $p<0,01$ ) и сохраняют устойчивость при продолжении терапии препаратом по сравнению с группой больных, у которых препарат замещался плацебо [187, 188].

В сравнении с рисперидоном карипразин также демонстрирует статистически значимую разницу по общему баллу шкалы PSP и в каждом отдельном ее субдомене («уход за собой», «общественно полезная деятельность», «личные и социальные отношения») [189].

Согласно данным E. Rancans с соавт. (2021), у 70% у пациентов перевод на карипразин способствует преодолению терапевтической резистентности или недостаточной эффективности предшествующей антипсихотической (кветиапин, оланзапин, арипипразол, рисперидон, амисульприд и клозапин) терапии шизофрении.

Переносимость карипразина по результатам исследований может быть признана хорошей. Доля больных, выбы-

вающих из исследований в связи с плохой переносимостью препарата, составляет 6-10,8% [173, 186].

Наиболее частыми (частота  $\geq 10\%$ ) нежелательными явлениями (НЯ), возникающими на фоне приема любой дозировки препарата, являются акатизия, бессонница и головная боль. Не менее чем у 5% пациентов или с частотой, в 2 раза превышающей частоту в группе плацебо, могут развиваться экстрапирамидные расстройства и тремор. Большинство указанных НЯ характеризуется легкой или средней степенью тяжести [172].

Важно особо подчеркнуть, что клинически значимые метаболические изменения в уровне глюкозы крови натощак, липидов крови и пролактина, а также удлинение интервала QTc ( $>500$  мс), изменение уровня артериального давления, офтальмологических нарушений на фоне приема карипразина по данным исследователей не наблюдаются [190-193].

При длительной терапии (48 и более недель) карипразином дисфункции печени не выявляется [190, 191]. Средний уровень пролактина снижается по сравнению с исходным значением. Значимые изменения массы тела (более 7% от исходного) носят разнонаправленный характер: у 33% пациентов отмечается увеличение веса, у 8% – уменьшение. Увеличение массы тела более 7% от исходного на фоне приема карипразина достоверно меньше, чем при приеме рисперидона [189-191].

В ряде краткосрочных и долгосрочных исследований обнаруживается, что карипразин приводит к снижению уровня пролактина на 276,5–362,0 мМЕ/л по сравнению с исходными значениями [190-193]. В открытом исследовании пациентов с шизофренией, принимающих карипразин в дозах от 3 мг/сут в течение двенадцати месяцев, уровень пролактина у пациентов снижается в среднем на 361,7 мМЕ/л по сравнению с исходными [189]. Аналогичным образом регистрируется снижение уровня пролактина при замене ранее назначенного антипсихотика, вызывающего гиперпролактинемия, терапией карипразином [194].

По сравнению с другими современными антипсихотиками (рисперидон, азенапин, луразидон, брекспипразол, арипипразол) карипразин имеет в среднем менее выраженные метаболические НЯ [149, 168]. В частности, он в меньшей степени влияет на массу тела, гиперлипидемию, гипертриглицеридемию, гиперхолестеринемию или гипергликемию, реже вызывает развитие сахарного диабета II типа и метаболического синдрома. Фармакогенная прибавка массы тела больше связана с рисперидоном, чем с карипразином [149, 159, 168]. Очевидно, что карипразин подходит для пациентов с шизофренией и неудовлетворительной переносимостью психофармакотерапии, поскольку хорошо переносится и улучшает приверженность к терапии.

Таким образом, карипразин (Реагила®) может являться фармакологической основой комплексной терапии пациентов с шизофренией. Включение в комплексную терапию шизофрении карипразина, фармакокинетические и фармакодинамические характеристики которого, высокая эффективность в отношении острой и хронической негативной, когнитивной, аффективной симптоматики шизофрении, позволяют решать многие задачи по нивелированию

влияния таких факторов приверженности комплексной терапии, как низкая критика к своему состоянию, тяжесть симптомов, нейрокогнитивные нарушения, отсутствие положительной динамики, неэффективность терапии, НЯ, сложность схемы лечения, полипрогмазия и повышению влияния на исходы комплексной терапии шизофрении.

#### Литература

- GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017. 390:1211–1259. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2
- Howes O.D., McCutcheon R., Agid O., de Bartolomeis A., van Beveren N.J., Birnbaum M.L. et al. Treatment-resistant schizophrenia: treatment response and resistance in psychosis (TRIP) working group consensus guidelines on diagnosis and terminology. *Am J Psychiatry*. 2017.174:216–229. doi: 10.1176/appi.ajp.2016.16050503
- Leucht S., Corves C., Arbter D., Engel R.R., Li C., Davis J.M. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet*. 2009.373:31–41. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61764-X
- Harvey P.D., Strassnig M. Predicting the severity of everyday functional disability in people with schizophrenia: cognitive deficits, functional capacity, symptoms, and health status. *World Psychiatry*. 2012.11:73–79. doi: 10.1016/j.wpsyc.2012.05.004
- Fleischhacker W.W., Arango C., Arteel P., Barnes T.R., Carpenter W., Dückworth K. et al. Schizophrenia—time to commit to policy change. *Schizophr Bull*. 2014. 40(Suppl. 3):S165–194. doi: 10.1093/schbul/sbu006
- Galderisi S., Rossi A., Rocca P., Bertolino A., Mucci A., Bucci P. et al. The influence of illness-related variables, personal resources and context-related factors on real-life functioning of people with schizophrenia. *World Psychiatry*. 2014. 13:275–287. doi: 10.1002/wps.20167
- Green M.F., Horan W.P., Lee J., McCleery A., Reddy L.F., Wynn J.K. Social disconnection in schizophrenia and the general community. *Schizophr Bull*. 2018. 44:242–249. doi: 10.1093/schbul/sbx082
- Harvey P.D., Strassnig M.T., Silberman J. Prediction of disability in schizophrenia: symptoms, cognition, and self-assessment. *J Exp Psychopathol*. 2019. 10:2043808719865693. doi: 10.1177/2043808719865693
- Jääskeläinen E., Juola P., Hirvonen N., McGrath J.J., Saha S., Isohanni M. et al. A systematic review and meta-analysis of recovery in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2013. 39:1296–1306. doi: 10.1093/schbul/sbs130
- Zipursky R.B., Agid O. Recovery, not progressive deterioration, should be the expectation in schizophrenia. *World Psychiatry*. 2015. 14:94–96. doi: 10.1002/wps.20194
- Vita A., Barlati S. Recovery from schizophrenia: is it possible? *Curr Opin Psychiatry*. 2018. 31:246–55. doi: 10.1097/YCO.0000000000000407
- Owen M.J., Sawa A., Mortensen P.B. Schizophrenia. *Lancet*. 2016. 388:86–97. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01121-6
- Stilo S.A., Murray R.M. Non-genetic factors in schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep*. 2019. 21:100. doi: 10.1007/s11920-019-1091-3
- Correll C.U., Schooler N.R. Negative symptoms in schizophrenia: a review and clinical guide for recognition, assessment, and treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2020. 16:519–34. doi: 10.2147/NDT.S225643
- Galderisi S., Rucci P., Mucci A., Rossi A., Rocca P., Bertolino A. et al. The interplay among psychopathology, personal resources, context-related factors and real-life functioning in schizophrenia: stability in relationships after 4 years and differences in network structure between recovered and non-recovered patients. *World Psychiatry*. 2020. 19:81–91. doi: 10.1002/wps.20700
- Maj M., van Os J., De Hert M., Gaebel W., Galderisi S., Green M.F. et al. The clinical characterization of the patient with primary psychosis aimed at personalization of management. *World Psychiatry*. 2021. 20:4–33. doi: 10.1002/wps.20809
- Santo-Angles A., Salvador R., Gomar J.J., Guerrero-Pedraza A., Ramiro N., Tristany J. et al. Interindividual variability of functional connectome in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2021. 235:65–73. doi: 10.1016/j.schres.2021.07.010
- Gaebel W., Zielasek J. Schizophrenia in 2020: trends in diagnosis and therapy. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2015. 69:661–673. doi: 10.1111/pcn.12322
- Gaebel W., Riesbeck M., Larach V.W., Falkai P., Zielasek J. Trends in schizophrenia diagnosis and treatment. In: Javed A, Fountoulakis KN, editors. *Advances in Psychiatry*. Cham: Springer International Publishing.2019. p. 603–619.
- McCutcheon R.A., Krystal J.H., Howes O.D. Dopamine and glutamate in schizophrenia: biology, symptoms and treatment. *World Psychiatry*. 2020. 19:15–33. doi: 10.1002/wps.20693
- Perrottelli A., Giordano G.M., Brando F., Giuliani L., Mucci A. EEG-based measures in at-risk mental state and early stages of schizophrenia: a systematic review. *Front Psychiatry*. 2021.12:653642. doi: 10.3389/fpsy.2021.653642
- Galderisi S., Rossi A., Rocca P., Bertolino A., Mucci A., Bucci P. et al. Pathways to functional outcome in subjects with schizophrenia living in the community and their unaffected first-degree relatives. *Schizophr Res*. 2016.175:154–160. doi: 10.1016/j.schres.2016.04.043
- Galderisi S., Rucci P., Kirkpatrick B., Mucci A., Gibertoni D., Rocca P. et al. Interplay among psychopathologic variables, personal resources, context-related factors, and real-life functioning in individuals with schizophrenia: a network analysis. *JAMA Psychiatry*. 2018. 75:396–404. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2017.4607
- Galderisi S., Kaiser S., Bitter I., Nordentoft M., Mucci A., Sabe M. et al. EPA guidance on treatment of negative symptoms in schizophrenia. *Eur Psychiatry*. 2021. 64:e21. doi: 10.1192/j.eurpsy.2021.13
- Austin S.F., Mors O., Budtz-Jørgensen E., Secher R.G., Hjorthøj C.R., Bertelsen M. et al. Long-term trajectories of positive and negative symptoms in first episode psychosis: a 10 year follow-up study in the OPUS cohort. *Schizophr Res*. 2015. 168:84–91. doi: 10.1016/j.schres.2015.07.021
- Tripathi A., Kar S.K., Shukla R. Cognitive deficits in schizophrenia: understanding the biological correlates and remediation strategies. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2018.16:7–17. doi: 10.9758/cpn.2018.16.1.7
- Harvey P.D., Isner E.C. Cognition, social cognition, and functional capacity in early-onset schizophrenia. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2020. 29:171–182. doi: 10.1016/j.chc.2019.08.008
- Vesterager L., Christensen T., Olsen B.B., Krarup G., Melau M., Forchhammer H.B. et al. Cognitive and clinical predictors of functional capacity in patients with first episode schizophrenia. *Schizophr Res*. 2012. 141:251–256. doi: 10.1016/j.schres.2012.08.023
- Feldman R. What is resilience: an affiliative neuroscience approach. *World Psychiatry*. 2020. 19:132–150. doi: 10.1002/wps.20729
- Altamura A., Fagiolini A., Galderisi S., Rocca P., Rossi A. Integrated treatment of schizophrenia. 2015. 21:168–193.
- Acosta F.J., Hernandez J.L., Pereira J., Herrera J., Rodriguez C.J. Medication adherence in schizophrenia. *World J Psychiatry*. 2012. 2:74–82. doi: 10.5498/wjp.v2i5.74
- Morrison A.P., Law H., Carter L., Sellers R., Emsley R., Pyle M. et al. Antipsychotic drugs versus cognitive behavioural therapy versus a combination of both in people with psychosis: a randomised controlled pilot and feasibility study. *Lancet Psychiatry*. 2018. 5:411–423. doi: 10.1016/S2215-0366(18)30096-8
- Higashi K., Medic G., Littlewood K.J., Diez T., Granström O., De Hert M. Medication adherence in schizophrenia: factors influencing adherence and

- consequences of nonadherence, a systematic literature review. *Therap Adv Psychopharmacol.* 2013. 3:200–218. doi: 10.1177/2045125312474019
34. Fervaha G., Agid O., Takeuchi H., Lee J., Foussias G., Zakzanis K.K. et al. Extrapyramidal symptoms and cognitive test performance in patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2015. 161:351–356. doi: 10.1016/j.schres.2014.11.018
  35. Monteleone P., Cascino G., Monteleone A.M., Rocca P., Rossi A., Bertolino A. et al. Prevalence of antipsychotic-induced extrapyramidal symptoms and their association with neurocognition and social cognition in outpatients with schizophrenia in the “real-life”. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2021. 109:110250. doi: 10.1016/j.pnpbp.2021.110250
  36. MacKenzie N.E., Kowalchuk C., Agarwal S.M., Costa-Dookhan K.A., Caravaggio F., Gerretsen P. et al. Antipsychotics, metabolic adverse effects, and cognitive function in schizophrenia. *Front Psychiatry.* 2018. 9:622. doi: 10.3389/fpsy.2018.00622
  37. Fond G., Berna F., Boyer L., Godin O., Brunel L., Andrianarisoa M. et al. Benzodiazepine long-term administration is associated with impaired attention/working memory in schizophrenia: results from the national multi-centre FACE-SZ data set. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2018. 268:17–26. doi: 10.1007/s00406-017-0787-9
  38. Joshi Y.B., Thomas M.L., Braff D.L., Green M.F., Gur R.C., Gur R.E. et al. Anticholinergic Medication Burden-Associated Cognitive Impairment in Schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2021. 178:838–847. doi: 10.1176/appi.ajp.2020.20081212
  39. Khan W.U., Ghazala Z., Brooks H.J., Subramaniam P., Mulsant B.H., Kumar S. et al. The impact of anticholinergic burden on functional capacity in persons with schizophrenia across the adult life span. *Schizophr Bull.* 2021. 47:249–257. doi: 10.1093/schbul/sbaa093
  40. Mucci A., Galderisi S., Gibertoni D., Rossi A., Rocca P., Bertolino A. et al. Factors associated with real-life functioning in persons with schizophrenia in a 4-year follow-up study of the Italian network for research on psychoses. *JAMA Psychiatry.* 2021. 78:550–559. doi: 10.1192/j.eurpsy.2021.135
  41. Moura B.M., Isvoranu A.M., Kovacs V., van Rooijen G., van Amelsvoort T., Simons C.J.P. et al. The puzzle of functional recovery in schizophrenia-spectrum disorders-replicating a network analysis study. *Schizophr Bull.* 2022. 48:871–880. doi: 10.1093/schbul/sbac018
  42. Chien W.T., Leung S.F., Yeung F.K., Wong W.K. Current approaches to treatments for schizophrenia spectrum disorders, part II: psychosocial interventions and patient-focused perspectives in psychiatric care. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2013. 9:1463–1481. doi: 10.2147/NDT.S49263
  43. Chien W.T., Yip A.L. Current approaches to treatments for schizophrenia spectrum disorders, part I: an overview and medical treatments. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2013. 9:1311–1332. doi: 10.2147/NDT.S37485
  44. Morin L., Franck N. Rehabilitation interventions to promote recovery from schizophrenia: a systematic review. *Front Psychiatry.* 2017. 8:100. doi: 10.3389/fpsy.2017.00100
  45. Barlati S., Deste G., Galluzzo A., Perin A.P., Valsecchi P., Turrina C. et al. Factors associated with response and resistance to cognitive remediation in schizophrenia: a critical review. *Front Pharmacol.* 2018. 9:1542. doi: 10.3389/fphar.2018.01542
  46. Sarin F., Wallin L. Cognitive model and cognitive behavior therapy for schizophrenia: an overview. *Nord J Psychiatry.* 2014. 68:145–153. doi: 10.3109/08039488.2013.789074
  47. Nowak I., Sabariego C., Switaj P., Anczewska M. Disability and recovery in schizophrenia: a systematic review of cognitive behavioral therapy interventions. *BMC Psychiatry.* 2016. 16:228. doi: 10.1186/s12888-016-0912-8
  48. Laws K.R., Darlington N., Kondel T.K., McKenna P.J., Jauhar S. Cognitive behavioural therapy for schizophrenia - outcomes for functioning, distress and quality of life: a meta-analysis. *BMC Psychology.* 2018. 6:32. doi: 10.1186/s40359-018-0243-2
  49. Turner D.T., McGlanaghy E., Cuijpers P., van der Gaag M., Karyotaki E., MacBeth A. A Meta-analysis of social skills training and related interventions for psychosis. *Schizophr Bull.* 2018. 44:475–491. doi: 10.1093/schbul/sbx146
  50. Browne J., Mueser K.T., Pratt S.I. Chapter 17 - social skills training for persons with schizophrenia. In: Nangle D.W., Erdley C.A., Schwartz-Mette R.A., editors. *Social Skills Across the Life Span.* Academic Press. 2020. p. 329–342.
  51. Lutgens D., Garipey G., Malla A. Psychological and psychosocial interventions for negative symptoms in psychosis: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2017. 210:324–332. doi: 10.1192/bjp.bp.116.197103
  52. Yeo H., Yoon S., Lee J., Kurtz M.M., Choi K. A meta-analysis of the effects of social-cognitive training in schizophrenia: the role of treatment characteristics and study quality. *Br J Clin Psychol.* 2022. 61:37–57. doi: 10.1111/bjc.12320
  53. Wykes T. Cognitive remediation – where are we now and what should we do next? *The Journal of Psychopathol.* 2018. 24:57–61.
  54. Cella M., Price T., Corboy H., Onwumere J., Shergill S., Preti A. Cognitive remediation for inpatients with psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med.* 2020. 50:1062–1076. doi: 10.1017/S0033291720000872
  55. Kambeitz-Ilanovic L., Betz L.T., Dominke C., Haas S.S., Subramaniam K., Fisher M. et al. Multi-outcome meta-analysis (MOMA) of cognitive remediation in schizophrenia: revisiting the relevance of human coaching and elucidating interplay between multiple outcomes. *Neurosci Biobehav Rev.* 2019. 107:828–845. doi: 10.1016/j.neubiorev.2019.09.031
  56. Vita A., Barlati S., Ceraso A., Deste G., Nibbio G., Wykes T. Acceptability of cognitive remediation for schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychol Med.* 2022.1–11. doi: 10.1017/S0033291722000319
  57. Vita A., Barlati S., Ceraso A., Nibbio G., Ariu C., Deste G. et al. Effectiveness, core elements, and moderators of response of cognitive remediation for schizophrenia a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Psychiatry.* (2021) 78:848–858. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2021.0620
  58. Glenthøj L.B., Mariegaard L.S., Fagerlund B., Jepsen J.R.M., Kristensen T.D., Wenneberg C. et al. Effectiveness of cognitive remediation in the ultra-high risk state for psychosis. *World Psychiatry.* 2020. 19:401–402. doi: 10.1002/wps.20760
  59. Correll C.U., Galling B., Pawar A., Krivko A., Bonetto C., Ruggeri M. et al. Comparison of early intervention services vs treatment as usual for early-phase psychosis: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *JAMA Psychiatry.* 2018. 75:555–565. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2018.0623
  60. Singh S.P., Javed A. Early intervention in psychosis in low- and middle-income countries: a WPA initiative. *World Psychiatry.* 2020. 19:122. doi: 10.1002/wps.20708
  61. Keshavan M.S., Eack S. Cognitive Enhancement in Schizophrenia and Related Disorders. Cambridge University Press.2019. <https://doi.org/10.1017/9781108163682>
  62. Leucht S., Tardy M., Komossa K., Heres S., Kissling W., Salanti G. et al. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2012. 379:2063–2071. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60239-6
  63. DeRosse P., Nitzburg G.C., Blair M., Malhotra A.K. Dimensional symptom severity and global cognitive function predict subjective quality of life in patients with schizophrenia and healthy adults. *Schizophr Res.* 2018. 195:385–390. doi: 10.1016/j.schres.2017.10.018
  64. Cullen B.A., McGinty E.E., Zhang Y., dosReis S.C., Steinwachs D.M., Guallar E. et al. Guideline-concordant antipsychotic use and mortality in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2012. 39:1159–1168. doi: 10.1093/schbul/sbs097
  65. Liu N.H., Daumit G.L., Dua T., Aquila R., Charlson F., Cuijpers P. et al. Excess mortality in persons with severe mental disorders: a multilevel intervention framework and priorities for clinical practice, policy and research agendas. *World Psychiatry.* 2017. 16:30–40. doi: 10.1002/wps.20384

66. Pringsheim T, Gardner D, Addington D, Martino D, Morgante F, Ricciardi L. et al. The assessment and treatment of antipsychotic-induced Akathisia. *Can J Psychiatry*. 2018. 63:719–729. doi: 10.1177/0706743718760288
67. Verdoux H, Quiles C., Bon L., Chéreau-Boudet I., Dubreucq J., Legros-Lafarge E. et al. Characteristics associated with self-reported medication adherence in persons with psychosis referred to psychosocial rehabilitation centers. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2021. 271:1415–1424. doi: 10.1007/s00406-020-01207-x
68. Taipale H., Tanskanen A., Mehtälä J., Vattulainen P., Correll C.U., Tiihonen J. 20-year follow-up study of physical morbidity and mortality in relationship to antipsychotic treatment in a nationwide cohort of 62,250 patients with schizophrenia (FIN20). *World psychiatry*. 2020. 19:61–68. doi: 10.1002/wps.20699
69. Tsoutsoulas C., Mulsant B.H., Kalache S.M., Kumar S., Ghazala Z., Voineskos A.N. et al. The influence of medical burden severity and cognition on functional competence in older community-dwelling individuals with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2016. 170:330–335. doi: 10.1016/j.schres.2015.12.009
70. Baandrup L., Fagerlund B., Glenthøj B. Neurocognitive performance, subjective well-being, and psychosocial functioning after benzodiazepine withdrawal in patients with schizophrenia or bipolar disorder: a randomized clinical trial of add-on melatonin versus placebo. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. (2017) 267:163–171. doi: 10.1007/s00406-016-0711-8
71. de la Iglesia-Larrad J.I., Barral C., Casado-Espada N.M., de Alarcón R., Maciá-Casas A., Vicente Hernandez B. et al. Benzodiazepine abuse, misuse, dependence, and withdrawal among schizophrenic patients: a review of the literature. *Psychiatry Res*. 2020. 284:112660. doi: 10.1016/j.psychres.2019.112660
72. Verdoux H., Quiles C., Bon L., Chereau-Boudet I., Dubreucq J., Fiegi L. et al. Impact of anticholinergic load on functioning and cognitive performances of persons with psychosis referred to psychosocial rehabilitation centers. *Psychol Med*. 2020. 51:1–9. doi: 10.1017/S0033291720001403
73. Beck E.M., Cavelti M., Kvirgic S., Kleim B., Vauth R. Are we addressing the 'right stuff' to enhance adherence in schizophrenia? Understanding the role of insight and attitudes towards medication. *Schizophr Res*. 2011. 132:42–49. doi: 10.1016/j.schres.2011.07.019
74. Kao Y.C., Liu Y.P. Compliance and schizophrenia: the predictive potential of insight into illness, symptoms, and side effects. *Compr Psychiatry*. 2010. 51:557–565. doi: 10.1016/j.comppsy.2010.03.007
75. Velligan D.I., Sajatovic M., Hatch A., Kramata P., Docherty J.P. Why do psychiatric patients stop antipsychotic medication? A systematic review of reasons for nonadherence to medication in patients with serious mental illness. *Patient Prefer Adherence*. 2017. 11:449–468. doi: 10.2147/PPA.S124658
76. Nielsen R.E., Levander S., Kjaersdam Tellés G., Jensen S.O., Østergaard Christensen T., Leucht S. Second-generation antipsychotic effect on cognition in patients with schizophrenia—a meta-analysis of randomized clinical trials. *Acta Psychiatr Scand*. 2015. 131:185–196. doi: 10.1111/acps.12374
77. Gabay A.S., Kempton M.J., Mehta M.A. Facial affect processing deficits in schizophrenia: a meta-analysis of antipsychotic treatment effects. *J Psychopharmacol*. 2015. 29:224–229. doi: 10.1177/0269881114560184
78. Zhang J.P., Gallejo J.A., Robinson D.G., Malhotra A.K., Kane J.M., Correll C.U. Efficacy and safety of individual second-generation vs. first-generation antipsychotics in first-episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2013. 16:1205–1218. doi: 10.1017/S1461145712001277
79. Rodewald K., Holt D.V., Rentrop M., Roesch-Ely D., Liebreiz M., Funke J. et al. Predictors for improvement of problem-solving during cognitive remediation for patients with Schizophrenia. *J Int Neuropsychol Soc*. 2014. 20:455–460. doi: 10.1017/S1355617714000162
80. Vita A., Deste G., De Peri L., Barlati S., Poli R., Cesana B.M. et al. Predictors of cognitive and functional improvement and normalization after cognitive remediation in patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2013. 150:51–57. doi: 10.1016/j.schres.2013.08.011
81. Leong I. Side effects of olanzapine worsened by metabolic dysfunction. *Nat Rev Endocrinol*. 2018. 14:129. doi: 10.1038/nrendo.2017.183
82. Galderisi S., De Hert M., Del Prato S., Fagiolini A., Gorwood P., Leucht S. et al. Identification and management of cardiometabolic risk in subjects with schizophrenia spectrum disorders: a Delphi expert consensus study. *Eur Psychiatry*. 2021. 64:e7. doi: 10.1192/j.eurpsy.2020.115
83. Sykes D.A., Moore H., Stott L., Holliday N., Javitch J.A., Lane J.R. et al. Extrapyramidal side effects of antipsychotics are linked to their association kinetics at dopamine D(2) receptors. *Nat Commun*. 2017. 8:763. doi: 10.1038/s41467-017-00716-z
84. Ames D., Carr-Lopez S.M., Gutierrez M.A., Pierre J.M., Rosen J.A., Shakib S. et al. Detecting and managing adverse effects of antipsychotic medications: current state of play. *Psychiatr Clin North Am*. 2016. 39:275–311. doi: 10.1016/j.psc.2016.01.008
85. Fabrazzo M., Monteleone P., Prisco V., Perris F., Catapano F., Tortorella A. et al. Olanzapine is faster than haloperidol in inducing metabolic abnormalities in schizophrenic and bipolar patients. *Neuropsychobiology*. 2015. 72:29–36. doi: 10.1159/000437430
86. Galderisi S., Mucci A., Dollfus S., Nordentoft M., Falkai P., Kaiser S. et al. EPA guidance on assessment of negative symptoms in schizophrenia. *Eur Psychiatry*. 2021. 64:e23. doi: 10.1192/j.eurpsy.2021.11
87. Galderisi S., Mucci A., Buchanan R.W., Arango C. Negative symptoms of schizophrenia: new developments and unanswered research questions. *Lancet Psychiatry*. 2018. 5:664–677. doi: 10.1016/S2215-0366(18)30050-6
88. De Hert M., Schreurs V., Vancampfort D., Van Winkel R. Metabolic syndrome in people with schizophrenia: a review. *World Psychiatry*. 2009. 8:15–22. doi: 10.1002/j.2051-5545.2009.tb00199.x
89. Lindenmayer J.P., Khan A., Kaushik S., Thanju A., Praveen R., Hoffman L. et al. Relationship between metabolic syndrome and cognition in patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2012. 142:171–176. doi: 10.1016/j.schres.2012.09.019
90. Li C., Zhan G., Rao S., Zhang H. Metabolic syndrome and its factors affect cognitive function in chronic schizophrenia complicated by metabolic syndrome. *J Nerv Ment Dis*. 2014. 202:313–318. doi: 10.1097/NMD.000000000000124
91. Bora E., Akdede B.B., Alptekin K. The relationship between cognitive impairment in schizophrenia and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*. 2017. 47:1030–1040. doi: 10.1017/S0033291716003366
92. Papola D., Ostuzzi G., Gastaldon C., Morgano G.P., Dragioti E., Carvalho A.F. et al. Antipsychotic use and risk of life-threatening medical events: umbrella review of observational studies. *Acta Psychiatr Scand*. 2019. 140:227–243. doi: 10.1111/acps.13066
93. Stroup T.S., Gray N. Management of common adverse effects of antipsychotic medications. *World Psychiatry*. 2018. 17:341–356. doi: 10.1002/wps.20567
94. Gupta S., Lakshmanan D.A.M., Khastgir U., Nair R. Management of antipsychotic-induced hyperprolactinaemia. *BJPsych Advances*. 2017. 23:278–286. doi: 10.1192/apt.bp.115.014928
95. Fabrazzo M., Prisco V., Sampogna G., Perris F., Catapano F., Monteleone A. et al. Clozapine versus other antipsychotics during the first 18 weeks of treatment: a retrospective study on risk factor increase of blood dyscrasias. *Psychiatry Res*. 2017. 256:275–282. doi: 10.1016/j.psychres.2017.06.068
96. Ogino S., Miyamoto S., Miyake N., Yamaguchi N. Benefits and limits of anticholinergic use in schizophrenia: focusing on its effect on cognitive function. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2014. 68:37–49. doi: 10.1111/pcn.12088
97. O'Reilly K., O'Connell P., Donohoe G., Coyle C., O'Sullivan D., Azvee Z. et al. Anticholinergic burden in schizophrenia and ability to benefit from psychosocial treatment programmes: a 3-year prospective cohort study. *Psychol Med*. 2016. 46:3199–3211. doi: 10.1017/S0033291716002154
98. Kim S.J., Jung D., Shim J.C., Moon J.J., Jeon D.W., Kim Y.N. et al. The effect of anticholinergic burden on cognitive and daily living functions in patients

- with schizophrenia. *Asian J Psychiatr.* 2019. 46:111–117. doi: 10.1016/j.ajp.2019.10.013
99. Ang M.S., Abdul Rashid N.A., Lam M., Rapisarda A., Kraus M., Keefe R.S.E. et al. The impact of medication anticholinergic burden on cognitive performance in people with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol.* 2017. 37:651–656. doi: 10.1097/JCP.0000000000000790
100. Frydecka D., Beszlej J.A., Gołscimski P., Kiejna A., Misiak B. Profiling cognitive impairment in treatment-resistant schizophrenia patients. *Psychiatry Res.* (2016) 235:133–138. doi: 10.1016/j.psychres.2015.11.028
101. Eum S., Hill S.K., Rubin L.H., Carnahan R.M., Reilly J.L., Ivleva E.I. et al. Cognitive burden of anticholinergic medications in psychotic disorders. *Schizophr Res.* 2017. 190:129–135. doi: 10.1016/j.schres.2017.03.034
102. Fond G., Godin O., Dumontaud M., Faget C., Schürhoff F., Berna F. et al. Sexual dysfunctions are associated with major depression, chronic inflammation and anticholinergic consumption in the real-world schizophrenia FACE-SZ national cohort. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry.* 2019. 94:109654. doi: 10.1016/j.pnpbp.2019.109654
103. Morken G., Widen J.H., Grawe R.W. Non-adherence to antipsychotic medication, relapse and rehospitalisation in recent-onset schizophrenia. *BMC Psychiatry.* 2008. 8:32. doi: 10.1186/1471-244X-8-32
104. Kane J.M., Garcia-Ribera C. Clinical guideline recommendations for antipsychotic long-acting injections. *Br J Psychiatry Suppl.* 2009. 52:S63–67. doi: 10.1192/bjp.195.52.s63
105. Amore M., Murri M.B., Calcagno P., Rocca P., Rossi A., Aguglia E. et al. The association between insight and depressive symptoms in schizophrenia: undirected and Bayesian network analyses. *European Psychiatry.* 2020. 63:e46. doi: 10.1192/j.eurpsy.2020.45
106. Jeste S.D., Patterson T.L., Palmer B.W., Dolder C.R., Goldman S., Jeste D.V. Cognitive predictors of medication adherence among middle-aged and older outpatients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2003. 63:49–58. doi: 10.1016/S0920-9964(02)00314-6
107. Keith S.J., Kane J.M. Partial compliance and patient consequences in schizophrenia: our patients can do better. *J Clin Psychiatry.* 2003. 64:1308–1315. doi: 10.4088/JCP.v64n1105
108. Hudson T.J., Owen R.R., Thrush C.R., Han X., Pyne J.M., Thapa P. et al. A pilot study of barriers to medication adherence in schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2004. 65:211–216. doi: 10.4088/JCP.v65n0211
109. Tattan T.M., Creed F.H. Negative symptoms of schizophrenia and compliance with medication. *Schizophr Bull.* 2001. 27:149–155. doi: 10.1093/oxfordjournals.schbul.a006853
110. Hasan A., Falkai P., Wobrock T., Lieberman J., Glenthøj B., Gattaz W.F. 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 J Biol Psychiatry.* 2012. 3:318–378. doi: 10.3109/15622975.2012.696143
111. Leporini C., De Sarro G., Russo E. Adherence to therapy and adverse drug reactions: is there a link? *Expert Opin Drug Saf.* 2014. 13(Suppl. 1):S41–55. doi: 10.1517/14740338.2014.947260
112. Lähteenvuo M., Tiihonen J. Antipsychotic polypharmacy for the management of schizophrenia: evidence and recommendations. *Drugs.* 2021. 81:1273–1284. doi: 10.1007/s40265-021-01556-4
113. Remington G., Kwon J., Collins A., Laporte D., Mann S., Christensen B. The use of electronic monitoring (MEMS) to evaluate antipsychotic compliance in outpatients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2007. 90:229–237. doi: 10.1016/j.schres.2006.11.015
114. Marcum Z.A., Gellad W.F. Medication adherence to multidrug regimens. *Clin Geriatr Med.* 2012. 28:287–300. doi: 10.1016/j.cger.2012.01.008
115. Zelko E., Klemenc-Ketiš Z., Tusek-Bunc K. Medication adherence in elderly with polypharmacy living at home. a systematic review of existing studies. *Mater Sociomed.* 2016. 28:129–132. doi: 10.5455/msm.2016.28.129-132
116. Hashimoto Y., Uno J., Miwa T., Kurihara M., Tanifuji H., Tensho M. Effects of antipsychotic polypharmacy on side-effects and concurrent use of medications in schizophrenic outpatients. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2012. 66:405–410. doi: 10.1111/j.1440-1819.2012.02376.x
117. Chapman S.C., Horne R. Medication nonadherence and psychiatry. *Curr Opin Psychiatry.* 2013. 26:446–452. doi: 10.1097/YCO.0b013e3283642da4
118. Johansen R., Iversen V.C., Melle I., Hestad K.A. Therapeutic alliance in early schizophrenia spectrum disorders: a cross-sectional study. *Ann Gen Psychiatry.* 2013. 12:14. doi: 10.1186/1744-859X-12-14
119. Ishii M., Okumura Y., Sugiyama N., Hasegawa H., Noda T., Hirayasu Y. et al. Efficacy of shared decision making on treatment satisfaction for patients with first-admission schizophrenia: study protocol for a randomised controlled trial. *BMC Psychiatry.* 2014. 14:111. doi: 10.1186/1471-244X-14-111
120. Fiorillo A., Barlati S., Bellomo A., Corrivetti G., Nicolò G., Sampogna G. et al. The role of shared decision-making in improving adherence to pharmacological treatments in patients with schizophrenia: a clinical review. *Ann Gen Psychiatry.* 2020. 19:43. doi: 10.1186/s12991-020-00293-4
121. Ishii M., Okumura Y., Sugiyama N., Hasegawa H., Noda T., Hirayasu Y. et al. Feasibility and efficacy of shared decision making for first-admission schizophrenia: a randomized clinical trial. *BMC Psychiatry.* 2017. 17:52. doi: 10.1186/s12888-017-1218-1
122. Mucci A., Kawohl W., Maria C., Wooller A. Treating schizophrenia: open conversations and stronger relationships through psychoeducation and shared decision-making. *Front Psychiatry.* 2020. 11:761. doi: 10.3389/fpsy.2020.00761
123. Huang C., Lam L., Zhong Y., Plummer V., Cross W. Chinese mental health professionals' perceptions of shared decision-making regarding people diagnosed with schizophrenia: a qualitative study. *Int J Ment Health Nurs.* 2021. 30:189–199. doi: 10.1111/inm.12771\_1
124. Vega D., Acosta F.J., Saavedra P. Testing the hypothesis of subtypes of non-adherence in schizophrenia and schizoaffective disorder: a prospective study. *World J Psychiatry.* 2020. 10:260–271. doi: 10.5498/wjp.v10.i11.260
125. Harris B.A., Panozzo G. Therapeutic alliance, relationship building, and communication strategies-for the schizophrenia population: an integrative review. *Arch Psychiatr Nurs.* 2019. 33:104–111. doi: 10.1016/j.apnu.2018.08.003
126. Green M.F., Lee J., Wynn J.K. Experimental approaches to social disconnection in the general community: can we learn from schizophrenia research? *World Psychiatry.* 2020. 19:177–178. doi: 10.1002/wps.20734
127. Lysaker P.H., Hasson-Ohayon I. Metacognition in psychosis: a renewed path to understanding of core disturbances and recovery-oriented treatment. *World Psychiatry.* 2021. 20:359–361. doi: 10.1002/wps.20914
128. Harvey P.D. When does cognitive decline occur in the period prior to the first episode of schizophrenia? *Psychiatry.* 2009. 6:12–14.
129. Dauwan M., Begemann M.J.H., Slot M.I.E., Lee E.H.M., Scheltens P., Sommer I.E.C. Physical exercise improves quality of life, depressive symptoms, and cognition across chronic brain disorders: a transdiagnostic systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Neurol.* 2021. 268:1222–1246. doi: 10.1007/s00415-019-09493-9
130. Fernández-Abascal B., Suárez-Pinilla P., Cobo-Corrales C., Crespo-Facorro B., Suárez-Pinilla M. In- and outpatient lifestyle interventions on diet and exercise and their effect on physical and psychological health: a systematic review and metaanalysis of randomised controlled trials in patients with schizophrenia spectrum disorders and first episode of psychosis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2021. 125:535–168. doi: 10.1016/j.neubiorev.2021.01.005
131. Millman L.S.M., Terhune D.B., Hunter E.C.M., Orgs G. Towards a neurocognitive approach to dance movement therapy for mental health: a systematic review. *Clin Psychol Psychother.* 2021. 28:24–38. doi: 10.1002/cpp.2490
132. Bucci P., Mucci A., van Rossum I.W., Aiello C., Arango C., Baandrup L. et al. Persistent negative symptoms in recent-onset psychosis: relationship to



- treatment response and psychosocial functioning. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2020. 34:76–86. doi: 10.1016/j.euroneuro.2020.03.010
133. Moritz S., Silverstein S.M., Dietrichkeit M., Gallinat J. Neurocognitive deficits in schizophrenia are likely to be less severe and less related to the disorder than previously thought. *World Psychiatry.* 2020. 19:254–255. doi: 10.1002/wps.20759
  134. Gaebel W., Falkai P., Hasan A. The revised German evidence- and consensus-based schizophrenia guideline. *World Psychiatry.* 2020. 19:117–119. doi: 10.1002/wps.20706
  135. Sanislow C.A. RDoC at 10: changing the discourse for psychopathology. *World Psychiatry.* 2020. 19:311–312. doi: 10.1002/wps.20800
  136. Giordano G.M., Brando F., Pezzella P., De Angelis M., Mucci A., Galderisi S. Factors influencing the outcome of integrated therapy approach in schizophrenia: A narrative review of the literature *Frontiers in Psychiatry.* 2022. Volume 13; 1-17. 10.3389/fpsy.2022.970210
  137. Kotov R., Jonas K.G., Carpenter W.T., Dretsch M.N., Eaton N.R., Forbes M.K. et al. Validity and utility of hierarchical taxonomy of psychopathology (HiTOP): I. Psychosis superspectrum. *World Psychiatry.* 2020. 19:151–172. doi: 10.1002/wps.20730
  138. First M.B., Gaebel W., Maj M., Stein D.J., Kogan C.S., Saunders J.B. et al. An organization- and category-level comparison of diagnostic requirements for mental disorders in ICD-11 and DSM-5. *World Psychiatry.* 2021. 20:34–51. doi: 10.1002/wps.20825
  139. Lahey B.B., Moore T.M., Kaczurkin A.N., Zald D.H. Hierarchical models of psychopathology: empirical support, implications, and remaining issues. *World Psychiatry.* 2021. 20:57–63. doi: 10.1002/wps.20824
  140. Krueger R.F., Hobbs K.A., Conway C.C., Dick D.M., Dretsch M.N., Eaton N.R. et al. Validity and utility of hierarchical taxonomy of psychopathology (HiTOP): II. Externalizing superspectrum. *World Psychiatry.* 2021. 20:171–193. doi: 10.1002/wps.20844
  141. Giordano G.M., Bucci P., Mucci A., Pezzella P., Galderisi S. Gender differences in clinical and psychosocial features among persons with schizophrenia: a mini review. *Front Psychiatry.* 2021. 12:789179. doi: 10.3389/fpsy.2021.789179
  142. Giordano G.M., Stanziano M., Papa M., Mucci A., Prinster A., Soricelli A. et al. Functional connectivity of the ventral tegmental area and avolition in subjects with schizophrenia: a resting state functional MRI study. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2018. 28:589–602. doi: 10.1016/j.euroneuro.2018.03.013
  143. Mucci A., Merlotti E., Üçok A., Aleman A., Galderisi S. Primary and persistent negative symptoms: concepts, assessments and neurobiological bases. *Schizophr Res.* 2017. 186:19–28. doi: 10.1016/j.schres.2016.05.014
  144. Kirkpatrick B., Mucci A., Galderisi S. Primary, enduring negative symptoms: an update on research. *Schizophr Bull.* 2017. 43:730–736. doi: 10.1093/schbul/sbx064
  145. Huhn M., Nikolakopoulou A., Schneider-Thoma J., Krause M., Samara M., Peter N. et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet.* 2019. 394:939–951. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31135-3
  146. Krause M., Huhn M., Schneider-Thoma J., Bighelli I., Gutmiedl K., Leucht S. Efficacy, acceptability and tolerability of antipsychotics in patients with schizophrenia and comorbid substance use. A systematic review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2019. 29:32–45. doi: 10.1016/j.euroneuro.2018.11.1105
  147. Fusar-Poli P., Papanastasiou E., Stahl D., Rocchetti M., Carpenter W., Shergill S. et al. Treatments of negative symptoms in schizophrenia: meta-analysis of 168 randomized placebo-controlled trials. *Schizophr Bull.* 2015. 41:892–899. doi: 10.1093/schbul/sbu170
  148. Leucht S., Corves C., Arbter D., Engel R.R., Li C., Davis J.M. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet.* 2009. 373:31–41. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61764-X
  149. Медведев В.Э. Лечение шизофрении современными атипичными антипсихотическими препаратами” (учебно-методическое пособие). - М.: ОАО “Конт-Принт”, 2014. – 72 с.
  150. Fleischhacker W., Galderisi S., Laszlovszky I., Szatmári B., Barabásky Á., Acsai K. et al. The efficacy of cariprazine in negative symptoms of schizophrenia: post hoc analyses of PANSS individual items and PANSS-derived factors. *Eur Psychiatry.* 2019. 58:1–9. doi: 10.1016/j.eurpsy.2019.01.015
  151. Krause M., Zhu Y., Huhn M., Schneider-Thoma J., Bighelli I., Nikolakopoulou A. et al. Antipsychotic drugs for patients with schizophrenia and predominant or prominent negative symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2018. 268:625–639. doi: 10.1007/s00406-018-0869-3
  152. Németh G., Laszlovszky I., Czobor P., Szalai E., Szatmári B., Harsányi J. et al. Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet.* 2017. 389:1103–1113. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30060-0
  153. Pharoah F., Mari J., Rathbone J., Wong W. Family intervention for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010. 12:CD000088. doi: 10.1002/14651858.CD000088.pub3
  154. Carpenter W.T. Primary psychosis: more to know, much more to do. *World Psychiatry.* 2021. 20:1–2. doi: 10.1002/wps.20807
  155. Galderisi S., Giordano G.M. We are not ready to abandon the current schizophrenia construct, but should be prepared to do so. *Schizophr Res.* 2022. 242:30–34. doi: 10.1016/j.schres.2021.12.007
  156. Kiss B., Horváth A., Némethy Z. et al. Cariprazine (RGH-188), a dopamine D(3) receptor-preferring, D(3)/D(2) dopamine receptor antagonist-partial agonist antipsychotic candidate: in vitro and neurochemical profile // *J PharmacolExpTher.* 2010. 333; 328–340.
  157. Медведев В.Э. Карипразин – новый антипсихотик для лечения шизофрении. Современная терапия психических расстройств. 2019. 2; 22-29.
  158. Шмуклер А.Б. Карипразин (реагила) - новый атипичный антипсихотик с уникальным спектром психотропной активности. Социальная и клиническая психиатрия. 2020. 30(1);110.
  159. Stahl S.M. Mechanism of action of cariprazine. *CNS Spectrums.* 2016. 21; 123–127. doi:10.1017/S1092852916000043
  160. Keator D.B., Mukherjee J., Preda A., et al. Dopamine D2 and D3 receptor occupancy of cariprazine in schizophrenic patients. *Schizophr Bull.* 2009. 35(Suppl. 1);154.
  161. Newman-Tancredi A. The importance of 5-HT1A receptor agonism in antipsychotic drug action: rationale and perspectives. *Curr Opin Investig Drugs.* 2010. 11;802–812.
  162. Kirschner N., Gemesi L.I., Vastag M. et al. In vitro metabolism of RGH-188. *Drug Metab Rev.* 2008. 40(Suppl. 1); 128–129.
  163. Kapas M., Meszaros G.P., Yu B. et al. Comparison of the pharmacokinetic behaviour of RGH-188 in schizophrenic patients and healthy volunteers. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2008. 18(Suppl. 4); 433.
  164. Meszaros G.P., Kapas M., Borsos M., et al. Pharmacokinetics of RGH-188, a new dopamine D3/D2 antagonist/partial agonist atypical antipsychotic, in healthy subjects. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2007. 217(Suppl. 4);451–452.
  165. Горобец Л.Н., Литвинов А.В. Карипразин: нейроэндокринные и метаболические аспекты переносимости у больных с психическими расстройствами. Современная терапия психических расстройств. 2020. 3; 19-27. DOI: 10.21265/PSYPH.2020.79.49.003
  166. Доровских И.В., Павлова Т.А., Шайдеггер Ю.М. Карипразин – современный антипсихотик с благоприятным нейроэндокринным профилем. *Формулы Фармации.* 2020;2(3); 58-63. doi: 10.17816/phf46072

167. Абриталин Е.Ю., Медведев В.Э., Морозов П.В. Опыт применения карипразина в стационарной и амбулаторной психиатрической практике. *Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина*. 2020; 6; 25-30.
168. Карипразин: от теории к практике (Специальность «Психиатрия» 31.08.20) : Пособие для врачей / Под ред. В. Э. Медведева. — М.: ООО «СИНАПС», 2021. — 114 с..
169. Медведев В.Э. Карипразин — современный препарат для лечения шизофрении и биполярного расстройства. *Современная терапия психических расстройств*. 2022;3:51-57.
170. Durgam S., Bose A., Starace A., et al. An evaluation of the safety and efficacy of cariprazine in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a phase II, randomized clinical trial. *Schizophr Res*. 2014. 152; 450-457.
171. Lieberman J.A., Cutler A.J., Wan S. et al. Cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia: a fixed-dose, randomised, double-blind, placebo- and active-controlled trial. *EurNeuropsychopharmacol*. 2013. 23(suppl 2); 477–478.
172. Kane J.M., Zukin S., Wang Y., Lu K., Ruth A., Nagy K. Efficacy and Safety of Cariprazine in Acute Exacerbation of Schizophrenia. Results From an International, Phase III Clinical Trial. *J ClinPsychopharmacol*. 2015. 35; 367–373.
173. Citrome L., Durgam S., Lu K. et al. The effect of cariprazine on hostility associated with schizophrenia: post hoc analyses from 3 randomized controlled trials. *J Clin Psychiatry*. 2016. 77 (1); 109–115.
174. Earley W., Durgam S., Lu K. et al. Safety and tolerability of cariprazine in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a pooled analysis of four phase II/III randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *IntClinPsychopharmacol*. 2017. 32 (6); 319–328.
175. Zhao M.J., Qin B., Wang J.B. et al. Efficacy and Acceptability of Cariprazine in Acute Exacerbation of Schizophrenia: Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *J ClinPsychopharmacol*. 2018.38 (1); 55–59.
176. Németh G., Laszlovszky I., Czobor P. et al. Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2017. 389 (10074); 1103–1113. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30060-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30060-0)
177. Németh B., Molnár A., Akehurst R. et al. Quality-adjusted life year difference in patients with predominant negative symptoms of schizophrenia treated with cariprazine and risperidone. *J Comp Eff Res*. 2017. 6 (8); 639–648.
178. Krause M., Zhu Y., Huhn M. et al. Antipsychotic drugs for patients with schizophrenia and predominant or prominent negative symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Psychiatry ClinNeurosci*. 2018. 268(7); 625-639. doi: 10.1007/s00406-018-0869-3.
179. Laszlovszky I., Barabácssy, Á. & Németh, G. Cariprazine, A Broad-Spectrum Antipsychotic for the Treatment of Schizophrenia: Pharmacology, Efficacy, and Safety. *Adv Ther*. 2021. 38; 3652–3673. <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01797-5>
180. Fleischhacker W.W., Marder S., Lu K. et al. Efficacy of cariprazine versus placebo across schizophrenia symptom domains: pooled analyses from 3 phase II/III trials. Poster presented at the annual meeting of the American Society of Clinical Psychopharmacology; Miami, Florida; June 22–25, 2015.
181. Fleischhacker W., Galderisi S., Laszlovszky I. et al. The efficacy of cariprazine in negative symptoms of schizophrenia: post hoc analyses of PANSS individual items and PANSS-derived factors. *Eur Psychiatry*. 2019;58:1–9.
182. Durgam S., Earley W., Li R. et al. Long-term cariprazine treatment for the prevention of relapse in patients with schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Schizophr Res*. 2016. 176 (2–3); 264–271.
183. Neill J.C., Grayson B., Kiss B., Gyertyán I., Ferguson P., Adham N. Effects of cariprazine, a novel antipsychotic, on cognitive deficit and negative symptoms in a rodent model of schizophrenia symptomatology. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016 Jan; 26(1): 3-14. doi: 10.1016/j.euro-neuro.2015.11.016.
184. Marder S., Fleischhacker W.W., Earley W., Lu K., Zhong Y., Németh G., Laszlovszky I., Szalai E., Durgam S. Efficacy of cariprazine across symptom domains in patients with acute exacerbation of schizophrenia: Pooled analyses from 3 phase II/III studies. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2019 Jan;29(1):127-136. doi: 10.1016/j.euroneuro.2018.10.008.
185. Csehi R., Dombi Z.B., Sebe B., Molnár M.J. Real-Life Clinical Experience With Cariprazine: A Systematic Review of Case Studies. *Front Psychiatry*. 2022 Mar 17;13:827744. doi: 10.3389/fpsy.2022.827744.
186. Citrome L. Cariprazine in Schizophrenia: Clinical Efficacy, Tolerability, and Place in Therapy. *AdvTher*. 2013. Published online: January 28, DOI 10.1007/s12325-013-0006-7
187. Durgam S., Starace A., Li D. et al. An evaluation of the safety and efficacy of cariprazine in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a phase II, randomized clinical trial. *Schizophr Res*. 2014. 152 ; 450–457.
188. Nasrallah H.A., Earley W., Cutler A.J. et al. The safety and tolerability of cariprazine in long-term treatment of schizophrenia: a post hoc pooled analysis. *BMC Psychiatry*. 2017. 17 (1); 305.
189. Cutler A.J., Durgam S., Wang Y. et al. Evaluation of the long-term safety and tolerability of cariprazine in patients with schizophrenia: results from a 1-year open-label study. *CNS Spectrums*. 2018. 23 (1); 39-50. DOI: 10.1017/S1092852917000220.
190. Citrome L. Cariprazine in Schizophrenia: Clinical Efficacy, Tolerability, and Place in Therapy. *AdvTher*. 2013. Published online: January 28, DOI 10.1007/s12325-013-0006-7
191. Citrome L., Durgam S., Lu K. et al. The effect of cariprazine on hostility associated with schizophrenia: post hoc analyses from 3 randomized controlled trials. *J Clin Psychiatry*. 2016. 77 (1); 109–115.
192. Earley W., Durgam S., Lu K. et al. Safety and tolerability of cariprazine in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a pooled analysis of four phase II/III randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *IntClinPsychopharmacol*. 2017. 32 (6);319–328.
193. Zhao M.J., Qin B., Wang J.B. et al. Efficacy and Acceptability of Cariprazine in Acute Exacerbation of Schizophrenia: Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *J ClinPsychopharmacol*. 2018. 38 (1); 55–59.
194. Reagila (cariprazine): assessment report. European Medicines Agency, 2017. Available from: <http://www.ema.europa.eu>
195. Rancans E., Dombi Z.B., Mátrai P., Barabácssy Á., Sebe B., Skrivele I., Németh G. The effectiveness and safety of cariprazine in schizophrenia patients with negative symptoms and insufficient effectiveness of previous antipsychotic therapy: an observational study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2021 May 1;36(3):154-161. doi: 10.1097/YIC.0000000000000351.

# Обсессивно-компульсивный синдром в структуре шизотипического расстройства в детско-подростковом возрасте

Т.Е. Блинова, С.Г. Никитина, А.В. Куликов, Н.С. Шалина, Е.Е. Балакирева, А.А. Коваль-Зайцев, М.В. Иванов

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

## Резюме

**Обоснование.** Обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР) – это хроническое инвалидирующее психическое расстройство, характеризующееся наличием навязчивых идей и/или компульсий, которые вызывают сильный дистресс и нарушают все области жизни пациента. Известно, что симптомы ОКР подвергаются динамическим изменениям на фоне протекающего эндогенного заболевания. В связи с тем, что в научной литературе данные о динамике обсессивно-компульсивного синдрома в рамках непосредственно шизотипического расстройства у детей и подростков представлены достаточно скупо, данное исследование является актуальным.

**Пациенты и методы исследования.** В исследование включены 26 пациентов (10 девочек, 16 мальчиков) в возрасте от 8 до 16 лет. Критерии включения: соответствие диагнозу F21.3, F21.4 по МКБ-10, наличие повторяющихся навязчивых мыслей или вынужденных действий, информированное согласие пациента и/или его родителей (законных представителей) на участие в исследовании. Критерии исключения: грубое органическое поражение ЦНС (инсульты, опухоли, эпилепсия, ЧМТ в анамнезе), наличие расстройств психического (психологического) развития в раннем анамнезе, олигофреноподобный дефект. Методы исследования: клинико-психопатологический, психометрический (Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (YBOCS), Bush-Francis Catatonia Rating Scale (BFCRS), Personal and Social Performance Scale (PSP)), клинико-динамический, клинико-кататонический, статистический.

**Результаты и выводы.** Динамика обсессивно-компульсивного расстройства в рамках шизотипического расстройства у детей и подростков отличается быстротой и злокачественностью течения, с быстрым переходом от невротоподобной симптоматики к грубым психопатоподобным нарушениям, идеаторных навязчивостей к психическим автоматизмам, компульсий к стереотипным кататоническим действиям с выхолащиванием эмоциональной составляющей. С течением времени нарастают негативные расстройства с падением продуктивности и нарушением социального функционирования. Следует отметить устойчивость симптоматики к проводимой психофармакотерапией.

**Ключевые слова:** ОКР, шизотипическое расстройство, кататония, детский возраст.

**Для цитирования:** Т.Е. Блинова, С.Г. Никитина, А.В. Куликов, Н.С. Шалина, Е.Е. Балакирева, А.А. Коваль-Зайцев, М.В. Иванов. Обсессивно-компульсивный синдром в структуре шизотипического расстройства в детско-подростковом возрасте. Психиатрия и психофармакотерапия. 2023; 5: 43–46.

## Obsessive-compulsive syndrome in the structure of schizotypal disorder in childhood and adolescence

T.E. Blinova, S.G. Nikitina, A.V. Kulikov, A.A. Koval-Zaitsev, N.S. Shalina, E.E. Balakireva, M.V. Ivanov

Federal State Budgetary Scientific Institution «Mental Health Research Center». Moscow, Russia

## Abstract

**Background.** Obsessive-compulsive disorder (OCD) is a chronic, disabling mental disorder characterized by obsessions and/or compulsions that cause severe distress and interfere with all areas of the patient's life. OCD symptoms change under the influence of endogenous disease. Due to the fact that scientific data on the dynamics of obsessive-compulsive syndrome in the context of schizotypal disorder in children and adolescents is insufficiently presented, this study is relevant.

**Patients and methods.** The study included 26 patients (10 girls, 16 boys), aged from 8 to 16 years. Inclusion criteria: diagnosis F21.3, F21.4 according to ICD-10, presence of recurring obsessive thoughts or forced actions, informed consent of the patient and/or his parents (legal representatives) to participate in the study. Non-inclusion criteria: severe damage to the central nervous system (stroke, tumors, epilepsy, head injury), presence of mental development disorders, cognitive deficit. Research methods: psychopathological, psychometric (Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (YBOCS), Bush-Francis Catatonia Rating Scale (BFCRS), Personal and Social Performance Scale (PSP)), follow-up, statistical.

**Results and conclusion.** The dynamics of obsessive-compulsive disorder in schizotypal disorder in children and adolescents is characterized by a fast and malignant course, with a rapid transition from neurosis-like symptoms to gross psychopathic disorders, obsessions to mental automatisms, compulsions to stereotypical catatonic actions with the emasculation of the emotional component. Over time, negative disorders increase with a decrease in productivity and impairment of social functioning. It should be noted that the symptoms are resistant to psychopharmacotherapy.

**Key words:** OCD, schizotypal disorder, catatonia, childhood.

**For citation:** T.E. Blinova, S.G. Nikitina, A.V. Kulikov, A.A. Koval-Zaitsev, N.S. Shalina, E.E. Balakireva, M.V. Ivanov. Obsessive-compulsive syndrome in the structure of schizotypal disorder in childhood and adolescence. Psychiatry and psychopharmacotherapy. 2023; 5: 43–46.

## Введение

Обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР) — это хроническое инвалидирующее психическое расстройство, характеризующееся наличием навязчивых идей и/или компульсий, которые вызывают сильный дистресс и нарушают все области жизни пациента [1, 2]. Начало их развития приходится, как правило, на детско-подростковый возраст.

В начале 20 века Карл Ясперс определил навязчивости как борьбу с мыслями и идеями, которые кажутся личности бессмысленными и чужеродными [3]. В контексте истинных навязчивостей термин «чужеродный» означает,

что содержание подобных мыслей контрастирует с сознательными потребностями, целями и ценностями человека. К. Шнайдер утверждал, что навязчивые идеи сохраняют «Я-характер» переживания в отличие от внедрения мыслей и других феноменов влияния при шизофрении [4].

Однако было замечено, что некоторые пациенты с длительно текущим заболеванием постепенно отказывались сопротивляться вторгающимся мыслям. Более того, обсессивно-компульсивные явления с «отсутствием сопротивления» были описаны как показатель другого состояния – расстройства шизофренического спектра. Этой точки зрения придерживались как в центрально-европейской

[4, 5], так и в британской [6, 7, 8] психопатологической литературе. Аналогичным образом это отражено и в Международной классификации болезней (МКБ-10), где «псевдо-обсессии» [9,10], то есть «навязчивые руминации без внутреннего сопротивления, часто с дисморфофобным, сексуальным или агрессивным содержанием», включены в качестве диагностического критерия шизотипического расстройства. Исследования показали, что уровень распространенности шизотипического расстройства личности среди больных с ОКР-симптоматикой составляет 10–25% [11]. Течение болезни у ряда пациентов с ОКР соответствует диагностическим критериям шизотипического расстройства до такой степени, что некоторые авторы отдельно выделяют «шизообсессивный спектр расстройств».

Обсессивно-компульсивные симптомы при шизофрении Блейлер включил в понятие «автоматизмы», т. е. оторванность действия, мышления и чувства от воли. Пациенты могли описать «компульсивное мышление» как ощущение, что «что-то думает во мне» [5], или как «вынужденное представление» определенного содержания [12]. Блейлер классифицировал данные автоматизмы как кататонические явления и описывал их как «галлюцинации мышления, импульсов и воли» [12]. В дальнейшем в литературе были описаны случаи развития развернутого кататонического приступа у пациентов, страдавших ОКР [13, 14]. Тем не менее в научной литературе данные о динамике обсессивно-компульсивного синдрома в рамках непосредственно шизотипического расстройства у детей и подростков представлены достаточно скупо, в связи с чем была определена актуальность данного исследования [15].

### Цель исследования

Исследовать динамику развития обсессивно-компульсивных нарушений, возникающих в рамках шизотипического расстройства в детском возрасте.

### Материалы и методы

Работа выполнена в отделе детской психиатрии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья». В исследование включены 26 пациентов (10 девочек, 16 мальчиков) в возрасте от 8 до 16 лет (Q1 – 11 лет, Q3 – 14 лет, +/-2,8 года).

#### Критерии включения:

1. Соответствие диагнозу F21.3, F21.4 по МКБ-1;
2. Наличие повторяющихся навязчивых мыслей или вынужденных действий;
3. Информированное согласие пациента и/или его родителей (законных представителей) на участие в исследовании.

#### Критерии невключения:

1. Грубое органическое поражение ЦНС (инсульты, опухоли, эпилепсия, ЧМТ в анамнезе);
2. Наличие расстройств психического (психологического) развития в раннем анамнезе;
3. Олигофреноподобный дефект.

Исследование проведено с соблюдением положений Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации 1964 г. по вопросам медицинской этики, пересмотренной в 1975–2013 гг. Родители пациентов подписывали информированное согласие на участие детей в исследовании.

Методы исследования: клинико-психопатологический, психометрический (Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (YBOCS), Bush-Francis Catatonia Rating Scale (BFCRS), Personal and Social Performance Scale (PSP)), клинико-динамический, клинико-кататонический [16-18].

### Результаты и обсуждение

Особенности развития детей, страдающих ОКР в рамках шизотипического расстройства, наблюдались с раннего возраста. В младенчестве обследуемые характеризовались беспокойством, плаксивостью, повышенной тревожностью, нарушениями ночного сна («сон волка»). Дети оставались только с матерью, требовали длительных укачиваний перед сном или спали только на прогулках. Отмечались мягкие неврологические симптомы – тремор рук, подбородка, преходящий гипертонус конечностей. Психомоторное развитие соответствовало возрастным нормам у большинства обследуемых (n=22, 84,6%). С возраста 2-3 лет быстро нарастали различные страхи – темноты, незнакомых людей, кукол, мультфильмов, а также кошмарные сновидения. В группе сверстников пациенты отличались робостью, ведомостью, «правильностью», предпочитали тихие спокойные игры, с трудом переносили отрыв от матери, в связи с чем отмечались трудности адаптации в детских заведениях. Обращало на себя внимание особое стремление к чистоте, аккуратности, повышенная брезгливость. Обследуемые не терпели грязной одежды, отказывались от игр с пачкающими предметами (пластилин, краски, песок). Отказывались от посещения туалета в детском саду, общественных местах, часто мыли руки. В четверти случаев (23%) отмечалась транзиторная субкататоническая симптоматика в виде гримас, атетозоподобных движений в пальцах рук. У 69% (n=18) обследуемых в возрасте от 3,5 до 6 лет отмечались преходящие тикозные расстройства: моргание и зажмуривание глаз, шмыганье носом, покашливания, кивки головой, единичные вокализации. Данные расстройства были нестойкими, усиливались на фоне психоэмоционального напряжения.

Все обследуемые в возрасте 6,5-7 лет начинали посещать общеобразовательную школу, были подготовленными, выделялись среди сверстников аккуратностью, рассудительностью, хорошей или отличной успеваемостью. Тем не менее в классе адаптировались с трудом, общались избирательно, испытывали страх перед ответами у доски, опасались стать объектом насмешек. Отмечалась склонность к фантазированию, активному творчеству, приобретению необычных хобби. Эпизодически, на фоне учебной нагрузки, отмечалась экзакцербация моторных тикозных расстройств.

Манифестация обсессивно-компульсивных расстройств в обследуемой группе приходилась на возраст от 9 до 12 лет. В более чем половине случаев состояния изменялось резко: одномоментно, обычно после стрессовой ситуации, возникали стойкие навязчивые монотематические мысли, сходные по возникновению с феноменом «озарения» при манифестации бредовых расстройств. Состояние сопровождалось мучительным напряжением, тревогой, доходящей до степени ажитации. Пациенты были охвачены данными мыслями, и, несмотря на ощущение чужеродности, отчетливого понимания психического не-

**Табл. 1. Описательные статистики и значимость изменений по шкалам BFCRS, YBOCS, PSP**  
*Table 1. Descriptive statistics and significance of changes on the BFCRS, YBOCS, PSP scales*

Шкалы	Среднее	N	Станд. отклонение	Значимость различий*
BFCRS	8,07	26	6,7343	p<0,01
BFCRS через 18 мес.	11,3	26	7,6003	
YBOCS	20,0	26	7,3972	p<0,01
YBOCS через 18 мес.	11,7	26	7,3852	
PSP	67,5	26	19,2067	p<0,01
PSP через 18 мес.	61,4	26	18,7748	

\*Приведена значимость различий для критерия Вилкоксона.

благополучия, вовлекали в компульсивную деятельность окружающих (чаще всего родителей): многократно заставляя их опровергать навязчивые страхи, сомнения, проверять сделанное, соблюдать особый порядок в быту. На высоте состояния совершали нелепые поступки с целью облегчить тревогу. Быстро присоединялись психопатоподобные расстройства в виде агрессии к окружающим при неисполнении их требований, а также аутоагрессия на фоне ощущения беспомощности, болезненности состояния, невозможности с ним справиться. В течение первого года заболевания навязчивые мысли и действия прогрессивно расширялись, охватывали все стороны жизни пациента, постепенно вытесняя интересы, хобби, продуктивность в учебе. Возникали идеи отношения, усиливающиеся на фоне насмешек со стороны сверстников, замечаний от учителей, а также идеи вины, тесно связанные с контекстом навязчивостей. Часть обследуемых жаловалась на ощущение вторжения навязчивостей: «мысли сами думаются, приходят». Наплыв навязчивых мыслей временами сопровождался ступорозным состоянием с невозможностью продолжения деятельности и движения, отсутствием реакции на обращенную речь, при сохранении понимания ситуации. Вне приступа сохранялась стылость, преходящая ригидность мышц лица, рук, вегетативные нарушения в виде выраженного цианоза конечностей. Отмечалось усиление длительности и частоты компульсивных действий с выхолащиванием собственно эмоционального компонента, что приближало их к стереотипным кататоническим действиям.

Согласно полученным данным, у обследуемых отмечается статистически достоверное увеличение среднего балла по шкале кататонии (BFCRS), снижение среднего балла по шкале обсессивно-компульсивных расстройств (YBOCS), а также снижение среднего балла по шкале социального функционирования (PSP).

После купирования остроты состояния у большинства обследованных пациентов наблюдалось дальнейшее волнообразное течение болезни, с ремиссиями низкого качества. Сохранялись навязчивости, которые в подавляющем большинстве случаев были устойчивы к проводимой психотерапии. С течением времени навязчивости имели свойство расширяться, приобретать нелепый, оторванный от переживаний характер. Часть из них становилась привычными стереотипными действиями, при этом ослабевал компонент внутренней борьбы, ощущение чуждости [19]. Аффективные нарушения сохранялись в виде

аффективной нестабильности с тревожностью. Нарастали эмоциональная сглаженность, эгоцентризм, психический инфантилизм, нарушалась работоспособность, что приводило к снижению продуктивности учебной деятельности. Отмечались коммуникативные нарушения в виде тенденции к углублению нажитого аутизма, социальной изоляции, нарастание дефекта по типу эволюционирующей шизоидии [20].

## Выводы

Динамика обсессивно-компульсивного расстройства в рамках шизотипического расстройства у детей и подростков отличается быстротой и злокачественностью течения с быстрым переходом от невротоподобной симптоматики к грубым психопатоподобным нарушениям, идеаторных навязчивостей к психическим автоматизмам, компульсий к стереотипным кататоническим действиям с выхолащиванием эмоциональной составляющей. С течением времени нарастают негативные расстройства с падением продуктивности и нарушением социального функционирования. Следует отметить устойчивость симптоматики к проводимой психотерапии.

## Литература:

1. Колюцкая Е.В., Загороднова Ю.Б. Обсессивно-компульсивные расстройства при шизофрении. // В сб. Материалы XV съезда психиатров России. – 9-12 ноября 2010г.
2. Загороднова Ю. Б. «Коморбинные обсессивно-компульсивные и галлюцинозительно-бредовые расстройства при вялотекущей шизофрении (клиника, терапия)» автореф. канд. дисс. по спец.14.01.06 – «Психиатрия», 22.11.10.
3. Ясперс К. Общая психопатология / Пер. с нем. Л.О. Акоюна. — Москва: Практика, 1997. — 1056 с.
4. Schneider, K. (1958) Der Psychopath. Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie, 26, 1–6.
5. Bleuler, E. (1924). Textbook of psychiatry. (A.A. Brill, Trans.). Macmillan.
6. Fish F. J., Hamilton M. Fish's clinical psychopathology: signs and symptoms in psychiatry //(No Title). – 2007.
7. Mayer-Gross W., Slater E., Roth M. Clinical psychiatry. – 1960.
8. Sims A. Symptoms in the mind: An introduction to descriptive psychopathology. – Bailliere Tindall Publishers, 1988.
9. Rado S. Obsessive behavior, so-called obsessive compulsive neurosis // American hand-book of psychiatry. – 1969. – Т. 1. – С. 324-344.
10. Vanggaard T. Borderlands of sanity: neuroses, schizophrenic borderline states, atypical endogenous depression: clinical pictures, psycho-dynamics //(No Title). – 1979.

11. Poyurovsky M. Obsessive-compulsive disorder with schizotypal personality disorder (schizotypal OCD) // Obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia. – 2015. – С. 63-76.
12. Bleuler E. Dementia praecox or the group of schizophrenias. – 1950.
13. Das, S., Prasad, S., Fichadia, P. A., Shrestha, A. B., Amuk Williams, O. C., & Bachu, A. (2022). Recurrent Catatonia due to Episodic Obsessive-Compulsive Disorder. Case reports in psychiatry, 2022, 2022474. <https://doi.org/10.1155/2022/2022474>
14. Jaimes-Albornoz, W., Lee, E., Serra-Mestres, J., Isetta, M., & Ferrafiat, V. (2022). Catatonia in pediatric obsessive-compulsive disorder: report of two cases. European child & adolescent psychiatry, 31(10), 1645–1648. <https://doi.org/10.1007/s00787-021-01811-9>
15. Rasmussen, A. R., & Parnas, J. (2022). What is obsession? Differentiating obsessive-compulsive disorder and the schizophrenia spectrum. Schizophrenia research, 243, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2022.02.014>
16. Goodman, W. K., Price, L. H., Rasmussen, S. A., Mazure, C., Fleischmann, R. L., Hill, C. L., Heninger, G. R., & Charney, D. S. (1989). The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. I. Development, use, and reliability. Archives of general psychiatry, 46(11), 1006–1011. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1989.01810110048007>
17. Bush, G., Fink, M., Petrides, G., Dowling, F., & Francis, A. (1996). Catatonia. I. Rating scale and standardized examination. Acta psychiatrica Scandinavica, 93(2), 129–136. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1996.tb09814.x>
18. Patrick, D. L., Burns, T., Morosini, P., Rothman, M., Gagnon, D. D., Wild, D., & Adriaenssen, I. (2009). Reliability, validity and ability to detect change of the clinician-rated Personal and Social Performance scale in patients with acute symptoms of schizophrenia. Current medical research and opinion, 25(2), 325–338. <https://doi.org/10.1185/03007990802611919>
19. Шевченко Ю. С., Венгер А. Л. Практическое руководство по детским болезням. Т. 7. Детская и подростковая психиатрия и медицинская психология. – Медпрактика-М, 2006.
20. Воробьев В. Ю., Нефедьев О. П. О дефекте типа фершробен при вялотекущей шизофрении. — Журн. невропатол. и психиатр., 1987, т. 87, в. 9, с. 1378—1383.

**Автор для корреспонденции**Блинова Татьяна Евгеньевна [blinova.tania2015@yandex.ru](mailto:blinova.tania2015@yandex.ru)**Информация об авторах:**

*Блинова Татьяна Евгеньевна*, научный сотрудник отдела детской психиатрии. ФГБНУ «НЦПЗ», Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0001-8750-8824> E-mail: [blinova.tania2015@yandex.ru](mailto:blinova.tania2015@yandex.ru)

*Балакирева Елена Евгеньевна*, и.о. зав. отделом, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела детской психиатрии. ФГБНУ «НЦПЗ», Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0002-3919-7045> E-mail: [balakirevalena@yandex.ru](mailto:balakirevalena@yandex.ru)

*Никитина Светлана Геннадьевна*, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела детской психиатрии. ФГБНУ «НЦПЗ», Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0002-7775-1692> E-mail: [nikitina.svt@mail.ru](mailto:nikitina.svt@mail.ru)

*Куликов Антон Владиславович*, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела детской психиатрии. ФГБНУ «НЦПЗ», Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0002-9980-9226> E-mail: [tstakul@mail.ru](mailto:tstakul@mail.ru)

*Коваль-Зайцев Алексей Анатольевич*, кандидат психологических наук, ведущий научный сотрудник отдела детской психиатрии. ФГБНУ «НЦПЗ», Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0001-5736-5519> E-mail: [koval-zaitsev@mail.ru](mailto:koval-zaitsev@mail.ru)

*Шалина Наталья Сергеевна*, младший научный сотрудник отдела детской психиатрии. ФГБНУ «НЦПЗ», Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0002-2332-5591> E-mail: [shali-nans@yandex.ru](mailto:shali-nans@yandex.ru)

*Иванов Михаил Владимирович*, кандидат психологических наук, ведущий научный сотрудник отдела детской психиатрии. ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0002-3853-4345> E-mail: [ivanov-michael@mail.ru](mailto:ivanov-michael@mail.ru)

# Рецензия на монографию «Кататония: история и современность» (мультидисциплинарное исследование) под ред. акад. РАН А.Б. Смулевича

Для цитирования: Рецензия на монографию «Кататония: история и современность» (мультидисциплинарное исследование) под ред. акад. РАН А.Б. Смулевича. Психиатрия и психофармакотерапия. 2023; 5: 47.

## Review of the monograph "Catatonia: History and modernity" (multidisciplinary research) ed. acad. RAS A.B. Smulevich

For citations: Review of the monograph "Catatonia: History and modernity" (multidisciplinary research) ed. acad. RAS A.B. Smulevich. Psychiatry and psychopharmacotherapy. 2023; 5: 47.

Монография «Кататония: история и современность» представляет собой фундаментальный труд авторитетного авторского коллектива НЦПЗ РАН под редакцией академика РАН А.Б. Смулевича. В книге представлен детальный и обширный обзор данного психического расстройства, включая исторические аспекты, начиная с донозологического периода, а также всю палитру современных отечественных и зарубежных классификационных систем, методов диагностики и терапии. Авторами детально проанализированы несколько сот литературных источников, благодаря чему представлена исчерпывающая картина современных воззрений на этиологию, патогенез и варианты развития заболевания. Кроме этого приведены данные собственных исследований коллектива.

В монографии подробно описаны актуальные аспекты систематики, данные о распространенности и патоморфозе кататонии, ее экспериментальных моделях. В русле современных тенденций представлена информация о психометрии, возможностях применения оценочных клинических шкал, нейровизуализационных исследований.

В главе, посвященной патогенезу и экспериментальным моделям кататонии, написанной одним из авторитетнейших исследователей в этой области А.Ф. Изнаком, представлен подробный обзор эволюции взглядов на патогенез кататонии. Показана последовательность развития теоретических концепций, начиная с работ начала XX века – выдающегося отечественного физиолога И.П. Павлова и европейских ученых, создававших экспериментальные модели кататонии на животных, и заканчивая современными знаниями о механизмах работы головного мозга, основанных на методах однофотонной эмиссионной томографии и других методах нейровизуализации, позволивших сформулировать приоритетность роли кортикальной дисфункции и дисрегуляции нейронных сетей.

Важным и актуальным представляется подготовленный Т.П. Ключник и С.А. Зозуля раздел по иммунологии кататонии. В нем наряду с подробным обзором литературных данных представлено описание ассоциированных с кататонией заболеваний с воспалительным компонентом, иммунные механизмы развития кататонических расстройств, а также различные типы иммунологических реакций. Наряду с данными экспериментов на животных авторы приведены результаты собственных исследований, подтверждающих гипотезу о вовлеченности воспаления и выявляющих клиническую и иммунологическую раз-

родность кататонии при эндогенных расстройствах. Полученные данные об активности протеолитических систем воспаления позволяют прогнозировать развитие кататонических расстройств, что наряду с научной представляет и значительную клиническую ценность.

В монографии большое внимание уделено анатомо-морфологическим особенностям, генетике, дифференциальной диагностике кататонии и выбору оптимальных терапевтических стратегий. Разумеется, подробно рассмотрены варианты применения психофармакологических средств, электросудорожной терапии, альтернативных методов лечения, включая возможности применения не только нейролептиков, но и, к примеру, противоэпилептических препаратов. Подробно описаны осложнения терапии, в частности, варианты злокачественного нейролептического синдрома – его этиологии, патогенеза и возможностей купирования. В конце монографии приведен исчерпывающий список литературы, охватывающий эволюционное развитие теоретических взглядов и методов практической работы с кататонией.

Авторами всех разделов настоящего издания являются известные специалисты, многие из которых широко известны в профессиональном сообществе в качестве ведущих исследователей проблем психического здоровья. Это позволило полномасштабно проанализировать клинические и организационные проблемы психиатрической практики, а также осветить варианты усовершенствования диагностических и терапевтических методов и подходов к кататонии.

Рецензируемую книгу можно рассматривать как практическое руководство, которое отражает современные тенденции развития психиатрии и базируются на опыте и знаниях большого коллектива авторов. Работа представляет собой ценный ресурс для практикующих психиатров, психологов, неврологов и других специалистов в области психического здоровья, которые работают с пациентами, страдающими кататонией.

*Директор ГБУЗ НПЦ им. Соловьева ДЗМ, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики РНИМУ им. Н.И.Пирогова, д.м.н, профессор, член-корр. РАН, А.Б. Гехт*

*Заместитель директора ГБУЗ НПЦ им. Соловьева ДЗМ, к.м.н., Р.Г. Акжигитов*

# XVI ВСЕРОССИЙСКАЯ ШКОЛА МОЛОДЫХ ПСИХИАТРОВ Суздаль, 13–17 апреля, 2023 год

М.Т. Датуашвили, М.С. Левинтон, Д.П. Морозов, А.П. Морозова (члены оргкомитета Суздальской Школы)

## XVI ALL-RUSSIAN SCHOOL OF YOUNG PSYCHIATRISTS Suzdal, April 13–17, 2023

M.T. Datuachvili, M.S. Levinton, D.P. Morozov, A.P. Morozova (members of the organizing committee of the Suzdal School)

Суздальская Школа молодых психиатров всегда отличалась своей особенной атмосферой познания нового и объединения поколений. Интересные спикеры, внимательное составление программы и люди – все это является визитной карточкой данной Школы. В этот раз Школа была посвящена ее ректору, Петру Викторовичу Морозову. Петр Викторович обладал невероятной теплотой, добротой и духом наставничества. Под его крылом выросло не одно поколение настоящих профессионалов своего дела, врачей-психиатров. Его забота о каждом участнике Школы чувствовалась всегда, поражающий кругозор этого человека удивлял многих, с кем он начинал диалог. Суздальская Школа снова открывает свои двери... на этот раз... посвященная его памяти.

В этом году в работе Школы приняло участие более 350 человек, из них более 300 – молодые психиатры из 45 городов России, 53 спикера, было проведено 23 научные сессии, 2 больших спонсорских симпозиума, 1 постерная сессия, 3 презентации докладов молодых ученых.

В первый день работы Школы состоялся круглый стол под председательством профессора Т.П. Ключник по теме «COVID-19 – универсальная модель воспаления для изучения роли инфекционного воспалительного процесса в патогенезе психической патологии». Вопрос о влиянии COVID-19 на психическое здоровье будет еще не один год вызывать дискуссии среди специалистов. Своим видением

данной проблемы очно и онлайн поделились такие специалисты, как М.А. Самушия, А.В. Девяткин и С.А. Зозуля.

В первый же вечер участников начали погружать в творческую атмосферу Школы. Всем присутствовавшим было предложено участие в психиатрическом квизе. Оргкомитетом было подготовлено несколько раундов с разносторонними вопросами, так или иначе связанными с психиатрией, всех участников поделили на команды (включая команду профессоров). В дружеской борьбе были выявлены три команды победителей, которые получили шуточные призы.

На открытии Школы с приветственным словом выступили Н.Г. Незнанов (РОП), Г.П. Костюк (Москва), А.Б. Смулевич (Москва), Т.П. Ключник (Москва), Д.А. Смирнова (Самара). Постоянным участником Школы является академик РАН, профессор А.Б. Смулевич. Совместно с профессором Т.П. Ключник он провел симпозиум «Клинико-биологическая модель шизофрении (негативные и позитивные расстройства в психопатологическом пространстве заболевания: аспекты созависимости)». В течение дня участники могли посетить и другие симпозиумы. Темой одного из них была «Эволюция подходов к диагностике и терапии психических расстройств» с участием профессоров Н.Г. Незнанова, С.Н. Мосолова, Е.Г. Костюковой. В другом зале профессор Л.Н. Горобец рассказала об оптимальных подходах к решению пробле-





мы профилактики и коррекции нейролептической гиперпролактинемии, а профессор Н.Н. Петрова – об эволюции антипсихотиков и новых возможностях терапии шизофрении.

Также участникам Школы представилась возможность послушать панельную дискуссию под модераторством президента Союза охраны психического здоровья Н.В. Треушниковой об организации психиатрической помощи в России, в которой приняли участие генеральный директор ФГБУ «НМИЦ психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России С.В. Шпорт, главный внештатный специалист-психиатр Департамента здравоохранения города Москвы, главный врач Психиатрической клинической больницы им. Н.А. Алексеева Г.П. Костюк и главный психиатр-эксперт Росздравнадзора по Северо-Западному ФО РФ, главный врач СПб ГБУ здравоохранения Психиатрической больницы им. П.П. Кащенко О.В. Лиманкин.

Традиционными на Суздальской школе успели стать утренние встречи за завтраком. У молодых участников Школы вновь была возможность позавтракать и пообщаться в неформальной обстановке с профессорами и обсудить интересующие их вопросы. Участие в завтраках приняли профессора А.Б. Холмогорова, А.Е. Бобров, С.Н. Мосолов, Г.М. Усов, В.Э. Медведев, А.А. Шмилович и В.Д. Менделевич. Как правило, после объявления о начале записи на завтрак она заканчивалась буквально через 5–7 минут, все места уже были забронированы, что говорит об особой востребованности проведения встреч в таком формате.

По традиции одним из ключевых и интересных событий в программе Школы является клинический разбор. В этом году его проводил профессор С.Н. Мосолов. Особая благодарность ГКУЗ ВО «Областная психиатрическая больница № 1» и ее главному врачу М.А. Щербакову за помощь в подготовке, сборе анамнеза и представлении пациента врачом больницы на клиническом разборе. В обсуждении диагноза, текущего состояния пациента и дальнейшей

тактики терапии живо участвовали как психиатры с большим опытом научной и клинической работы, так и начинающие специалисты.

Особую дискуссию вызвал симпозиум «О методологии психиатрии прошлого, настоящего и будущего», который модерировали А.А. Шмилович, Г.М. Усов, В.Э. Медведев. Тема вызвала бурное обсуждение и споры в зале, высказывались как опытные специалисты, так и впервые приехавшие на Школу участники.

В этом году много внимания на Школе было уделено детской психиатрии. Об опыте диагностики шизофрении с помощью компьютерного анализа записей речи детей рассказал онлайн Ю. Фрадкин (США). О роли наставничества в комплексе психосоциальных мероприятий для детей с умственной отсталостью, воспитывающихся в интернатных учреждениях, рассказал Н.Н. Щербаков (Красноярск). Интересными результатами исследования кафедры психиатрии СтГМУ о роли нарушения самосознания в понимании психопатологии пограничных расстройств у детей и подростков поделился Ю.М. Шикин (Ставрополь). Не обошли вниманием и такую острую тему подростковой психиатрии, как формирование пограничного расстройства личности. О пограничном личностном реагировании в подростковом возрасте рассказали Т.А. Курьянова и Е.В. Корень.

Профессора А.Б. Холмогорова и А.Ш. Тхостов пригласили участников Школы на семинар по теме «Психиатрия и психология: история взаимоотношений и современное состояние». Семинар прошел в интересной дискуссии, так как авторы сразу же вовлекли слушателей.

В этом году из 18 победителей конкурсов тезисов и 23 участников постерной сессии победителями Школы стали 7 участников, из них 5 получили награды за устные доклады (А.С. Пятойкина, Нижний Новгород, Н.А. Гомзякова, Санкт-Петербург, А.В. Леонова, Тюмень, А.С. Прохоров, Чита, Т.И. Шишковская, Москва, Н. Новгород) и 2 участника стали победителями постерной сессии



(Е.Д. Касьянов, Санкт-Петербург, и К.В. Маркин, Санкт-Петербург). В заключительный день Школы победители выступили перед членами Жюри (проф. С.Н. Мосолов, проф. А.Е. Бобров, проф. Л.Н. Горобец) со своими докладами, презентациями. Каждому докладчику были даны комментарии и рекомендации из состава членов Жюри. Всем победителям Школы молодых психиатров были вручены памятные медали и книги.

Одним из ярких элементов программы каждой Школы в Суздале были беседы у камина (встречи с яркими личностями, не психиатрами, либо обсуждение яркой темы, напрямую не касающейся психиатрии). В этот раз оргкомитетом было принято решение провести такой вечер, посвященный памяти Петра Викторовича Морозова, где каждый участник имел возможность поделиться своим рассказом или приятными воспоминаниями об этом человеке. Удачный и дополняющий друг друга дуэт Анны и Дениса Морозовых представил небольшую семейную презентацию об их отце, в которой раскрыли Петра Викторовича с разных сторон. Гости и друзья Петра Викторовича рассказывали разные интересные истории, делились воспоминаниями и даже демонстрировали памятные артефакты с первых Школ. Эти воспоминания по-настоящему наполнили зал теплотой и любовью, после встречи участники долго не могли разойтись и увлеченно беседовали в кулуарах традиционно принимающего нас Турцентра.

Продолжая освещение вечерней программы, не можем обойти вниманием традиционный КВН. Интересные и смешные сценки, нелепые казусы с аппаратурой, интерактив с залом и всеобщее настроение предвкушения и радости наполняли Турцентр весельем. Участниками КВН из Санкт-Петербурга и Москвы были придуманы интересные и креативные сценарии – с подготовкой видеороли-

ков, необычными подходами. Классический КВН приобрел новые краски, в этот раз в рамках выступления одной из команд участниками и основными героями сцены стали именитые профессора.

Отдельно хочется отметить атмосферу Школы. Долгие годы Петр Викторович вырабатывал свой собственный стиль проведения этого мероприятия, и на него съезжались люди со всего мира, привлекались иностранные спикеры. Самые интересные темы, смех и юмор, теплота и забота о каждом – все это объединяет одно: Суздальская Школа молодых психиатров. Именно эту атмосферу удалось сохранить благодаря кропотливой работе каждого члена оргкомитета.

Завершая данный очерк, хотелось бы выразить огромную благодарность и признательность лично председателю Российского Общества Психиатров – профессору Незнанову Н.Г. за его поддержку, вклад и помощь в организации и проведении Школы, администрации и работникам Областной психиатрической больницы г. Владимира за всегда надежную помощь, заботливое участие и особенное теплое отношение к нашему мероприятию, научному составу, спикерам, всем участникам Школы, организаторам, компании-провайдеру CoFactor. Отдельно хочется выразить слова признательности компаниям-спонсорам (Гедеон Рихтер, Сотекс, Белупо, Мединторг, Валента, Евросервис, Инфомед), которые поддержали проведение Школы в такой трудный момент. Каждый из вас по-настоящему сделал огромный вклад в эту историю – и это будет вечно, как и память о великом человеке, чье имя всегда будет звучать в этих стенах.

*До встречи в 2025 году, подготовка уже началась...*



# Психиатрия и психотерапия

## Журнал имени

# П.Б.ГАННУШКИНА

# Время – деньги

**Зигмунд Фрейд** – основатель  
теории психоанализа



**Огюст Анри Форель** – создатель  
психологической картины мозга  
человека



Benjamin Rush

**Юлиус Вагнер фон Яурегг** –  
лауреат Нобелевской премии,  
предложивший маляротерапию  
как средство лечения  
прогрессивного паралича



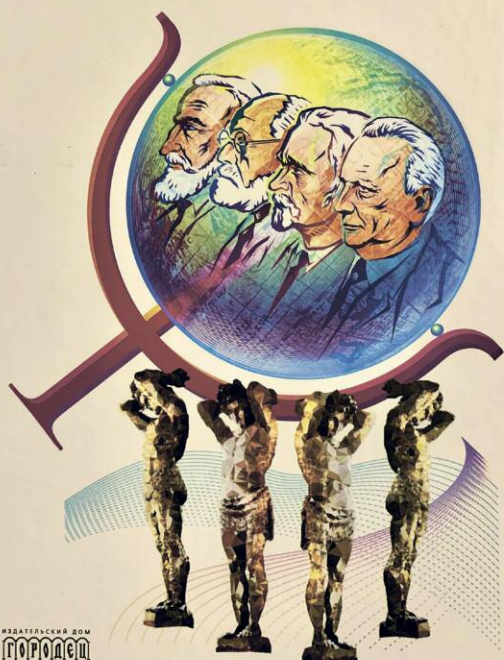
**Бенджамин Раш** – автор первых  
американских трудов в области  
психиатрии



Всё о психиатрии  
на сайте: [www.con-med.ru](http://www.con-med.ru)

# ТИТАНЫ ПСИХИАТРИИ XX СТОЛЕТИЯ

Морозов П. В., Беккер Р. А., Быков Ю. В.



Книга «Титаны психиатрии XX столетия» посвящена четырем великим ученым XX века, внесшим в свое время наиболее значительный вклад в формирование современной научной психиатрии в том виде, в каком мы ее знаем сегодня, – Эмилю Крепелину, Ойгену Блэйлеру, Зигмунду Фрейдю и Карлу Ясперсу.

О каждом из этих замечательных ученых написано столько разнообразной литературы, что, казалось бы, о них невозможно сказать что-то новое. Но авторам книги это удалось: они постарались придать ей человеческое измерение, показать каждого героя не только как ученого, но и как обычного человека: его чувства и эмоции, достоинства и недостатки, сильные и слабые стороны характера, вредные привычки, религиозные, моральные, политические и философские убеждения, а нередко ошибки и заблуждения.

Создатели книги постарались поместить развитие идей, высказанных этими учеными, в исторический контекст, показать влияние идей их предшественников, учителей и наставников, на них самих, на их научное мировоззрение. Авторы книги также подтверждают историческими примерами правомерность существования психиатрии как отдельной научной дисциплины и ее неразрывную связь с неврологией, нейробиологией, соматической медициной и психологией.

Важным достоинством этой книги является то, что авторы приводят в ней множество малоизвестных и редко упоминаемых фактов.

Авторы:  
Морозов Пётр Викторович,  
Быков Юрий Витальевич,  
Беккер Роман Александрович  
ISBN 978-5-907085-64-0  
Переплет – твёрдый  
Количество страниц – 488  
Издательство ИД «Городец»  
Год издания – 2020

# Титаны психиатрии XX столетия

Книга, которая должна быть у каждого психиатра!