



журнал имени

ISSN 2075-1761

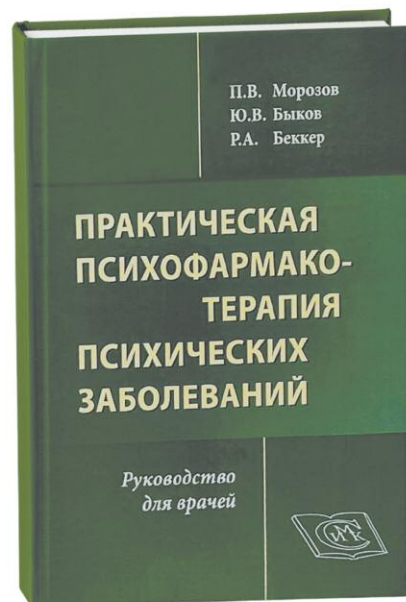
# П.Б. ГАННУШКИНА

№1 | том 26 | 2024

психиатрия и психофармакотерапия







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 26, №1, 2024 / Vol. 26, No.1, 2024

**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.  
Н.Ю. Пятницкий, к.м.н.  
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.Kinkulkin, 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.Ovsiannikov, prof. Dr. Sci.  
N.Y.Pyatnitskiy, Ph.D.  
A.B.Smulevich, prof. Member RAS  
N.V.Treoushnikova, 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. Ашууров (Ташкент)  
Т.И. Галако (Бишкек)  
Н.В. Измаилов (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: 26.02.2024

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. 2024 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.



Журнал имени П.Б.Ганнушкина  
Gannushkin Journal

**СОДЕРЖАНИЕ**

**CONTENT**

**В ФОКУСЕ**

**Применение психотропных препаратов в соматической медицине (Обзор литературы)**

Р.А. Беккер, Ю.В. Быков

**IN FOCUS**

**On the use of psychotropic medications in somatic medicine (A Literature Review)**

R.A. Bekker, Yu.V. Bykov

4

4

**ИССЛЕДОВАТЕЛЬ – ПРАКТИКЕ**

**Эпидемиология шизофрении: смена парадигмы?**

Н.Ю. Пятницкий

**RESEARCHER – TO THE PRACTICE**

**Epidemiology of schizophrenia: changing the paradigm?**

N.Yu. Pyatnitskiy

16

16

**Ремиссии при периодической кататонии**

В.М. Лобанова, М.В. Пискарев, Н.А. Ильина

**Remissions in periodic catatonia**

V.M. Lobanova, N.A. Piskarev, N.A., N.A. Ilyina

24

24

**Деадаптивные личностные, нейропсихологические и социально-психологические факторы у подростков с отклоняющимся самоповреждающим поведением**

Р.И. Антохина, Е.К. Немцева

**Maladaptive personality, neuropsychological and socio-psychological factors in adolescents with deviant self-harming behavior**

R.I. Anokhina, E.K. Nemtseva

31

31

**Оценка назальных симптомов в комплексе с нейрокогнитивным тестированием у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом**

В.Г. Косенко, И.С. Элизбарян, Л.А. Лазарева, Э.А. Коломиец, К.Р. Островская

**Assessment of nasal symptoms in combination with neurocognitive testing in patients with chronic polypous rhinosinusitis**

V.G. Kosenko, I.S. Elizbaryan, L.A. Lazareva, E.A. Kolomiets, K.R. Ostrovskaya

36

36

**ТОЧКА ЗРЕНИЯ**

**Теория эволюции в «Происхождении видов» Чарлза Дарвина как основа современной «эволюционной» психиатрии**

Н.Ю. Пятницкий

**POINT OF VIEW**

**The theory of evolution in Charles Darwin's «Origin of Species» as a basis for contemporary evolutionary psychiatry**

N.Yu. Pyatnitskiy

43

43

**ПРОЩАНИЕ**

**Памяти Тамары Амплиевны Доброхотовой**

**IN MEMORIAM**

**In memory of Tamara Amplievna Dobrokhotova**

50

50

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

# Применение психотропных препаратов в соматической медицине (Обзор литературы)

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

На ранних этапах развития психиатрии все без исключения новые психотропные препараты приходили в нее из других областей медицины. Примерами могут служить хлорпромазин (пришел из анестезиологии, где использовался для потенцированного наркоза), резерпин (пришел из кардиологии, где им лечили гипертоническую болезнь), литий (пришел из ревматологии, где им лечили подагру задолго до Джона Кейда), ипрониазид (пришел из фтизиатрии, где исследовался как перспективный новый противотуберкулезный препарат), метиленовая синь (пришла из паразитологии, где ею лечили малярию), сульпирид (был открыт в процессе поисков нового антиаритмика среди аналогов прокаинамида).

Ныне ситуация развернулась на 180 градусов. Арсенал имеющихся сегодня в распоряжении психиатров психотропных лекарств невообразимо расширился по сравнению с 1950-ми годами. И многие из этих лекарств обладают, помимо собственно психотропной активности, целым рядом дополнительных соматотропных свойств, вызывающих неподдельный интерес исследователей из самых разных областей медицины.

В рамках данной статьи мы решили сосредоточиться не на таких довольно банальных и уже широко известных свойствах ряда психотропных лекарств, как анальгетическая, противорвотная, прокинетическая, противозудная или антимигренозная активность, – а на свойствах неожиданных и порой удивительных, таких как их противоопухолевая активность при некоторых опухолях ЦНС, противогрибковая, антибактериальная, противовирусная активность.

**Ключевые слова:** антидепрессант, антипсихотик, нормотимик, онколитик, онкостатик, фунгицид, фунгистатик, мультиформная глиобластома, криптококковый менингит, CLOVA-T2, CUSP9 v3, флувоксамин, COVID-19, литий, герпес.

**Для цитирования:** Беккер Р.А., Быков Ю.В. Применение психотропных препаратов в общей медицине. Психиатрия и психофармакотерапия. 2024; 1: 4–15. DOI: 10.62202/2075-1761-2024-26-1-4-15

## On the use of psychotropic medications in somatic medicine (A Literature Review)

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 the early stages of the development of psychiatry, all new psychotropic drugs, without any exception, came to it from other areas of medicine. Examples are chlorpromazine (came from anesthesiology, where it was used for so-called potentiated anesthesia), reserpine (came from cardiology, where it was used as a treatment for arterial hypertension), lithium (came from rheumatology, where it was used to treat gout, long before John Cade), iproniazid (originally a promising anti-tuberculosis drug), methylene blue (came from parasitology, where it was used to treat malaria), sulphiride (was discovered in the process of searching for a new antiarrhythmic among procainamide analogues).

Now the situation has turned 180 degrees. The arsenal of psychotropic drugs at the disposal of psychiatrists today had expanded unimaginably, compared to the 1950s. And many of these drugs, in addition to their main psychotropic activity, have a number of additional somatotropic properties that are of genuine interest to researchers from various fields of medicine.

Within the framework of this article, we decided to focus not on rather banal and already widely known properties of some psychotropic drugs, such as analgesic, antiemetic, prokinetic, antipruritic or antimigraine activity, but on unexpected and sometimes surprising properties, such as their antitumor activity against some tumors of the central nervous system, their antifungal, antibacterial, antiviral activities.

**Keywords:** antidepressant, antipsychotic, mood stabilizer, oncolytic, oncostatic, fungicide, fungistatic, glioblastoma multiforme, cryptococcal meningitis, CLOVA-T2, CUSP9 v3, fluvoxamine, COVID-19, lithium, herpes

**For citation:** Bekker RA, Bykov YuV. On the use of psychotropic medications in general medicine. Psychiatry and psychopharmacotherapy. 2024; 1: 4–15. DOI: 10.62202/2075-1761-2024-26-1-4-15

## 1. Введение

Как известно из истории человечества, на ранних этапах развития медицины психиатрия еще не выделялась как отдельная медицинская специальность. До 1950-х годов не существовало и психофармакологии в ее нынешнем виде. До введения в клиническую практику первых антипсихотиков (АП), резерпина и хлорпромазина, и первых антидепрессантов (АД), ипрониазида и имипрамина, в распоряжении врачей не было никаких специфических лекарств для лечения именно психических расстройств [Беккер РА с соавт., 2019].

Да и сама идея о том, что психические расстройства вообще можно лечить лекарствами, многим психиатрам того времени представлялась дикой, нелепой и даже крамольной [Беккер РА с соавт., 2019].

В свете этого не вызывает удивления то, что практически все первые психотропные препараты пришли в психиатрию извне, из соматической медицины. Так, например, антидепрессивная активность метиленового синего (исторически первого примененного в медицине фенотиазинового производного) – была отмечена гораздо позже, чем его стали применять для лечения малярии (в комбинации с хинином). Случилось это во многом благодаря наблюдательности Юлиуса Вагнер-Яурегга, изобретателя маляриотерапии нейросифилиса. Впрочем, приход метиленового синего в психиатрию все равно задержался на много десятилетий, даже после появления этих наблюдений, так как в 1920-1940-е годы они не привлекали широкого внимания исследователей, в отличие от самой маляриотерапии [Беккер РА с соавт., 2019].



## 2. Краткий экскурс в историю психофармакологии

Как известно, исторически первый АП – хлорпромазин – изначально пришел в психиатрию из анестезиологии. Там он применялся в составе премедикации, как противорвотное, как вегетостабилизатор и как неспецифический седатик и анксиолитик, для «потенцированного наркоза», или же как компонент «литических смесей» для облегчения вызывания «гибернации» (искусственной гипотермии). Другой же исторически ранний АП – резерпин – первоначально пришел в психиатрию из кардиологии. Там он когда-то применялся в качестве гипотензивного и урежающего сердечный ритм средства [Беккер РА с соавт., 2019].

А ипрониазид – исторически первый АД из группы ингибиторов моноаминоксидазы (ИМАО) – пришел в психиатрию из фтизиатрии. Первоначально он испытывался в качестве потенциального нового противотуберкулезного средства, а его антидепрессивная активность была обнаружена совершенно случайно в процессе клинических испытаний [Беккер РА с соавт., 2019].

Аналогичным образом, антимианиакальное действие препаратов лития – исторически первого нормотимика (НТ) – было открыто Джоном Кейдом значительно позже, чем литий начали применять ревматологи (для лечения подагры и ревматоидного артрита), нефрологи (для растворения уратных почечных камней) и эндокринологи (в качестве тиреостатика и инсулин-сенситизатора). Два других исторически ранних НТ – карбамазепин и вальпроат – тоже первыми начали применять неврологи в качестве противоэпилептических препаратов (ПЭП), а вовсе не психиатры [Беккер РА с соавт., 2019].

## 3. Чем вызван нынешний большой интерес к использованию психотропных лекарств в соматической медицине?

Со времени зарождения психофармакотерапии (ПФТ) в 1950-х годах и до наших дней ситуация претерпела значительные изменения. Сегодня, в отличие от 1950-1970-х годов, в арсенале психиатрии – десятки психотропных лекарств с совершенно разными механизмами нейрохимического действия и разными рецепторными профилями. В наши дни их поиск, синтез и внедрение в клиническую практику – уже не предопределяется игрой случая. Он является целенаправленным мероприятием, основанным на наших сегодняшних знаниях нейрохимии и нейрофизиологии, как нормальной, так и патологической, на наших представлениях о том, на какие именно нейрорецепторы нужно воздействовать для лечения того или иного психического расстройства, и на наших представлениях о том, как связаны химическая структура того или иного лекарства и его биологическая активность [Sneader W, 2005; Magner LN, Kim OJ, 2017].

С другой же стороны, вывод на рынок новых лекарств – как в соматической медицине, так и в психиатрии – сегодня стал гораздо более сложным, гораздо более дорогостоящим, более рискованным в смысле окупаемости инвестиций или возможных репутационных потерь, а также гораздо более бюрократически зарегулированным мероприятием, чем в 1950-е и 1960-е годы. Отчасти это обусловлено объективными обстоятельствами, такими как скандал с талидомидом [Sneader W, 2005; Magner LN, Kim OJ, 2017].

Сочетание первого фактора (резкого расширения арсенала доступных психотропных лекарств и доступных рецепторных механизмов действия) и второго фактора (резкого усложнения и удорожания процесса вывода новых лекарств на рынок) – породило большой интерес к исследованию и возможному репозиционированию тех или иных психотропных лекарств для лечения соматических заболеваний [Sneader W, 2005; Magner LN, Kim OJ, 2017].

В нашем портфеле статей уже имеется немало публикаций, в которых затрагивались те или иные аспекты применения психотропных препаратов в соматической медицине: например, применение АД группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСиН) в качестве анальгетиков при нейропатических болях, применение тразодона в качестве корректора сексуальной дисфункции или применение сульпирида в качестве промоторика ЖКТ и противорвотного средства [Быков ЮВ, Беккер РА, 2016; Беккер РА, Быков ЮВ, 2017; 2018; 2019 (a), (b)].

Однако все это – довольно банальные вещи, многим врачам ныне известные. На них мы планируем в рамках данной статьи остановиться достаточно кратко. Основную же часть данной статьи мы хотим посвятить некоторым неожиданным или малоизвестным применениям психотропных препаратов в соматической медицине.

Такой провокативный подход призван заставить читателя задуматься о том, сколь мало мы еще знаем о нашем организме, и сколь много новых интересных свойств может открыться нам при изучении тонких внутриклеточных механизмов действия, казалось бы, давно известных психотропных препаратов.

## 4. Применение различных психотропных препаратов в соматической медицине

### 4.1. Психотропные препараты в качестве онкостатиков и онколитиков

#### 4.1.1. Предпосылки для возникновения интереса к исследованию применимости психотропных препаратов в качестве онкостатиков и онколитиков

Все без исключения существующие и широко применяемые в настоящее время для лечения злокачественных новообразований (ЗНО) цитостатические химиопрепараты – имманентно обладают весьма высокой токсичностью не только для опухолевых клеток, но и для быстро делящихся клеток других тканей нашего организма (например, клеток костного мозга, клеток кожи и ее придатков, включая волосы и ногти, клеток слизистой желудочно-кишечного тракта). Это вытекает из самого механизма действия цитостатиков [Tuszynski J et al, 2017].

Побочные эффекты (ПЭ) цитостатической химиотерапии (ХТ), связанные с ее токсическим влиянием на клетки здоровых тканей, являются ее дозолимитирующей токсичностью (ДЛТ). Они сильно ограничивают эффективность ХТ, а также ее применимость в ряде клинических ситуаций – например, у сильно ослабленных пациентов в поздних стадиях развития ЗНО, с уже имеющейся в наличии раковой кахексией и низким индексом Карнофски [Tuszynski J et al, 2017].

Это вызвало необходимость в разработке новых методов лечения ЗНО. Одним из таких методов является применение так называемых «таргетных» препаратов, кото-

рые избирательно влияют на определенные внутриклеточные сигнальные каскады и механизмы, избыточно активные в опухолевых клетках и почти или совсем неактивные в здоровых клетках [Tuszynski J et al, 2017].

Исторически первым примером успешности такого подхода явилось внедрение иматиниба – противолейкозного препарата, специфически блокирующего мутантную тирозинкиназу BCR-ABL, присутствующую в лейкозных клетках с так называемой «филадельфийской хромосомой» и отсутствующую в здоровых клетках. С тех пор было синтезировано множество таргетных препаратов с разными механизмами действия, направленных на лечение разных видов ЗНО [Tuszynski J et al, 2017].

Другим интересным и быстро развивающимся подходом к лечению ЗНО является использование так называемой «персонализированной медицины», основанной на изучении конкретных биологических особенностей конкретной опухоли у данного конкретного пациента (например, ее иммунофенотипа, рецепторного профиля и т.д.), и подборе терапии с учетом этих особенностей. Примером может служить исследование ткани рака молочной железы (РМЖ) на наличие в ней рецепторов к эстрогенам, прогестерону или наличие в ней мутантного гена Her2/neu, и в зависимости от этого – назначение или неназначение антиэстрогенных и/или антипрогестероновых препаратов, и/или моноклонального антитела к белку Her2/neu (трастузумаба) [Tuszynski J et al, 2017].

Другой яркий пример «персонализированной медицины» в современной онкологии – это применение индивидуализированной под каждого конкретного пациента («тренируемой» *in vitro* на клетках именно его опухоли) вакцины Sipuleucel-T, состоящей из активированных Т-лимфоцитов самого же пациента, при поздних стадиях рака простаты (РП) [Tuszynski J et al, 2017].

Однако с обоими этими инновационными подходами тоже есть проблемы. Прежде всего, разработка новых таргетных препаратов – это очень долгое, очень дорогостоящее (в смысле капиталовложений) и часто провальное на этапе клинических испытаний мероприятие. Оно требует очень детального знания молекулярных механизмов работы той или иной опухоли. Причем одна из серьезнейших проблем с таргетными препаратами состоит в том, что даже совсем небольшая модификация биологических свойств опухоли (например, очередная мутация в гене того белка, который служит мишенью для этого препарата) – вызывает полную неэффективность данного препарата и устойчивость опухоли к нему [Tuszynski J et al, 2017].

Аналогично, изучение биологических свойств опухоли у конкретного пациента и персонализация терапии под него – во-первых, стоит дорого, во-вторых, не всегда возможна, а в-третьих – является динамическим, а не статическим мероприятием, потому что опухоль в процессе лечения мутирует, «ускользает» от лечения. Например, ткань РМЖ может со временем утратить эстрогенные или прогестероновые рецепторы и ускользнуть от гормонального контроля, или ткань РП может утратить именно те поверхностные антигены, против которых был натренирован данный клон вакцинальных Т-лимфоцитов пациента [Tuszynski J et al, 2017].

Это, в свою очередь, вызвало необходимость в разработке дополнительных инновационных методов воздействия на ЗНО. Один из таких методов, который его авторы называли «электрофармакологическим подходом», основан на том, что биоэлектрической активностью и мембранным электрическим потенциалом обладают не только нервные клетки, но и все остальные клетки организма, включая опухолевые, и что ионные каналы и рецепторы к различным нейромедиаторам, на которые воздействует ПФТ, – тоже имеются на поверхности совсем не только нервных клеток, но и клеток других тканей, включая опухолевые [Tuszynski J et al, 2017].

Авторы этой идеи сумели показать, что электрофармакологическая модификация мембранного потенциала опухолевых клеток *in vitro* с помощью применения определенных психотропных препаратов, таких как флуоксетин или кветиапин, – резко повышает чувствительность этих клеток к повреждающему действию ионизирующей радиации или цитостатической ХТ, и в то же время не вызывает выраженной сенсibilизации к этим воздействиям клеток здоровых тканей [Tuszynski J et al, 2017].

Хорошо известен скандал вокруг лоркасерина (*Belviq*), исторически первого (и последнего в своем классе) селективного агониста 5-HT<sub>2C</sub> подтипа серотониновых рецепторов, который первоначально был выведен на рынок для лечения ожирения и для снижения аппетита. В результате постмаркетинговых исследований было показано, что применение лоркасерина ассоциируется с повышением риска развития некоторых видов ЗНО, в том числе опухолей кожи и опухолей ЦНС [Sharretts J et al, 2020; de Andrade Mesquita L et al, 2021].

Идея, которая первоначально лежала в основе разработки лоркасерина, состояла в том, что если 5-HT<sub>2C</sub> антагонизм у таких психотропных препаратов, как АП кветиапин, оланзапин, клозапин, АД миртазапин, ассоциируется с повышением аппетита, прибавкой массы тела, инсулинорезистентностью тканей и развитием ожирения, то селективный 5-HT<sub>2C</sub> агонист должен, напротив, способствовать снижению аппетита, похудению, повышению чувствительности тканей к инсулину. Эти ожидания лоркасерин в целом оправдывал до скандала вокруг его канцерогенности [Stahl SM, 2021].

Позднее было показано, что повышение риска развития некоторых видов ЗНО вовсе не является проблемой только и исключительно лоркасерина. Иными словами, было показано, что оно не обусловлено канцерогенными свойствами самого этого соединения или каких-либо производственных примесей к нему [Kumar R, Ryan D, 2020].

Оказалось, что повышение риска развития определенных видов ЗНО является так называемым «класс-эффектом», который присущ всему классу селективных 5-HT<sub>2C</sub> серотониновых агонистов, но не присущ, например, АД группы СИОЗС, которые неселективно стимулируют разные подтипы серотониновых рецепторов. Это привело к остановке другими фирмами разработки аналогов или конкурентов лоркасерина для лечения ожирения, тоже основанных на принципе селективного 5-HT<sub>2C</sub> агонизма [Kumar R, Ryan D, 2020].

Однако обнаружение ранее не известного науке факта канцерогенности селективных 5-HT<sub>2C</sub> серотониновых аго-

нистов (таких, как лоркасерин) – имело неожиданный полезный побочный эффект. А именно, оно породило в умах исследователей идею о том, что противоположное лоркасерину воздействие (5-НТ<sub>2C</sub> блокада), столь характерное для некоторых АД (например, флуоксетина) и некоторых АП (например, кветиапина), – может, по логике «от противного», оказаться полезным в лечении некоторых видов ЗНО. В 2017 году это было показано *in vitro* для таких видов ЗНО, как РМЖ, нейробластома, лимфома Ходжкина [Tuszynski J et al, 2017].

Кроме того, есть также данные о том, что гиперактивность в нервных и глиальных клетках некоторых внутриклеточных сигнальных каскадов – например, сигнального каскада, идущего вниз от гликоген-синтазы киназы 3-бета (GSK-3 $\beta$ ), или сигнального каскада, идущего вниз от протеинкиназы типа С (PKC), – может участвовать как в патогенезе биполярного аффективного расстройства (БАР), так и в патогенезе некоторых видов ЗНО, прежде всего – такой опухоли ЦНС, как мультиформная глиобластома [Furuta T et al, 2017].

Известно также, что в механизмах нормотимического действия лития, вальпроата и оланзапина имеется сходство или пересечение в том отношении, что все три этих препарата подавляют активность GSK-3 $\beta$ . В механизмах антиманиакального действия лития, вальпроата и тамоксифена также имеется пересечение в том отношении, что все три этих препарата подавляют активность протеинкиназы С [Furuta T et al, 2017].

Помимо этого, вальпроат является мощным ингибитором гистон-деацетилазы, активно влияющим на процессы транскрипции и экспрессии генов. Достаточно давно было известно, что вальпроат *in vitro* и в доклинических моделях на животных способен угнетать экспрессию ряда онкогенов, тормозить рост и метастазирование ряда опухолей ЦНС, тормозить процессы неоангиогенеза в ткани опухоли [Furuta T et al, 2017].

Все это, вместе взятое, и послужило предпосылками для появления у ученых интереса к изучению противоопухолевой активности ряда психотропных средств как в доклинических моделях, так и в реальной клинической практике [Furuta T et al, 2017].

Еще одной точкой, в которой механизмы действия некоторых психотропных лекарств могут пересекаться с механизмами биологической устойчивости опухолей ЦНС, является воздействие на сигма-1 рецепторы. В самом деле, сигма-1 рецептор – это важнейший внутриклеточный белок-шаперон, белок теплового стресса. Его активация опосредует повышение устойчивости клетки (как здоровой, так и опухолевой) к неблагоприятным внешним воздействиям [Kast RE et al, 2013; Shi L et al, 2023].

В то же время известно, что некоторые психотропные препараты, например галоперидол и сертралин, являются мощными антагонистами сигма-1 рецепторов, а некоторые другие, например флуоксетин и флувоксамин, – напротив, мощными их агонистами. Предполагается, что сигма-1 рецепторный антагонизм вносит свой вклад в антипсихотическую активность галоперидола (и, в контексте психотических депрессий, также в антипсихотическую активность сертралина), а сигма-1 рецепторный агонизм у флуоксетина и флувоксамина – в их анксиоли-

тическую и антидепрессивную активность [Stahl SM, 2021].

Показано, что *in vitro* как сертралин, так и галоперидол способны угнетать рост и размножение клеток глиобластомы, а также формирование метастатических сфероидов. Оба они усиливают внутриклеточный оксидативный стресс и повреждение эндоплазматического ретикулума, вызванные применением темозоломида [Kast RE et al, 2013; Shi L et al, 2023].

Противоопухолевый эффект галоперидола в отношении клеток глиобластомы *in vitro* превышает таковой у других антагонистов D<sub>2</sub> подтипа дофаминовых рецепторов (других АП). Это может быть объяснено как раз специфическим высокоаффинным антагонизмом галоперидола к сигма-1 рецепторам – тем рецепторным свойством, которое отсутствует у других АП [Liu Z et al, 2019; Weissenrieder JS et al, 2020; Papadopoulos F et al, 2020; Doello K et al, 2022].

Именно это важное различие между сертралином, флуоксетином и флувоксамином в их воздействии на сигма-1 рецепторы опухолевых клеток глиобластомы – послужило для авторов экспериментального протокола CUSP9 лечения рецидива мультиформной глиобластомы основанием выбрать сертралин в качестве одного из 9 формально не относящихся к цитостатикам компонентов схемы [Kast RE et al, 2013].

#### 4.1.2. Результаты доклинических испытаний

Классический АП трифлуоперазин, когда-то активно использовавшийся в качестве противорвотного средства при ХТ, достаточно давно (еще в начале 1990-х годов) привлек внимание онкологов в качестве перспективного средства для перепрофилирования к использованию в собственной онкологии. Дело в том, что трифлуоперазин активно связывается с белком кальмодулином, влияет на входящий ток ионов кальция в клетку, ингибирует «помпу» множественной лекарственной резистентности (MDR, она же белок P-gp) и обладает еще рядом полезных в онкологии особенностей [Yeh CT et al, 2012].

Также достаточно давно было отмечено, что при использовании некоторых фенотиазиновых АП в качестве противорвотных средств при ХТ лейкозов – наблюдается тенденция к улучшению выживаемости пациентов с лейкозами. Эту тенденцию, вероятно, нельзя полностью объяснить только уменьшением потерь воды и электролитов при эффективном купировании рвоты, или уменьшением анорексии. Международная исследовательская группа, включавшая в себя ученых из Японии и Болгарии, в 2004-м году заинтересовалась вопросом о том, не могут ли фенотиазиновые АП обладать непосредственной противоопухолевой активностью в отношении лейкозных клеток. Ими было показано, что как минимум два из изученных ими фенотиазиновых АП, традиционно применявшихся как противорвотные, – хлорпромазин и трифлуоперазин – действительно обладают антилейкемической активностью *in vitro* в клинически релевантных концентрациях (до 20 мкМ) в отношении разных клеточных линий лейкоза, и усиливают антилейкемическое действие стандартной ХТ [Zhelev Z et al, 2004].

Группой израильских ученых в 2008-м году была продемонстрирована противоопухолевая активность СИОЗС



сертралина в отношении клеток рака толстой кишки (РТК) человека, как *in vitro* в культурах клеток, так и на иммуносупрессированных мышцах с перевитым им РТК человека. При этом интересно отметить, что другой СИОЗС – пароксетин – в этом эксперименте противоопухолевой активности в отношении РТК не показал [Gil-Ad I et al, 2008].

В 2010-м году было показано, что целый ряд АП, как первого поколения (резерпин, хлорпромазин, галоперидол, пимозид), так и второго поколения (оланзапин), – обладают цитотоксической активностью *in vitro* на клеточных линиях, полученных из клеток лимфобластомы, нейробластомы, немелкоклеточного рака легких (НМРЛ) и аденокарциномы молочной железы, и что во всех случаях этот эффект обусловлен вмешательством АП в метаболизм холестерина в опухолевых клетках, и потенцируется в присутствии статинов [Wiklund ED et al, 2010].

В 2015-м году было предложено адъювантное использование мелатонинергического АД агомелатина или мелатонинергического препарата для лечения диссомнических расстройств рамелтеона – в дополнение к темозоломиду – для торможения роста мультиформной глиобластомы и других опухолей ЦНС, экспрессирующих мелатониновые  $M_1$  или  $M_2$  рецепторы. Показано, что по крайней мере *in vitro*, а также в опытах на иммуносупрессированных мышцах с перевитой им глиобластомой человека, это может быть эффективно [Kast RE, 2015].

Авторы этого предложения указывают, что более значительный по сравнению с эндогенным мелатонином аффинитет к этим рецепторам у данных препаратов, а также их больший по сравнению с мелатонином период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) может дать им преимущество в эффективности в данном контексте перед мелатонином [Kast RE, 2015].

В 2017-м году, в ходе поиска перспективных кандидатов на перепрофилирование для использования в лечении РП, было показано, что АП рисперидон является мощным ингибитором 17-бета-гидроксистероид-дегидрогеназы (17- $\beta$ -HSD) в ткани простаты, а это ключевой фермент, участвующий в метаболизме андрогенов и в патогенезе РП. Было показано, что рисперидон в клинически релевантных концентрациях тормозит размножение клеток аденокарциномы простаты *in vitro* [Dilly SJ et al, 2017].

Мультиформная глиобlastoma (*glioblastoma multiforme*) – одна из самых часто встречающихся опухолей ЦНС у взрослых (70% всех опухолей ЦНС в этой популяции), и одновременно – одна из самых злокачественных, трудно поддающихся химиотерапии и лучевому лечению опухолей ЦНС. В случае терапевтической неудачи после облучения ЦНС и/или ХТ первой линии (темозоломида) – прогноз очень плохой. Средняя продолжительность жизни подобных пациентов составляет всего несколько месяцев с момента обнаружения рецидива опухоли или констатации факта ее резистентности к первичному лечению [Vi J et al, 2021].

Это вызвало необходимость в поиске новых подходов к лечению этой агрессивной опухоли. В частности, АД из группы СИОЗС – флуоксетин – по совместительству является мощным ингибитором кислой сфингомиелиназы (сфинголипид-фосфодиэстеразы), а также сильным анта-

гонистом 5-НТ<sub>2C</sub> подтипа серотониновых рецепторов. Между тем сфинголипидный путь (церамидный сигналинг) и серотониновый сигналинг через 5-НТ<sub>2C</sub> рецепторы – являются критически важными для выживания и устойчивости клеток глиобластомы [Vi J et al, 2021].

Показано, что применение флуоксетина резко усиливает противоопухолевое действие темозоломида при мультиформной глиобластоме как *in vitro* (в культуре клеток), так и *in vivo* (на иммуносупрессированных мышцах с перевитой экспериментальной глиобластомой человека) [Vi J et al, 2021].

#### 4.1.3. Результаты клинических исследований

Уже упоминавшаяся нами выше мультиформная глиобlastoma, будучи, с одной стороны, опухолью ЦНС с весьма неблагоприятным в случае рецидива прогнозом (что и вынуждает искать экспериментальные подходы к ее лечению), а с другой стороны – удобной мишенью для изучения эффективности применения при ней тех или иных компонентов ПФТ, в силу того, что психотропные препараты по определению хорошо проходят ГЭБ (иначе бы они не могли оказывать психотропное действие), – стала первым объектом, на котором изучалась онкостатическая и онколитическая активность ПФТ в клинике [Furuta T et al, 2017].

Коллектив японских авторов предположил, что гиперэкспрессия белка гликоген-синтазы киназы 3-бета (GSK-3 $\beta$ ) в ткани глиобластомы – может играть важную роль в механизмах ее выживания, устойчивости к ХТ, роста и метастазирования. Зная о том, что гиперактивность GSK-3 $\beta$  играет важную роль также в патогенезе биполярного аффективного расстройства (БАР) и что три препарата, применяемые в лечении БАР, а именно: НТ лития карбонат, вальпроевая кислота и АП оланзапин, а также антагонист Н2 гистаминовых рецепторов циметидин, по совместительству являются сильными ингибиторами активности GSK-3 $\beta$ , они предположили, что применение этих препаратов при рецидиве мультиформной глиобластомы может принести пользу данным безнадежным пациентам, продлить их жизнь, повысить отзывчивость опухоли к темозоломиду [Furuta T et al, 2017].

Затем авторы цитируемой нами статьи обратили внимание на то, что в ткани глиобластомы гиперэкспрессируется также белок протеинкиназа С (тоже играющий роль, среди прочего, в патогенезе БАР), и что три препарата, обладающие антиманиакальным действием, – НТ литий и вальпроат и антиэстроген тамоксифен – по совместительству являются также сильными ингибиторами протеинкиназы С. Это привело их к мысли добавить в планируемую схему тамоксифен [Furuta T et al, 2017].

Целесообразность такого подхода к терапии рецидивной глиобластомы авторы этой статьи сначала проверили *in vitro*. Им удалось показать, что блокада активности GSK-3 $\beta$  и/или протеинкиназы С данными препаратами, во-первых, достижима *in vitro* в терапевтически релевантных концентрациях, сходных с теми, которые можно получить в живом организме, а во-вторых – действительно тормозит рост и размножение клеток глиобластомы, формирование метастатических сфероидов и усиливает противоопухолевое действие темозоломида [Furuta T et al, 2017].



Свой экспериментальный протокол они назвали CLOVA-T<sup>2</sup> – по первым буквам латинских наименований использованных ими препаратов: Cimetidine, Lithium, Olanzapine, Valproic Acid, Tamoxifen, Temozolomide [Furuta T et al, 2017].

После проверки рациональности применения подобной схемы *in vitro* они предложили ее 7 пациентам с рецидивом мультиформной глиобластомы и неблагоприятным прогнозом. Схема состояла из 800 мг/сут циметидина, 400 мг/сут лития карбоната, 10 мг/сут оланзапина, 800 мг/сут вальпроата натрия и 20 мг тамоксифена ежедневно. Темозоломид назначался в дозе 200 мг/м<sup>2</sup> в сутки 5 дней подряд в начале каждого календарного месяца. Применение схемы CLOVA-T<sup>2</sup> привело к увеличению средней продолжительности жизни этих пациентов на 3,5 месяца по сравнению с историческим контролем (похожими пациентами, которые получали только темозоломид). Переносимость была очень хорошей, дополнительных ПЭ зафиксировано не было [Furuta T et al, 2017].

Другой подход к разработке экспериментальной схемы лечения рецидива мультиформной глиобластомы продемонстрировал коллектив авторов из разных стран, работающих в рамках Международной инициативы по улучшению лечения глиобластомы (*International Initiative for Accelerated Improvement of Glioblastoma Care*). Они решили не ограничивать свой поиск потенциально пригодных для перепрофилирования в лечении глиобластомы препаратов – только теми лекарствами, которые применяются в психиатрии в качестве компонентов ПФТ, и сосредоточиться вместо этого на изучении молекулярных механизмов «ускользания» глиобластомы от воздействия ХТ, и на поиске тех препаратов, которые могли бы помочь заблокировать эти внутриклеточные каскады. В итоге у них родился экспериментальный протокол, который они назвали «Coordinated Undermining of Survival Paths with nine repurposed drugs (CUSP9)» («Скоординированный подрыв путей выживания клеток глиобластомы с помощью девяти перепрофилированных лекарств») [Kast RE et al, 2013].

В первую версию этого протокола вошли такие девять лекарств: противорвотное лекарство (антагонист рецепторов к нейрокинину-1) апрепитант, противомаларийный препарат артезулат, противоревматический препарат (соединение золота) ауранофин, ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) каптоприл, глюконат меди, ингибитор альдегид-дегидрогеназы дисульфирам, противогрибковый препарат кетоконазол, антиретровирусное лекарство нелфинавир, а также СИОЗС сертралин – для потенцирования противоопухолевого действия низких доз постоянно принимаемого темозоломида [Kast RE et al, 2013].

Авторы этого протокола подробно мотивируют выбор каждого из компонентов схемы, объясняя, на какие именно внутриклеточные механизмы они воздействуют, и почему они могут быть полезны в лечении рецидива глиобластомы. Однако рассмотрение этого вопроса выходит за рамки данной статьи. Интересующихся мы отсылаем к ее оригиналу [Kast RE et al, 2013].

В данном случае для нас интересен вопрос о том, чем был обусловлен выбор в составе схемы CUSP9 именно сертралина (единственного психотропного препарата в

этой схеме), а не какого-либо другого СИОЗС или вообще какого-либо другого АД. Оказывается, дело не только в хорошей переносимости сертралина и в низком потенциале межлекарственных взаимодействий (низкой способности сертралина блокировать изоферменты P450 печени), но и в том, что сертралин, в отличие от флувоксамина и флуоксетина, является не агонистом, а, наоборот, антагонистом сигма-1 рецепторов. А это уменьшает выживаемость клеток глиобластомы и повышает их чувствительность к темозоломиду [Kast RE et al, 2013].

Впоследствии этот протокол подвергся некоторым изменениям. Из-за снятия с регистрации в ЕС (по причине высокой гепатотоксичности) кетоконазола – авторы CUSP9 заменили его на похожий по свойствам итраконазол. А из-за прекращения производителем выпуска нелфинавира (по причине недостаточной эффективности и большого количества ПЭ) – он был заменен авторами протокола на похожий по свойствам ритонавир. Одновременно они заменили глюконат меди (который оказался вовсе не обязательным для проявления противоопухолевых свойств дисульфирама) – на селективный ингибитор циклооксигеназы-2 (СИЦОГ-2) целекоксиб. Таким образом, схема CUSP9\* стала выглядеть так: апрепитант, артезулат, ауранофин, каптоприл, целекоксиб, дисульфирам, итраконазол, ритонавир, сертралин, поверх низкодозированного постоянно принимаемого темозоломида [Kast RE et al, 2014].

Однако до недавнего времени CUSP9 с вариациями оставался лишь доклинической гипотезой, проверенной только *in vitro* (на культурах клеток глиобластомы) и на лабораторных животных с перевитой экспериментальной глиобластомой. Результаты изначально планировавшегося группой Р. Каста еще в 2013-2014 годах двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования (РКИ), в котором протокол CUSP9 сравнивался бы со стандартным лечением (монотерапией низкодозированным темозоломидом), – так и не были никогда опубликованы [Halatsch ME et al, 2019; Skaga E et al, 2019; Serafin MB et al, 2021].

Тем не менее разработчики протокола CUSP9 не оставляли попытки его усовершенствования. В результате этих усилий родился протокол CUSP9 v3, в котором противомаларийный препарат артезулат, довольно токсичный и не во всех странах доступный, – был заменен на тетрациклиновый антибиотик миноциклин, по совместительству являющийся ингибитором матриксных металлопротеиназ (ММП) типов 3, 6 и 9, а также антагонистом NMDA подтипа глутаматергических рецепторов [Halatsch ME et al, 2021].

После проверки гипотезы об эффективности режима CUSP9 v3 *in vitro* и на иммуносупрессированных мышцах с перевитой им человеческой глиобластомой, этот режим был предложен на принципах *compassionate use* («экспериментальная терапия отчаяния», с априорным отказом пациента от любых возможных претензий к врачам в случае каких-либо неблагоприятных событий) первым 7 пациентам с рецидивом мультиформной глиобластомы. Это привело к увеличению средней продолжительности жизни пациентов с данной опухолью примерно на 4 месяца, по сравнению с историческим контролем (похожими паци-

ентами, получавшими только темозоломид). Данный результат сопоставим с результатами, полученными японскими исследователями при использовании упоминавшейся нами ранее схемы CLOVA-T<sup>2</sup> (циметидин, лития карбонат, оланзапин, вальпроевая кислота, тамоксифен и темозоломид), где продление жизни составило в среднем около 3,5 мес. [Halatsch ME et al, 2021 (a)].

Получив первые воодушевляющие положительные результаты клинического использования CUSP9 v3 в лечении рецидива мультиформной глиобластомы на принципах *compassionate use*, данная исследовательская группа предприняла клиническое исследование I/IIa фазы этого же протокола на еще 10 пациентах с этим заболеванием. Целью была оценка переносимости данного режима терапии, его потенциальной токсичности и подбор наиболее оптимальных доз. В результате ими была показана хорошая переносимость данной схемы и ее приемлемый в онкологическом контексте уровень безопасности. Хотя в рамках I/IIa фазы прицельно не оценивалась эффективность лечения режимом CUSP9 v3, но и в этом исследовании было отмечено увеличение средней продолжительности жизни пациентов с рецидивом мультиформной глиобластомы на несколько месяцев [Halatsch ME et al, 2021 (b)].

В настоящее время, на основании полученных в ходе I/IIa фазы ободряющих результатов, эта исследовательская группа планирует двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое РКИ IIb/III фазы по эффективности и безопасности CUSP9 v3 в лечении рецидива мультиформной глиобластомы [Halatsch ME et al, 2021 (b)].

## 4.2. Психотропные препараты в качестве противогрибковых и антибактериальных средств

### 4.2.1. Предпосылки для возникновения интереса к исследованию применимости психотропных препаратов в качестве противогрибковых и антибактериальных средств

С одной стороны, широкое – и далеко не всегда клинически оправданное – применение антибиотиков (АБ) и противогрибковых препаратов породило распространение устойчивости, соответственно, бактерий и грибов к этим средствам [Freestone PP, 2010].

С другой же стороны, давно и хорошо известно, что способность к биосинтезу и к использованию в качестве сигнальных молекул серотонина, гистамина и других подобных веществ, которые традиционно рассматриваются нами как нейромедиаторы, – эволюционно гораздо старше не только зачатков нервной системы (которые впервые возникли у кишечнополостных), но даже старше эукариотического образа жизни [Freestone PP, 2010].

В самом деле, серотонин и гистамин были обнаружены в гниющем мясе и в пораженных спорыньей зернах пшеницы за 15 лет до открытия их роли в качестве нейромедиаторов. На протяжении этих 15 лет серотонин и гистамин считались всего лишь продуктами бактериального или грибкового метаболизма аминокислот, неспецифическими свидетельствами разложения живой ткани высших организмов [Sneader W, 2005; Magner LN, Kim OJ, 2017].

А, например, у таких примитивных одноклеточных простейших, как род амёб *Acanthamoeba spp.*, была обнаруже-

на способность синтезировать ацетилхолин и использовать его в качестве сигнальной молекулы, а также ацетилхолиновые рецепторы на поверхности клеток, проявляющие высокую степень гомологичности с никотиновыми ацетилхолиновыми рецепторами у человека [Baig AM et al, 2018].

У, казалось бы, хорошо известной и изученной кишечной палочки (*Escherichia coli spp.*) сравнительно недавно была обнаружена способность реагировать (кросс-талкинг с рецептора так называемого аутоиндуктора-3) на присутствие адреналина или норадреналина, а также способность к биосинтезу катехоламинов [Moreira CG, Sperrandio V, 2010].

Также было показано, что транспортные белки, рецепторы и антипортеры холина, серотонина и др. у грибов, эубактерий и человека обладают высокой степенью гомологичности, то есть очень эволюционно консервативны, несмотря на огромное (3,5-4 миллиарда лет) эволюционное расстояние между бактерией и человеком. Это указывает на ту важную биологическую роль, которую играл моноаминергический и холинергический сигналинг у бактерий, грибов и простейших, задолго до возникновения зачатков нервной системы у многоклеточных организмов [Reizer J et al, 1993].

Поскольку известно, что психотропные препараты влияют на биосинтез и кругооборот различных нейромедиаторов и на функциональную активность рецепторов к ним, – то это логически привело ученых к мысли о том, что определенные психотропные препараты могут быть использованы в качестве адъювантов к АБ и/или к противогрибковым препаратам, с целью преодоления устойчивости бактерий или грибов к ним, для более успешной борьбы с резистентными инфекциями [Freestone PP, 2010].

Особенный интерес у ученых сейчас вызывает изучение возможной эффективности психотропных препаратов в качестве именно противогрибковых средств. Это обусловлено тем, что микроскопические грибки, в отличие от бактерий, являются эукариотическими организмами. Их метаболизм и рецепторный аппарат значительно ближе к таковым у человека, чем метаболизм и рецепторный аппарат бактерий. А значит, с теоретических позиций больше вероятность того, что какое-либо психотропное средство окажется эффективным противогрибковым средством, чем вероятность того, что оно окажется эффективным антибиотиком (антибактериальным средством) [Freestone PP, 2010].

Тем не менее в качестве средств преодоления резистентности бактериальных инфекций психотропные препараты тоже изучаются [Freestone PP, 2010].

Ниже мы опишем результаты доклинического и клинического изучения этих идей.

### 4.2.2. Результаты доклинических испытаний

Серотонин и норадреналин являются важными межклеточными сигналами для многих видов грибов. У этих видов грибов обнаружены как способность к биосинтезу серотонина и катехоламинов, так и соответствующие рецепторы к ним на поверхности клеток [Freestone PP, 2010].

Показано, что ряд АД классов СИОЗС, СИОЗН (ребоксетин) и СИОЗСиН (дулоксетин) обладают способностью



в монотерапии угнетать рост и размножение, а также формирование биопленок и адгезию к поверхностям (как искусственным, так и биологическим, например кусочкам кожи и слизистых) у таких видов грибов, как род *Candida spp.*, род *Trichophyton spp.* (возбудители трихофитии и эпидермофитии у человека), род *Cryptococcus spp.* (возбудители криптококкового менингита у человека) [Li W et al, 2022; Menezes RT et al, 2022; Rocha CL et al, 2022; Alanís-Ríos SA et al, 2022; Alkhalifa BA et al, 2022; Ahmed EI et al, 2023].

Данные АД обладают также способностью потенцировать эффект таких традиционных противогрибковых препаратов, как флуконазол, вориконазол, каспифунгин, микофунгин, в том числе и в отношении штаммов грибов, резистентных к монотерапии этими препаратами или к традиционным сочетаниям противогрибковых препаратов [Alkhalifa BA et al, 2022; Alanís-Ríos SA et al, 2022; Rocha CL et al, 2022; Menezes RT et al, 2022].

При этом среди всех исследованных АД наибольшей противогрибковой активностью *in vitro* и в экспериментах на животных, как оказалось, обладает сертралин [Alkhalifa BA et al, 2022].

Это послужило в дальнейшем основанием для выбора именно сертралина, в комбинации с флуконазолом, амфотерицином В и фторцитозиним, для клинического исследования при криптококковом менингите у пациентов с ВИЧ-инфекцией [Rhein J et al, 2019; Ngan NT et al, 2022; Alves V et al, 2023].

Исследование антибактериальной активности психотропных препаратов пока что привлекло меньшее внимание специалистов, чем исследование их активности в отношении грибов, и ограничивается исключительно доклиническими данными [Barbarossa A et al, 2022].

#### 4.2.3. Результаты клинических исследований

Системная криптококковая инфекция очень распространена среди пациентов с выраженной иммуносупрессией – например, среди носителей вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), или среди пациентов, получающих ХТ по поводу ЗНО, особенно ЗНО системы крови, среди реципиентов трансплантации органов и др. [Rhein J et al, 2019; Alves V et al, 2023].

Стандартом терапии криптококковой инфекции, как и многих других системных грибковых инфекций, является сочетанное применение флуконазола внутрь и инфузий амфотерицина В внутривенно, иногда с добавлением фторцитозина внутрь. Однако, в отличие от ряда других грибковых инфекций, криптококковая инфекция часто проявляет изначальную устойчивость к этому режиму лечения, плохо поддается ему [Rhein J et al, 2019; Ngan NT et al, 2022; Alves V et al, 2023].

Иногда даже сам факт обнаружения криптококковой инфекции уже воспринимается как «смертный приговор» для иммуносупрессированного пациента – особенно в бедных странах с ограниченными ресурсами, таких как Уганда или Мексика [Rhein J et al, 2019; Ngan NT et al, 2022; Alves V et al, 2023].

Кроме того, в силу некоторых биологических особенностей криптококка, таких как сильный воспалительный ответ на его вторжение («цитокиновый шторм»), криптокок-

ковая инфекция часто сопровождается выраженными психическими нарушениями. Типично на ее фоне развитие депрессивных состояний, нередко тяжелых, психотических и даже суицидально опасных. Это, логичным образом, побуждает к использованию при криптококковой инфекции тех или иных АД, хотя бы в качестве симптоматических средств для облегчения коморбидной депрессии [Rhein J et al, 2019; Ngan NT et al, 2022; Alves V et al, 2023].

В то же время криптококковая инфекция обладает высокой тропностью к ЦНС. При ней очень часто поражаются мозговые оболочки (развивается криптококковый менингит). Это означает, что лекарства для лечения криптококковой инфекции обязательно должны хорошо проникать в ЦНС и в ликвор. Разумеется, это требование априорно выполняется для психотропных средств, которые для оказания своего психотропного действия должны сначала проникнуть в мозг [Rhein J et al, 2019; Ngan NT et al, 2022; Alves V et al, 2023].

Все вышесказанное, вместе взятое, побудило ученых из нескольких стран, где особенно остро стоит проблема ВИЧ-инфицированности в популяции (Уганда, Мексика, Бразилия и США), предпринять совместное двойное слепое многоцентровое плацебо-контролируемое РКИ III фазы, посвященное изучению эффективности и безопасности адьювантного применения СИОЗС сертралина в комбинации со стандартным лечением (амфотерицином В, флуконазолом и фторцитозиним) при системной криптококковой инфекции [Rhein J et al, 2019; Ngan NT et al, 2022; Alves V et al, 2023].

Выбор этой международной исследовательской группой именно сертралина в качестве перспективного агента для перепрофилирования в лечении криптококковой инфекции был обусловлен как тем, что сертралин, из всех изученных СИОЗС, показал наибольшую противогрибковую активность *in vitro* и в опытах на мышах, так и положительными предварительными результатами, полученными в нескольких открытых пилотных исследованиях и в одном исследовании с одинарным ослеплением [Rhein J et al, 2016; Villanueva-Lozano H et al, 2018; Alhadab AA et al, 2019; Boulware DR et al, 2020].

Результаты этого двойного слепого плацебо-контролируемого РКИ оказались несколько более разочаровывающими, чем первоначальные обнадеживающие результаты открытых пилотных исследований адьювантного сертралина при криптококковом менингите. Разница в частоте очищения ликвора от криптококкового антигена и в частоте исчезновения клинических симптомов менингита между группой сертралина и группой плацебо не достигла статистической значимости [Rhein J et al, 2019; Ngan NT et al, 2022; Alves V et al, 2023].

Тем не менее как сами авторы данного РКИ (Рейн с коллегами), так и авторы двух последующих обзоров указывают, что с учетом положительного числового тренда в пользу большей эффективности сертралина, а также с учетом хорошей переносимости и безопасности сертралина, отсутствия у него значительных межлекарственных взаимодействий как с противогрибковыми, так и с антиретровирусными (анти-ВИЧ) препаратами, и ограниченности наших опций терапевтического воздействия на криптококк – адьювантный сертралин все же заслужива-

ет рассмотрения как перспективный антикриптококковый агент [Rhein J et al, 2019; Ngan NT et al, 2022; Alves V et al, 2023].

Авторы этого РКИ также предположили, что на более крупной выборке пациентов с криптококковым менингитом числовой тренд в пользу большей эффективности добавления сертралина, по сравнению с плацебо, мог бы достичь статистической значимости, и призвали к дальнейшему изучению этого препарата в данном контексте в формате крупных многоцентровых двойных слепых плацебо-контролируемых РКИ [Rhein J et al, 2019].

### 4.3. Психотропные препараты в качестве противовирусных средств

#### 4.3.1. Предпосылки для возникновения интереса к исследованию применимости психотропных препаратов в качестве противовирусных средств

Лечение вирусных инфекций изначально является гораздо более сложной клинической задачей, чем лечение бактериальных, протозойных и/или грибковых инфекций. Это происходит по той же причине, по какой является сложной клинической проблемой, чреватой большим количеством тяжелых ПЭ, применение ХТ при лечении ЗНО [Edmunds MW, 2015; Dimmock NJ et al, 2016].

А именно – дело в том, что вирусы, в отличие от бактерий, простейших и грибов, внедряются внутрь клеток организма хозяина и используют для своего размножения механизмы, в норме предназначенные для транскрипции белков клетки-хозяина. Это приводит к тому, что эффективные противовирусные средства часто оказываются обладающими достаточно высокой токсичностью и для клеток организма хозяина (так же, как эффективные цитостатики неизбежно повреждают и здоровые быстро делящиеся клетки) [Edmunds MW, 2015; Dimmock NJ et al, 2016].

В то же время для таких резко биологически отличных от наших собственных клеток инфекционных агентов, как бактерии, в принципе могут существовать, и действительно существуют, малотоксичные для нас, специфически повреждающие именно бактериальные клетки, АБ. Примером этого может служить очень низкая токсичность пенициллина и его производных [Edmunds MW, 2015; Dimmock NJ et al, 2016].

Кроме того, очень высокая скорость размножения многих видов вирусов, в сочетании с низкой точностью их самокопирования, обеспечивает им очень высокую частоту мутаций. Это облегчает «ускользание» мутантных штаммов вирусов от воздействия доступных сегодня противовирусных средств, выработку ими устойчивости к стандартной противовирусной терапии [Edmunds MW, 2015; Dimmock NJ et al, 2016].

С другой же стороны, разработка новых противовирусных препаратов в наши дни является очень долгим, очень дорогостоящим, очень сложным и бюрократически зарегулированным мероприятием. Это делает инвестиции в их разработку достаточно рискованными, а их окупаемость – слабо предсказуемой [Edmunds MW, 2015; Dimmock NJ et al, 2016].

С третьей же стороны, тот самый факт, который об- славливает имманентную сложность задачи разработки

эффективных и малотоксичных противовирусных средств, – факт внедрения вирусов в наши клетки и использования ими наших собственных внутриклеточных систем в своих целях – мы можем обратить и против них [Edmunds MW, 2015; Dimmock NJ et al, 2016].

А именно – мы можем, воздействуя тем или иным образом на наши собственные клетки с помощью каких-либо уже существующих на рынке, формально не противовирусных лекарств, сэкономить время и деньги на разработке новых противовирусных препаратов – и найти способ эффективно влиять этими репозиционированными лекарствами на процессы репликации вирусов и добиваться терапевтического ответа при том или ином вирусном заболевании [Edmunds MW, 2015; Dimmock NJ et al, 2016].

Можно представить себе множество потенциальных механизмов такого воздействия на репликацию определенных типов вирусов со стороны формально не противовирусных лекарств. Например, это может быть модуляция иммунного ответа организма на вторжение вируса, или влияние на процессы аутофагии вирусных частиц в пораженной клетке. Или, например, влияние на экспрессию определенных типов поверхностных рецепторов клетки, которые служат входными воротами для конкретного типа вирусов. Или влияние на механизмы клеточной устойчивости к стрессу и апоптозу. И так далее [Edmunds MW, 2015; Dimmock NJ et al, 2016].

Поскольку было давно известно, что многие психотропные лекарства обладают иммуномодулирующими и противовоспалительными свойствами, а также способны модулировать процессы аутофагии в клетках и влиять на экспрессию некоторых генов (например, гена нейраминидазы, служащей входными воротами для вируса гриппа, или гена белка ангиотензинпревращающего фермента (ACE2), служащего входными воротами для вируса SARS-CoV), – то нет ничего удивительного в том, что одной из популярных мишеней для изучения перспективности их репозиционирования в лечении вирусных инфекций стали именно психотропные препараты [Edmunds MW, 2015; Dimmock NJ et al, 2016].

#### 4.3.2. Результаты доклинических испытаний

С самого начала пандемии COVID-19 врачи всего мира, занимавшиеся лечением этих пациентов, столкнулись с двумя проблемами: во-первых, с высокой летальностью и высокой частотой тяжелых, инвалидизирующих последствий этой новой коронавирусной инфекции, а во-вторых – с отсутствием эффективных специфических средств ее лечения [Golden SR et al, 2021; Anar MA et al, 2022; Pauletto PT et al, 2023].

Это, логичным образом, побудило врачей и исследователей всего мира искать средства, способные тормозить репликацию вируса SARS-CoV-2, среди уже имеющихся на рынке лекарств. В это время уже было известно, что в механизмах устойчивости вируса SARS-CoV-2 к аутофагии участвует взаимодействие вирусных белков с внутриклеточной кислотой сфингомиелиназой. А в механизмах апоптотической гибели пораженных вирусом клеток и в механизмах развития гипериммунного ответа («цитокинового шторма») – участвуют взаимодействие вирусных белков с сигма-1 рецепторами, а также вызванный перегрузкой



клетки вирусными белками стресс эндоплазматического ретикулума [Golden SR et al, 2021; Anar MA et al, 2022; Pauletto PT et al, 2023].

В то же время было давно известно, что многие психотропные препараты (например, хлорпромазин, амитриптилин, флуоксетин, флувоксамин) – являются по совместительству также сильными ингибиторами кислой сфингомиелиназы. А некоторые психотропные препараты (например, флуоксетин и особенно флувоксамин) – являются мощными агонистами сигма-1 рецепторов, способными предотвращать стресс эндоплазматического ретикулума, окислительный стресс и апоптотическую гибель поврежденных клеток [Golden SR et al, 2021; Anar MA et al, 2022; Pauletto PT et al, 2023].

Действительно, в опытах *in vitro* (на культурах клеток) и в опытах на генетически модифицированных (несущих человеческий белок ACE2, без которого вторжение вируса SARS-CoV-2 в клетки невозможно) мышцах, зараженных новым коронавирусом, было показано, что такие психотропные препараты, как хлорпромазин, галоперидол, флуоксетин и особенно флувоксамин, способны тормозить репликацию вируса SARS-CoV-2, уменьшать гибель клеток, пораженных этим вирусом, тяжесть течения экспериментальной инфекции и процент летальности у зараженных животных [Golden SR et al, 2021; Anar MA et al, 2022; Pauletto PT et al, 2023].

#### 4.3.3. Результаты клинических исследований

Флувоксамин, как препарат, показавший, среди всех изученных в доклинических исследованиях психотропных средств, наилучшие результаты в отношении модификации течения экспериментального COVID-19, стал объектом нескольких двойных слепых плацебо-контролируемых РКИ, посвященных изучению вопроса о его эффективности и безопасности в предотвращении тяжелого течения COVID-19 у людей [Петрова НН с соавт., 2020; Augustin Y et al, 2023; Bramante CT et al, 2023].

В результате как в самих этих РКИ, так и в последующих метаанализах и систематических обзорах было показано, что флувоксамин действительно является высокоэффективным и безопасным средством лечения COVID-19 на догоспитальном этапе или предотвращения тяжелого течения этой инфекции у людей [Петрова НН с соавт., 2020; Augustin Y et al, 2023; Bramante CT et al, 2023].

Кроме того, было также показано, что лечение флувоксаминном в острой фазе предотвращает развитие так называемого «постковидного синдрома» или значительно снижает его тяжесть и продолжительность. Флувоксамин оказался также эффективен и безопасен в лечении нейропсихиатрических и других проявлений собственно постковидного синдрома, включая постковидную депрессию, постковидную тревогу, постковидную астению, постковидные артралгии, постковидные диссомнические нарушения и др. [Петрова НН с соавт., 2020; Augustin Y et al, 2023; Bramante CT et al, 2023].

А глюконат лития в виде 8%-ной мази оказался высокоэффективным и безопасным средством лечения генитального герпеса и простого герпеса губ, крыльев носа, полости рта. Он не уступает по своей эффективности 5% мази ацикловира [Skinner GR, 1983].

Кроме того, еще в 1990-х годах было отмечено, что пациенты с психическими расстройствами, получавшие терапию пероральными солями лития, испытывали меньше рецидивов как генитального, так и простого герпеса, по сравнению с пациентами, не получавшими никакого психотропного лечения, а также по сравнению с пациентами, получавшими вместо лития какую-либо иную психотропную терапию [Amsterdam JD et al, 1996; Bschor T, 1999].

Обнаружение этого факта побудило ученых предпринять исследование возможной эффективности добавления перорального лития карбоната к ацикловиру или валацикловиру при лечении рецидивов герпеса. Было показано, что добавление лития карбоната ускоряет заживление герпетических поражений кожи и слизистых в среднем на 9 дней, а нормализацию вирусной нагрузки в крови – в среднем на 12 дней. При этом оказалось, что эффективными в отношении вируса герпеса могут быть даже малые дозы лития карбоната (150-300 мг/сут), а не только обычно применяемые в лечении аффективных расстройств его дозы (600-900-1200 мг/сут) [Amsterdam JD et al, 1996; Bschor T, 1999].

В этих дозах лития карбонат хорошо переносится и безопасен [Amsterdam JD et al, 1996; Bschor T, 1999].

В дальнейшем было показано, что прием низких доз карбоната лития может быть эффективным и безопасным средством не только для купирования острых рецидивов герпеса, но и для подавления или профилактики будущих рецидивов, вне зависимости от наличия или отсутствия у пациента с герпетической инфекцией коморбидного психического заболевания [Jefferson JW, 1999].

Лития карбонат также оказался эффективным и безопасным адьювантным средством лечения ВИЧ-ассоциированных когнитивных нарушений (КН). Было показано, что применение препаратов лития в комбинации со стандартной АРВТ способствует не только уменьшению выраженности КН, но также и нормализации цитокинового профиля крови, количества CD4+ Т-лимфоцитов, уменьшению выраженности иммунного дефицита, ослаблению симптомов «синдрома иммунной реконституции» (нередко возникающего на фоне АРВТ в случае ее эффективности), более глубокому подавлению вирусной нагрузки ВИЧ [Puertas MC et al, 2014; Declodt EH et al, 2016; Thela L et al, 2023].

Противовирусная и иммуномодулирующая активность лития при генитальном и простом герпесе, а также его нейропротективная активность при ВИЧ-ассоциированных КН и его свойство усиливать действие АРВТ (более глубокое подавление вирусной нагрузки ВИЧ, улучшение иммунного статуса и цитокинового профиля, предотвращение развития синдрома иммунной реконституции при восстановлении иммунитета на фоне АРВТ или смягчение этого синдрома) – были недавно подтверждены видным исследователем лития, польским профессором Янушем Рыбаковски, в двух систематических обзорах [Rybakowski JK, 2020; 2022].

#### Заключение

Как видно из приведенных нами данных литературы, целый ряд психотропных препаратов – обладают неожиданными и весьма ценными терапевтическими свойствами, которые делают возможным их применение в совершенно новых для них областях медицины.

Так, в частности, СИОЗС сертралин может оказаться перспективным средством в адъювантном лечении криптококкового менингита у ВИЧ-инфицированных пациентов, а также перспективным компонентом испытываемого ныне в РКИ III фазы режима CUSP9 v.3 в лечении рецидива мультиформной глиобластомы.

Комбинация других четырех психотропных препаратов – НТ лития и вальпроата, АП оланзапина, антиманиакального и антиэстрогенного препарата тамоксифена – с циметидином и темозоломидом послужила основой для другого экспериментального режима лечения этой опасной и трудно излечимой опухоли ЦНС – так называемого режима CLOVA-T2 (Cimetidine, Lithium carbonate, Olanzapine, Valproic Acid, Tamoxifen, Temozolomide).

Еще один представитель группы СИОЗС – флувоксамин – оказался высокоэффективным средством предотвращения тяжелого течения COVID-19, а также эффективным средством лечения постковидного синдрома (включая постковидную депрессию и тревогу).

Литий – оказался эффективным средством лечения и профилактики рецидивов генитального и простого герпеса, а также эффективным средством уменьшения нейрокognитивных нарушений при ВИЧ-инфекции, попутно усиливающим воздействие АРВТ и степень подавления репродукции ВИЧ-1 в ЦНС.

Все эти примеры показывают, как важно в медицине нестандартное мышление (то, что американцы называют *think outside of the box*), и сколь многого мы еще не знаем и о нашем собственном организме, о механизмах развития в нем ЗНО, об удивительных пересечениях между механизмами патогенеза опухолей ЦНС и аффективных расстройств, об окружающем нас мире и населяющих его микроорганизмах и о применяемых нами в повседневном лечении психиатрических пациентов психотропных препаратах и их порой весьма неожиданных свойствах.

Эти примеры также показывают, сколь важными являются сотрудничество психиатров и соматических врачей, а также осведомленность психиатров о соматотропных эффектах применяемых ими психотропных препаратов, включая необычные их эффекты (например, противовирусные, противоопухолевые или противогрибковые).

В самом деле, обладая той информацией, которая приведена в нашей статье, психиатр может осознанно выбрать у пациента с криптококковой инфекцией и коморбидной депрессией, или с глиобластомой и коморбидной депрессией в качестве АД сертралин, у пациента с постковидной депрессией – флувоксамин, а у пациента с депрессией и сопутствующим генитальным герпесом – лития карбонат (в сочетании с каким-либо АД, если депрессия униполярная).

Все вышесказанное вовсе не отменяет необходимости учитывать и использовать в своей практике более широко известные и неоднократно освещавшиеся нами в более ранних статьях аспекты применимости тех или иных психотропных препаратов в общей медицине в определенных клинических ситуациях (например, наличие или отсутствие у определенных препаратов анальгетической, прокинетической или противорвотной активности, специфику их влияния на сон, на когнитивные функции, на аппетит, или на либидо и сексуальную функцию).

#### Список литературы

1. Беккер РА, Быков ЮВ, Морозов ПВ. Выдающиеся психиатры XX века. – М.: ИД «Городец», 2019. –256 с.
2. Беккер РА, Быков ЮВ. Велаксин® в капсулах: представление новой пролонгированной формы и обзор новейших данных об эффективности и безопасности. Психиатрия и психофармакотерапия: журнал им. ПБ Ганнушкина. 2017;19(6):33.
3. Беккер РА, Быков ЮВ. Иксел®(милнаципран): уникальный антидепрессант четвертого поколения и его терапевтические возможности. Психиатрия и психофармакотерапия. 2019;21(2): 41-52.
4. Беккер РА, Быков ЮВ. Триттико (тразодон)-уникальный серотонинергический антидепрессант с рядом дополнительных свойств. Психиатрия и психофармакотерапия. 2018;20(3-4):51-62.
5. Беккер РА, Быков ЮВ. Эглонил®: замечательное триединство–атипичный антипсихотик, психосоматический препарат и антидепрессант. К 50-летию создания препарата. Психиатрия и психофармакотерапия. 2019;21(6):32-40.
6. Быков ЮВ, Беккер РА. Антидепрессанты в роли анальгетиков: в фокусе–милнаципран. Психиатрия и психофармакотерапия. 2016; 18(6):41-48.
7. Петрова НН, Морозов ПВ, Маркин АВ, Беккер РА, Быков ЮВ. Пандемия COVID-19: актуальные вызовы времени, а также новейшие данные к вопросу рационального выбора психофармакотерапии у пациентов с SARS-CoV-2. Психиатрия и психофармакотерапия. 2020;6(22):8-24.
8. Ahmed EI, Alhwaydi AM, Taha AE, Abouelkheir M. Anti-Candidal Activity of Reboxetine and Sertraline Antidepressants: Effects on Pre-Formed Biofilms. *Antibiotics (Basel)*. 2023;12(5):881. doi: 10.3390/antibiotics12050881
9. Alanis-Rios SA, González GM, Andrade A et al. Evaluation of the synergistic antifungal activity of micafungin and voriconazole plus sertraline against *Candida auris*. *Braz J Microbiol*. 2022;53(4):2003-2008. doi: 10.1007/s42770-022-00817-y
10. Alhadab AA, Rhein J, Tugume L et al. Pharmacokinetics-pharmacodynamics of sertraline as an antifungal in HIV-infected Ugandans with cryptococcal meningitis. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2019;46(6):565-576. doi: 10.1007/s10928-019-09657-0
11. Alkhalifa BA, Bulatova NR, Abu-Rokba W, Darwish RM. Serotonin reuptake inhibitors effect on fluconazole activity against resistant *Candida glabrata* strains. *J Glob Antimicrob Resist*. 2022;29:49-54. doi: 10.1016/j.jgar.2022.01.030
12. Alves V, Araújo GR, Frases S. Off-label treatments as potential accelerators in the search for the ideal antifungal treatment of cryptococcosis. *Future Microbiol*. 2023;18:127-135. doi: 10.2217/fmb-2022-0122
13. Amsterdam JD, Maislin G, Hooper MB. Suppression of herpes simplex virus infections with oral lithium carbonate--a possible antiviral activity. *Pharmacotherapy*. 1996;16(6):1070-5
14. Anar MA, Foroughi E, Sohrabi E et al. Selective serotonin reuptake inhibitors: New hope in the fight against COVID-19. *Front Pharmacol*. 2022;13:1036093. doi: 10.3389/fphar.2022.1036093
15. Augustin Y, Staines HM, Velavan TP et al. Drug repurposing for COVID-19: current evidence from randomized controlled adaptive platform trials and living systematic reviews. *Br Med Bull*. 2023;ldac037. doi: 10.1093/bmb/ldac037
16. Baig AM, Rana Z, Tariq S et al. Traced on the Timeline: Discovery of Acetylcholine and the Components of the Human Cholinergic System in a Primitive Unicellular Eukaryote *Acanthamoeba* spp. *ACS Chem Neurosci*. 2018;9(3):494-504. doi: 10.1021/acschemneuro.7b00254
17. Barbarossa A, Rosato A, Corbo F et al. Non-Antibiotic Drug Repositioning as an Alternative Antimicrobial Approach. *Antibiotics (Basel)*. 2022;11(6):816. doi: 10.3390/antibiotics11060816
18. Bi J, Khan A, Tang J, Armando AM et al. Targeting glioblastoma signaling and metabolism with a re-purposed brain-penetrant drug. *Cell Rep*. 2021;37(5):109957. doi: 10.1016/j.celrep.2021.109957
19. Boulware DR, Nalintya E, Rajasingham R et al. Adjunctive sertraline for asymptomatic cryptococcal antigenemia: A randomized clinical trial. *Med Mycol*. 2020;58(8):1037-1043. doi: 10.1093/mmy/maa033
20. Bramante CT, Buse JB, Liebovitz DM et al. Outpatient treatment of COVID-19 and incidence of post-COVID-19 condition over 10 months (COVID-OUT): a multicentre, randomised, quadruple-blind, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2023;S1473-3099(23)00299-2. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00299-2
21. Bschor T. Complete suppression of recurrent herpes labialis with lithium carbonate. *Pharmacopsychiatry*. 1999;32(4):158. doi: 10.1055/s-2007-979224
22. de Andrade Mesquita L, Piccoli GF, da Natividade GR et al. Is lorcaserin really associated with increased risk of cancer? A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2021;22(3):e13170. doi: 10.1111/obr.13170



23. Declodt EH, Freeman C, Howells F et al. Moderate to severe HIV-associated neurocognitive impairment: A randomized placebo-controlled trial of lithium. *Medicine* (Baltimore). 2016;95(46):e5401
24. Dilly SJ, Clark AJ, Marsh A et al. A chemical genomics approach to drug reprofiling in oncology: Antipsychotic drug risperidone as a potential adenocarcinoma treatment. *Cancer Lett*. 2017;393:16-21. doi: 10.1016/j.canlet.2017.01.042
25. Dimmock NJ, Easton AJ, Leppard KN. *Introduction to Modern Virology*. Wiley-Blackwell. 7th Ed. 2016. 544 p. ISBN 978-1119978107.
26. Doello K, Mesas C, Quiñero F et al. Antitumor Effect of Traditional Drugs for Neurological Disorders: Preliminary Studies in Neural Tumor Cell Lines. *Neurotox Res*. 2022;40(6):1645-1652. doi: 10.1007/s12640-022-00606-3
27. Edmonds MW. *Introduction to Clinical Pharmacology*. Mosby. 8th Ed. 2015. 496 p. ISBN 978-0323187657.
28. Freestone PP. *Microbial endocrinology: interkingdom signaling in infectious disease and health*. Springer, 2010.
29. Furuta T, Sabit H, Dong Y et al. Biological basis and clinical study of glyco-gen synthase kinase-3 $\beta$ -targeted therapy by drug repositioning for glioblastoma. *Oncotarget*. 2017;8(14):22811-22824. doi: 10.18632/oncotarget.15206
30. Gil-Ad I, Zolokov A, Lomnitski L et al. Evaluation of the potential anti-cancer activity of the antidepressant sertraline in human colon cancer cell lines and in colorectal cancer-xenograft mice. *Int J Oncol*. 2008;33(2):277-86.
31. Golden SR, Rosenstein DL, Belhorn T, Blatt J. Repurposing Psychotropic Agents for Viral Disorders: Beyond Covid. *Assay Drug Dev Technol*. 2021;19(6):373-385. doi: 10.1089/adt.2021.014
32. Halatsch ME, Dwucet A, Schmidt CJ et al. In Vitro and Clinical Compassionate Use Experiences with the Drug-Repurposing Approach CUSP9v3 in Glioblastoma. *Pharmaceuticals* (Basel). 2021;14(12):1241. doi: 10.3390/ph14121241.
33. Halatsch ME, Kast RE, Dwucet A et al. Bcl-2/Bcl-xL inhibition predominantly synergistically enhances the anti-neoplastic activity of a low-dose CUSP9 repurposed drug regime against glioblastoma. *Br J Pharmacol*. 2019;176(18):3681-3694. doi: 10.1111/bph.14773
34. Halatsch ME, Kast RE, Karpel-Massler G et al. A phase Ib/IIa trial of 9 repurposed drugs combined with temozolomide for the treatment of recurrent glioblastoma: CUSP9v3. *Neurooncol Adv*. 2021;3(1):vdab075. doi: 10.1093/naojnl/vdab075.
35. Jefferson JW. Antiviral therapies for long-term suppression of genital herpes. *JAMA*. 1999;281(13):1170-1.
36. Kast RE, Boockvar JA, Brüning A et al. A conceptually new treatment approach for relapsed glioblastoma: coordinated undermining of survival paths with nine repurposed drugs (CUSP9) by the International Initiative for Accelerated Improvement of Glioblastoma Care. *Oncotarget*. 2013;4(4):502-30. doi: 10.18632/oncotarget.969
37. Kast RE, Karpel-Massler G, Halatsch ME. CUSP9\* treatment protocol for recurrent glioblastoma: aprepitant, artesunate, auranofin, captopril, celecoxib, disulfiram, itraconazole, ritonavir, sertraline augmenting continuous low dose temozolomide. *Oncotarget*. 2014;5(18):8052-82. doi: 10.18632/oncotarget.2408
38. Kast RE. Agomelatine or ramelteon as treatment adjuncts in glioblastoma and other M1- or M2-expressing cancers. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2015;19(2):157-62. doi: 10.5114/wo.2015.51421.
39. Kumar R, Ryan D. Lorcaserin Departs, Leaving More Questions than Answers. *Obesity* (Silver Spring). 2020;28(7):1167. doi: 10.1002/oby.22789.
40. Li W, Yun Z, Ji C et al. Discovery of Novel Sertraline Derivatives as Potent Anti-Cryptococcus Agents. *J Med Chem*. 2022;65(9):6541-6554. doi: 10.1021/acs.jmedchem.1c01845
41. Liu X, Jiang X, Gao L et al. Synergistic Suppression of Glioblastoma Cell Growth by Combined Application of Temozolomide and Dopamine D2 Receptor Antagonists. *World Neurosurg*. 2019;128:e468-e477. doi: 10.1016/j.wneu.2019.04.180
42. Magner LN, Kim OJ. *A history of medicine*. CRC Press. 2017.
43. Menezes RT, Pereira TC, Junqueira JC et al. Synergistic combination of duloxetine hydrochloride and fluconazole reduces the cell growth and capsule size of *Cryptococcus neoformans*. *An Acad Bras Cienc*. 2022;94(2):e20211021. doi: 10.1590/0001-376520220211021
44. Moreira CG, Sperandio V. The epinephrine/norepinephrine/autoinducer-3 interkingdom signaling system in *Escherichia coli* O157: H7. *Microbial Endocrinology: Interkingdom Signaling in Infectious Disease and Health*, 213-227. Springer, 2010.
45. Ngan NT, Flower B, Day JN. Treatment of Cryptococcal Meningitis: How Have We Got Here and Where are We Going? *Drugs*. 2022;82(12):1237-1249. doi: 10.1007/s40265-022-01757-5
46. Papadopoulos F, Isihou R, Alexiou GA et al. Haloperidol Induced Cell Cycle Arrest and Apoptosis in Glioblastoma Cells. *Biomedicines*. 2020;8(12):595. doi: 10.3390/biomedicines8120595
47. Pauletto PT, Delgado CP, da Rocha JT. Acid sphingomyelinase (ASM) and COVID-19: A review of the potential use of ASM inhibitors against SARS-CoV-2. *Cell Biochem Funct*. 2023;41(3):284-295. doi: 10.1002/cbf.3789
48. Puertas MC, Salgado M, Morón-López S et al. Effect of lithium on HIV-1 expression and proviral reservoir size in the CD4+ T cells of antiretroviral therapy suppressed patients. *AIDS*. 2014;28(14):2157-9. doi: 10.1097/QAD.0000000000000374
49. Reizer J, Finley K, Kakuda D et al. Mammalian integral membrane receptors are homologous to facilitators and antiporters of yeast, fungi, and eubacteria. *Protein Sci*. 1993;2(1):20-30. doi: 10.1002/pro.5560020103
50. Rhein J, Hullsiek KH, Tugume L et al. Adjunctive sertraline for HIV-associated cryptococcal meningitis: a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(8):843-851. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30127-6
51. Rhein J, Morawski BM, Hullsiek KH et al. Efficacy of adjunctive sertraline for the treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis: an open-label dose-ranging study. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(7):809-818. doi: 10.1016/S1473-3099(16)00074-8
52. Rocha CL, Rocha FM, Bitencourt TA. Synergism between the Antidepressant Sertraline and Caspofungin as an Approach to Minimise the Virulence and Resistance in the Dermatophyte *Trichophyton rubrum*. *J Fungi* (Basel). 2022;8(8):815. doi: 10.3390/jof8080815
53. Rybakowski JK. Antiviral, immunomodulatory, and neuroprotective effect of lithium. *J Integr Neurosci*. 2022;21(2):68. doi: 10.31083/jjin2102068
54. Rybakowski JK. Lithium – past, present, future. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2020;24(4):330-340. doi: 10.1080/13651501.2020.1775855
55. Serafin MB, Bottega A, da Rosa TF et al. Drug Repositioning in Oncology. *Am J Ther*. 2021;28(1):e111-e117. doi: 10.1097/MJT.0000000000000906
56. Sharretts J, Galescu O, Gomatam S et al. Cancer Risk Associated with Lorcaserin – The FDA's Review of the CAMELLIA-TIMI 61 Trial. *N Engl J Med*. 2020;383(11):1000-1002. doi: 10.1056/NEJMp2003873
57. Shi L, Chen H, Chen K et al. The DRD2 Antagonist Haloperidol Mediates Autophagy-Induced Ferroptosis to Increase Temozolomide Sensitivity by Promoting Endoplasmic Reticulum Stress in Glioblastoma. *Clin Cancer Res*. 2023;29(16):3172-3188. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-22-3971.
58. Skaga E, Skaga I, Grieg Z et al. The efficacy of a coordinated pharmacological blockade in glioblastoma stem cells with nine repurposed drugs using the CUSP9 strategy. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019;145(6):1495-1507. doi: 10.1007/s00432-019-02920-4
59. Skinner GR. Lithium ointment for genital herpes. *Lancet*. 1983;2(8344):288. doi: 10.1016/s0140-6736(83)90275-1
60. Sneader W. *Drug discovery: a history*. John Wiley and Sons. 2005. doi:10.1002/0470015535
61. Stahl SM. *Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications*. 5th Ed. Cambridge university press. 2021. 642 p. ISBN 978-1108838573.
62. Thela L, Declodt E, Zetterberg H et al. Blood and cerebrospinal fluid biomarker changes in patients with HIV-associated neurocognitive impairment treated with lithium: analysis from a randomised placebo-controlled trial. *J Neurovirol*. 2023;29(2):156-166
63. Tuszynski J, Tilli TM, Levin M. Ion Channel and Neurotransmitter Modulators as Electrochemical Approaches to the Control of Cancer. *Curr Pharm Des*. 2017; 23(32): 4827-4841. doi: 10.2174/1381612823666170530105837
64. Villanueva-Lozano H, Treviño-Rangel RJ, González GM et al. Clinical evaluation of the antifungal effect of sertraline in the treatment of cryptococcal meningitis in HIV patients: a single Mexican center experience. *Infection*. 2018 Feb;46(1):25-30. doi: 10.1007/s15010-017-1059-3
65. Weissenrieder JS, Reed JL, Green MV et al. The Dopamine D2 Receptor Contributes to the Spheroid Formation Behavior of U87 Glioblastoma Cells. *Pharmacology*. 2020;105(1-2):19-27. doi: 10.1159/000502562
66. Wiklund ED, Catts VS, Catts SV et al. Cytotoxic effects of antipsychotic drugs implicate cholesterol homeostasis as a novel chemotherapeutic target. *Int J Cancer*. 2010;126(1):28-40. doi: 10.1002/ijc.24813
67. Yeh CT, Wu AH, Chang PM et al. Trifluoperazine, an antipsychotic agent, inhibits cancer stem cell growth and overcomes drug resistance of lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(11):1180-8. doi: 10.1164/rccm.201207-1180OC
68. Zhelev Z, Ohba H, Bakalova R et al. Phenothiazines suppress proliferation and induce apoptosis in cultured leukemic cells without any influence on the viability of normal lymphocytes. Phenothiazines and leukemia. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2004;53(3):267-75. doi: 10.1007/s00280-003-0738-1

Дата поступления: 30.08.2023

Received: 30.08.2023

Принята к печати: 29.01.2024

Accepted: 29.01.2024

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare no conflicts of interest.

# Эпидемиология шизофрении: смена парадигмы?

Н.Ю. Пятницкий

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

## Резюме

В статье анализируются результаты метаанализов эпидемиологических работ по распространенности шизофрении (заболеваемость и болезненность), обнаруживших зависимость распространенности шизофрении от пола, сезона рождения, степени урбанизации, миграции, суровости климата, географической широты локализации обследуемой популяции и некоторых других факторов. Приводятся установленные различные показатели распространенности шизофрении в некоторых странах и регионах с учетом их географической широты, сведения о ряде особенностей заболеваемости шизофренией (повышенной заболеваемости у мигрантов второго поколения по сравнению с мигрантами первого поколения, увеличение риска шизофрении для родившихся в зимний период при отсутствии наследственного отягощения психическими заболеваниями и для родившихся в весенний период – при наличии шизофрении в семейном анамнезе). Отмечаются и противоречивые результаты исследований, которые частично можно объяснить разным размером выборок, использованием неоднородных показателей распространенности (болезненности и заболеваемости, различной коррекции на возраст), разнообразием диагностических подходов, преобладанием использования медицинской документации, а не личного обследования специалистами.

**Ключевые слова:** эпидемиология шизофрении, географическая широта, половые отличия, сезон рождения, миграция, урбанизация.

**Для цитирования:** Пятницкий Н.Ю. Эпидемиология шизофрении: смена парадигмы? Психиатрия и психофармакотерапия. 2024; 1: 16–23. DOI: 10.62202/2075-1761-2024-26-1-16-23

## Epidemiology of schizophrenia: changing the paradigm?

N.Yu. Pyatnitskiy

FSBSI «Mental Health Research Center», Moscow, Russia

## Abstract

The article analyzes the results of meta-analyses of epidemiological studies on the occurrence of schizophrenia (incidence and prevalence), which revealed a dependence of the occurrence of schizophrenia on gender, season of birth, degree of urbanization, migration, climate severity, geographic latitude of the population sites and some other factors. The established various indicators of the occurrence of schizophrenia in some countries and regions are given, taking into account their geographical latitude; information about some peculiar features of the incidence of schizophrenia (increased incidence in second-generation migrants compared to first-generation migrants, an increased risk of schizophrenia for those born in winter in the absence of any mental illness in family history and for those born in spring in the presence of schizophrenia in family history). The conflicting results from studies are also discussed, the possible explanations include different sample sizes, the use of heterogeneous occurrence rates (prevalence and incidence, age adjustment), a variety of diagnostic approaches, and the predominance of the use of medical records rather than personal examination by specialists.

**Key words:** epidemiology of schizophrenia, geographic latitude, gender differences, season of birth, migration, urbanization.

**For citation:** Pyatnitskiy N.Yu. Epidemiology of schizophrenia: changing of paradigm? Psychiatry and psychopharmacotherapy. 2024; 1: 16–23. DOI: 10.62202/2075-1761-2024-26-1-16-23

Современный австралийский исследователь эпидемиологии шизофрении J.J. McGrath [1], настаивающий на парадигме «дифференцированной» популяционной распространенности и заболеваемости шизофренией, подчеркивает, что в течение последних ста лет психиатры были убеждены в том, что частота шизофрении в человеческой популяции не зависела от окружающей среды, и что эта болезнь являлась своего рода «эгалитарным» психическим расстройством: «поражает всех людей, независимо от пола, расовой принадлежности, гражданства и вероисповедания». Сторонники этого подхода обычно ссылаются на мнение Е. Краепелина [2] об аналогичной представленности и сходстве больных dementia praecox в клиниках различных стран западной цивилизации и лишь о небольших отличиях по течению болезни в нациях других культур, с которыми Е. Краепелин познакомился во время визита в клиники Юго-Восточной Азии (Сингапур и о. Ява), где он наблюдал больных шизофренией малайцев, тамильцев, китайцев, яванцев. Необходимо отметить, эта ссылка на Е. Краепелина является неполной, поскольку в цитируемой главе «Dementia praecox и Paraphrenia» своего знаменитого Руководства Е. Краепелин [2] далее подчеркивал, что «достоверной статистики» в отношении распространенности dementia praecox не собрано, и «мы ничего не знаем» о распространенности этой болезни «среди различных наций, в разных условиях жизни, в городе и сель-

ской местности, в разное время». Позднее, и после проведения ряда обширных эпидемиологических исследований шизофрении, такие известные отечественные психиатры, как Н.М. Жариков [3], Р.А. Наджаров [4], А.С. Тиганов [5], продолжали занимать очень близкую Е. Краепелина позицию, разделяемую и «классиком» германской и британской психиатрии W. Mayer-Gross [6]. Так, например, Н.М. Жариков [3] говорил об «неопределенности результатов» проведенных эпидемиологических исследований распространенности шизофрении. Уже в то время появились указания на высокий процент шизофрении среди эмигрантов, преобладание больных шизофренией в городах по сравнению с сельскими районами, однако при этом предполагалось, что частота нахождения шизофрении в различных культурах относительно постоянна, а преобладание больных шизофренией в городах объяснялось либо миграцией больных из сельской местности, либо их недостаточной выявляемостью в селах; в отечественных исследованиях того времени с применением поголовного осмотра показатели распространенности шизофрении в сельских районах оказывались близки к показателям распространенности среди городского населения. В исследовании под руководством Н.М. Жарикова [3] 1429 больных шизофренией, состоящих на учете «невропсихиатрического» диспансера Киевского района г. Москвы, значимой разницы в распространенности шизофрении у мужчин и

женщин обнаружено не было (в отличие от возраста начала болезни и различий в частоте и структуре психопатологических синдромов). Р.А. Наджаров [4] приводил (по данным Института психиатрии АМН СССР на основе обследования популяции жителей одного из московских районов) общий показатель заболеваемости шизофренией 1,91 на 1000 человек населения, отмечая отсутствие значимой разницы по полу (1,98 и 1,85 для мужчин и женщин соответственно). На большие трудности в изучении распространенности шизофрении, связанные с влиянием на выявление больных множества факторов, указывал и А.С. Тиганов [5], все же отмечая сходство показателей болезненности в отдельных странах, их относительную стабильность за 50 лет и отсутствие разницы в риске шизофрении для мужчин и женщин. Так и W. Mayer-Gross, E. Slater и M. Roth [6] подчеркивали большие затруднения в получении валидных данных о распространенности шизофрении в общей популяции, связанные с «широтой или узостью» концепции диагноза, различиями в диагностике в частных и государственных больницах (в частных клиниках диагноза «шизофрения» стараются избегать), в стационарах и амбулаториях, и даже в соседних госпиталях. Но и W. Mayer-Gross [6] заключал – с учетом ориентировки большинства европейских психиатров на диагностические концепции Е. Краепелина [2, 7], – что распространенность и заболеваемость шизофренией в европейских странах оказывается сопоставимой. Указания на большую частоту шизофрении в экономически неблагополучных слоях населения объяснялись социальным дрейфом больных. Возможность пониженной или, напротив, повышенной распространенности шизофрении признавалась лишь за относительно изолированными, малыми субкультурами населения с родственными браками. В приводимых в авторитетной «Клинической психиатрии» W. Mayer-Gross, E. Slater и M. Roth [6] результатах эпидемиологических исследований 50–60-х годов XX века показатели риска заболеть шизофренией<sup>1</sup> в общей популяции значимо отличались лишь для популяции арктической части Швеции (2,66) и Швейцарии (2,4), при отсутствии значимой разницы в риске для мужчин и женщин. Твердая убежденность ряда исследователей [9, 10] в том, что не существует заметной разницы в распространенности шизофрении среди мужчин и женщин, а также в том, что ежегодная заболеваемость шизофренией составляет 0,2–0,4% на 1000 населения, а риск заболеть шизофренией (в течение жизни) – 1% в различных странах и культуральных группах, сохраняется по настоящее время. Следует заметить, что сторонники «эгалитарной» эпидемиологии шизофрении К.М. Мюзер и С.Р. МакГурк [9] ссылались при этом на эпидемиологическое исследование ВОЗ [11], проведенное в 10 странах. Однако еще в 1997 г. S. Frangou и R. Murray [12], обращаясь к тому же самому исследованию ВОЗ, подчеркивали, что в 10 странах мира распространенность шизофрении, определяемой в «широких диагностических границах», различалась в 4 раза, и лишь для «узко» опреде-

ляемой шизофрении популяционная разница в частоте оказалась недоказуемой.

Австралийский исследователь J.J. McGrath [1] изучил 55 работ по эпидемиологии шизофрении, проводившихся по традиционным показателям ее распространенности, данные включали распространенность шизофрении в 25 странах: Барбадос, Бразилия, Канада, Китай, Хорватия, Дания, Финляндия, Германия, Исландия, Индия, Ирландия, Италия, Ямайка, Япония, Новая Зеландия, Норвегия, Пакистан, Россия, Сингапур, Испания, Швеция, Нидерланды, Республика Тринидад и Тобаго, США и Великобритания. Распределение уровней заболеваемости (incidence<sup>2</sup>) оказалось асимметричным с медианным показателем 15,2 на 100 000. 80% из показателей заболеваемости шизофренией находились в пределах от 7,7 до 43 на 100 000, так что распространенность шизофрении различалась более чем в 5 раз. На основании этих расчетов J.J. McGrath [1] пришел к заключению, что эпидемиология шизофрении должна быть пересмотрена. Для обоснования этого положения автор ссылался на систематический обзор данных о распространенности диабета I типа, в котором разница в распространенности диабета от 10 до 40 на 100 000 популяции рассматривалась как «выделяющаяся», что по аналогии заставляет оценить разницу в распространенности шизофрении от 7,7 до 43 на 100 000 как «значимую». Кроме того, о смене эпидемиологической парадигмы заставляют задуматься исследования по отдельным показателям распространенности шизофрении. Если эпидемиологические работы до 1990 г. сообщали преимущественно о равной заболеваемости у мужчин и женщин, но за последние 50 лет появились эпидемиологические данные, свидетельствующие о большем риске заболеваемости шизофренией у мужчин на 30–40% [13].

Так, например, нидерландские исследователи А. Aleman и соавторы [14] на основе метаанализа (включающего анализ Qw – статистику гомогенности, свидетельствующую об отражении образом «эффекта размера общей популяции») данных эпидемиологических исследований (в публикациях на английском языке за 1980–2001 гг. с ключевыми словами «заболеваемость» и «шизофрения» (incidence and schizophrenia)), в которых приводились риски заболеваемости шизофренией у мужчин и женщин по отдельности, установили, что риск заболеть шизофренией у мужчин по отношению к женщинам составляет 1,42 (от 1,30 до 1,56 с доверительным интервалом 95%) при включении всех 49 эпидемиологических исследований, и 1,35 (от 1,13 до 1,56 с доверительным интервалом 95%) при отдельном анализе 24 работ, в которых селективные искажения были минимизированы (выполнялись условия диагностики шизофрении только по МКБ и «широкой концепции», включения в исследование как стационарных, так и амбулаторных пациентов и исключения больных старше 54 лет, см. табл. 1)<sup>3</sup>. Лишь в развивающихся странах по анализу публикаций не было установлено значимой разницы по заболеваемости шизофренией у мужчин и женщин.

<sup>1</sup> Риск заболеть определяется вероятностью появления болезни у каждого человека, прожившего достаточно долго, чтобы быть подверженным болезни в годы, когда она обычно возникает, при шизофрении опасный возраст ранее определялся обычно в границах 15–45 лет [3], в настоящих исследованиях наблюдается тенденция к увеличению верхней границы до 64–65 лет, а нижней до 18.

<sup>2</sup> Заболеваемость (incidence) – число новых больных, появившихся среди населения за год [3], приводится на 1000, 10 000 или 100 000 населения.

<sup>3</sup> В метаанализ всех работ включались лишь исследования, использовавшие стандартизованные клинико-диагностические критерии DSM-III-R, DSM-IV или МКБ-8, МКБ-9, МКБ-10; при этом с учетом более узких диагностических рамок шизофрении в DSM-IV, в исследование включались и диагностированные по DSM «шизофрениформное» и «шизоаффективное» расстройство.



Таблица 1. Результаты метаанализа эпидемиологических исследований по различиям в заболеваемости шизофренией у мужчин и женщин (по A. Aleman, R.S. Kahn, J.-P. Seltén, 2003 [14])

	Число работ	Риск заболеть	Нижняя граница риска	Верхняя граница риска	Статистика гомогенности (Qw)
Все включенные исследования	49	1,42	1,30	1,56	50,7
Работы без искажения половых соотношений	24	1,35	1,17	1,56	26,8

Хотя A. Aleman и соавт. [14] начинали свою работу эпиграфом: замечанием E. Kraepelin'a о том, что «мужчины, в общем, чаще страдают от dementia praecox, чем женщины» [2], все же в заключении их работы выражается сдержанный скептицизм, заставляющий вспомнить вывод отечественного психиатра-эпидемиолога Н.М. Жарикова [3] о «неопределенности результатов» эпидемиологических исследований шизофрении. Так, A. Aleman и др. [14] отмечают, что для того, чтобы больной шизофренией попал в исследование, ему необходимо пройти три «этапа»: «1) он должен обратиться в психиатрическую службу, 2) врач должен увидеть симптоматику психоза, 3) врач должен определить в симптоматике психоза указания на шизофрению». И ошибки, включающие искажения (bias) по половому признаку, могут происходить на каждом из трех этапов. Остается неопределенным, склонны ли женщины больше или меньше мужчин обращаться к врачу для лечения психотических симптомов, при этом преобладание мужчин в обсуждаемых исследованиях заболеваемости шизофренией не может быть объяснимо искажениями на втором и третьем этапе, хотя ошибки на втором и третьем этапе могут быть обусловлены упущением некоторыми врачами психотических симптомов и неиспользованием полуструктурированных интервью в диагностике, или же узнаванием психотических симптомов, но интерпретацией их как диссоциативных или психотических феноменов в рамках пограничного расстройства личности.

Проведенный метаанализ, по признанию самих авторов, не позволяет исключить, что, при фактически равной заболеваемости шизофренией у мужчин и женщин, шизофрения у мужчин диагностируется с «большой готовностью» за счет большей тяжести симптоматики. Однако это искажение может происходить и при фактическом преобладании случаев шизофрении среди мужчин. В пользу фактического преобладания мужчин косвенно указывают и результаты метаанализа исследований пациентов с дефицитарной шизофренией, согласно которому среди больных дефицитарными формами шизофрении мужчин больше, нежели мужчин среди больных шизофренией в целом (с соотношением 1,7) [15]. Авторы метаанализа [15] одной из возможных гипотез объяснения таких результатов рассматривают протективное действие эстрогенов, уменьшающих тяжесть симптоматики шизофрении у женщин пременопаузального возраста. A. Aleman и соавт. [14] не исключают, что, возможно, с 1980-х годов снижается заболеваемость шизофренией, причем снижение заболеваемости происходит более выражено среди женщин [16]. Пытаясь объяснить результат отсутствия значимой разницы по заболеваемости шизофренией у мужчин и женщин в развивающихся странах, A. Aleman и др. [14] прибегают к аргументации либо предполагаемой в этих странах меньшей распространенности оральных контрацептивов и нелегальных психоактивных

веществ, либо меньшим, чем в западных странах, влиянием индустриализации.

Существенным фактором, не позволяющим рассматривать результаты проведенного метаанализа эпидемиологических работ по исследованию половых различий в распространенности шизофрении как окончательно достоверные, его же авторы справедливо считают отсутствие в анализе работ по изучению показателей «преваленс» (prevalence) [3], или «болезненности»: общего числа больных среди населения.

J.J. McGrath [1] посредством метаанализа уже вышеупомянутых 55 работ по исследованию заболеваемости шизофренией установил 31 работу с «точно определяемым» соотношением заболеваемости шизофренией у мужчин и женщин и сделал заключение о значимом повышении заболеваемости у мужчин с медианным уровнем 1,4, причем повышение заболеваемости шизофренией у мужчин не объяснялось влиянием возраста или диагностическими критериями.

Другим показателем популяционно «дифференцированного» поражения шизофренией явился увеличенный риск заболеть шизофренией у родившихся в зимне-весенний период. Так, P.D. Mortersen и соавт. [17] на основе анализа данных гражданской системы регистрации в Дании установили, что, помимо возрастания риска заболеть у родившихся в феврале-марте и его снижения у родившихся в августе-сентябре, повышенный риск шизофрении ассоциируется со степенью урбанизации места рождения и с повышением риска заболеть в столице по сравнению с сельскими районами. Кроме этого, ряд современных исследований продолжает указывать на повышение риска заболеть шизофренией у мигрантов [18], в особенности это касается популяции афро-карибского происхождения в Великобритании, и эти эпидемиологические исследования сумели преодолеть методологические проблемы, ранее позволявшие сомневаться в их валидности.

Однако основной результат эпидемиологических исследований последних лет – значимые вариации в показателях заболеваемости шизофренией как между различными странами, так и в различных регионах внутри одной страны [19]. Так, например, в исследовании, проводимом под эгидой Британского Медицинского Совета в рамках программы «Этиология и этничность при шизофрении и других психозах» в течение 2 лет в юго-восточном Лондоне и Ноттингеме, и в течение 9 месяцев в Бристолле, регистрировались все пациенты от 16 до 64 лет, контактировавшие с психиатрическими службами в связи с первым эпизодом психоза, непсихотической гипомании и биполярного расстройства, и проживающие в указанных районах [19]. Кроме того, по окончании периода обследования в Лондоне и Ноттингеме было проведено дополнительное исследование «протечки» (leakage) идентификации субъектов, избежавших по каким-либо причинам регистрации в ос-

новном исследовании с учетом не только психотических диагнозов, но и субъектов с диагнозом шизотипического, параноидного и шизоидного расстройства личности (в Бристоле исследование «протечки» не получило этического одобрения). Всего было изучено 568 субъектов, наиболее выделяющимися результатами был трехкратно увеличенный риск заболеть шизофренией (скорректированный на возраст и пол риск заболеть составлял 3,6) у мигрантов из афрокарибского региона (при учете того, что документация оценивалась специалистами, не располагающими сведениями об этническом происхождении пациентов) по сравнению с этническими англичанами, и почти трехкратная разница в заболеваемости на 100 000 жителей для региона юго-восточного Лондона (скорректированный уровень заболеваемости (incidence) – 20,1) по сравнению с жителями Ноттингема и Бристоля (заболеваемость шизофренией в год – 7,6 и 7,2 случая соответственно). Повышенный уровень заболеваемости шизофренией также определялся в эпидемиологических исследованиях среди восточноафриканских мигрантов в Швеции, мигрантов из Гренландии в Дании и выходцев из Марокко и Суринама в Нидерландах [18].

Cantor-Graae E. и J.-P. Seltén [20] провели метаанализ опубликованных на английском языке эпидемиологических работ за 1977-2003 гг., в которых отражалась бы заболеваемость шизофренией среди мигрантов, обязательно включающая сведения о коррекции на разницу в возрасте в группе мигрантов и референтной группе. В результате E. Cantor-Graae и J.P. Seltén [20] пришли к интересным результатам: у мигрантов первого поколения риск заболеть шизофренией составлял 2,7%, а отдельный анализ для мигрантов второго поколения (когда один или оба родителя были рождены не в стране проживания обследуемого) продемонстрировал риск заболеть в 4,5%. При недифференцированном анализе заболеваемости шизофренией среди мигрантов и первого, и второго поколения риск заболеть составил 2,9%. На основе этих результатов авторы делают заключение о значении личной или семейной миграции как важного фактора повышения риска заболеть шизофренией (после значимости фактора семейного отягощения шизофренией). При этом E. Cantor-Graae и J.P. Seltén [20] отмечают, что сопоставляемые данные эпидемиологических работ были достаточно гетерогенны и группы мигрантов не могли рассматриваться как «исходящие из популяции общего эффекта размера» (коэффициенты  $Q_w$  – статистика гомогенности – были достаточно высокие (более 50)). Но вычисленный риск заболеть шизофренией, связанный с фактором миграции, был более значимым, нежели риск, ассоциированный с сезоном рождения (так, рождение в зимне-весенний период увеличивало риск заболеть шизофренией только на 5–8%<sup>4</sup>, соот-

ветствуя относительному риску 1,05–1,08% [21]). Фактором сопоставимого эффекта с миграцией оказался лишь фактор урбанизации с риском заболеть шизофренией 2,4–2,75% [17, 22]. При этом в последнем исследовании С.В. Pedersen, Р.В. Mortersen [22] определяли риск заболеть шизофренией, сопоставляя данные условий проживания для 1,89 миллиона человек популяции по датской гражданской системе регистрации и сведения о психическом заболевании из датского центрального психиатрического регистра; показатель в 2,75% риска заболеть шизофренией соответствовал самому высокому, пятому по шкале, уровню урбанизации и проживанию в высоко урбанизированном районе первые 15 лет жизни; риск заболеть шизофренией у индивидуумов, проживающих в течение последних 5 лет в более урбанизированной среде, чем ранее, составлял 1,4%, а у тех, кто, напротив, последние 5 лет проживал в менее урбанизированной среде, – 0,8%. Проведенный позднее метаанализ эпидемиологических работ по ассоциации урбанизации и шизофрении [23] также позволил авторам утверждать, что заболеваемость шизофренией растет с увеличением уровня урбанизации (определяемого по размерам или плотности популяции), и в 2,37 раза больше в наиболее урбанизированной среде по сравнению с «наиболее сельской».

Объяснение повышения заболеваемости шизофренией среди мигрантов «гипотезой селекции»<sup>5</sup> O. Odegaard'a [24] современным исследователям [20] уже представляется недостаточным. Самым весомым аргументом против гипотезы селекции являются данные о 5-кратном увеличении заболеваемости шизофренией среди проживающих в Нидерландах мигрантов из Суринама по сравнению с коренными голландцами, при том факте, что из Суринама мигрировала 1/3 популяции [25, 26]. При этом заболеваемость шизофренией в самом Суринаме, по медицинским записям единственного психиатрического госпиталя в стране, оказалась 1,61 на 10 000 населения, т.е. вполне обычной [27]. Кроме того, «гипотеза селекции» оказывается не в состоянии объяснить увеличенный риск заболеть шизофренией среди мигрантов второго поколения. К тому же E. Cantor-Graae и J.P. Seltén [20] подчеркивают, что преморбидные и продромальные характеристики больных шизофренией: негативные симптомы и фронтальная дисфункция – плохо совместимы с необходимыми для эмиграции усилиями, и эмигранты из развивающихся стран должны бы были отличаться, напротив, пониженным риском шизофрении.

Следует отметить, что повышение риска заболеть шизофренией относится не ко всем мигрантам. Так, например, среди турецких мигрантов, как и для мигрантов из западных стран, заболеваемость шизофренией в Нидерландах была не выше, чем среди местного населения [28].

<sup>4</sup> Следует отметить, что в этом же исследовании E.F. Torrey et al. [21] эпидемиологического значения фактора сезонности рождения, дата рождения в зимние и весенние месяцы была связана с таким же увеличением на 5–8% показателя риска заболеть биполярным расстройством.

<sup>5</sup> Норвежский исследователь O. Odegaard [24], один из пионеров изучения эпидемиологии психозов среди мигрантов, определил увеличение частоты «сумасшествия» среди рожденных в Норвегии жителей Миннесоты на 35%, при двукратном возрастании заболевших среди норвежцев, проживших около 8 лет в Америке и вернувшихся на родину. Большую распространенность психозов (и, в частности, шизофрении) среди вернувшихся на родину норвежцев по сравнению с оставшимися в США O. Odegaard объяснял «преобладанием определенных психопатических тенденций в конституции тех, кто мигрирует». Его гипотеза состояла в том, что эмиграция является результатом «неусидчивости и трудностей в адаптации, что может быть основой для дальнейшего психотического развития», а реэмиграция означает еще большую выраженность «беспокойности» и затруднений в адаптации, чем у оставшихся на «новой родине». В его исследовании несколько больных шизофренией пациентов 3-4 раза пересекали океан на инициальной стадии психоза. Все же при этом, как признавал O. Odegaard [24], вернувшиеся из эмиграции не были неудачниками и привозили с собой некий заработанный капитал, в отличие от части тех, кто оставался в Америке и, желая вернуться, уже не мог заработать себе на обратную дорогу.

Особого внимания заслуживают появившиеся данные об особенностях географической распространенности шизофрении: возрастанием болезненности (prevalence) с удалением от экватора (что заставляет вспомнить аналогичную распространенность рассеянного склероза). Одним из первых стал настаивать на «географической» дифференцированности болезненности (prevalence) шизофренией на основе анализа 70 эпидемиологических работ (начиная с 1948 г.) E. Fuller Torrey [29], взявший эпиграфом к своей публикации цитату из J.-P. Esquirol (1845) о том, что «не теплые климаты производят наибольшее число сумасшествия, а умеренные с альтернирующими климатическими условиями». Кроме того, E. Fuller Torrey [29] предпочел изучить эпидемиологические сведения о болезненности (превалэнс), а не о заболеваемости, находя последние менее надежными (на incidence, обычно ориентированную на первое обращение за психиатрической помощью, больше влияют культуральные факторы и доступность психиатрических служб). При этом и болезненность<sup>6</sup> (prevalence) в одних исследованиях определялась «точно» (на момент исследования, «point prevalence»), в других – в течение жизни (lifetime prevalence). Следует отметить, что, подобно проблемам с распространенностью шизофрении, при ряде соматических заболеваний: ревматоидном артрите, диабете I типа, рассеянном склерозе, показатели болезненности (prevalence) различаются в популяциях в 10, 30 и 50 раз соответственно [30-32].

В приведенных E. Fuller Torrey [29] национальных исследованиях болезненности шизофренией были установлены ее значимые различия не только между некоторыми странами, но и между регионами внутри страны, и различия не всегда поддавались объяснению. Так, например, в Индии уровень болезненности шизофренией в «высших» кастах был выше (5,6 на 1000 населения) при том, что в Западной Европе и США болезненность оказывалась больше в популяции с низким социально-экономическим положением. В Папуа – Новой Гвинее разница в заболеваемости шизофренией между высокогорными (очень низкая болезненность) и прибрежными районами была 20-кратной. В тропических зонах шизофрения представлялась малораспространенной, в западной Ирландии и северной части Скандинавии (соответствующие регионы Норвегии и Швеции) – более распространенной, на основе чего E. Fuller Torrey сделал заключение о «северо-южном градиенте» распределения шизофрении (росте болезненности шизофренией с увеличением широты, в направлении от экватора к полюсам), аналогично распределению популяционной пораженности рассеянным склерозом [33]. Заключение E. Fuller Torrey о популяционных различиях болезненности шизофренией подтвердилось последующим метаанализом S. Saha и соавт. [34] 188 эпидемиологических работ в промежутке от 1965 до 2002 г., в которых были представлены обновленные показатели болезненности шизофренией, при этом S. Saha и соавт. [34] не смогли обнаружить разницу в болезненности шизофренией как у мужчин и женщин, так и между городскими и сельскими регионами.

Очередное подтверждение тенденции болезненности шизофренией (prevalence) увеличиваться в зависимости от географической широты и холодного климата поступило из результатов метаанализа D.K. Kinney и соавт. [35] 49 эпидемиологических работ, которые были отобраны из 188 уже включенных S. Saha и соавт. [34] в предшествующий метаанализ. С тем, чтобы сделать уровни болезненности шизофренией, полученные в разных эпидемиологических исследованиях, более сопоставимыми, D.K. Kinney и соавт. [35] отобрали для метаанализа лишь те работы, которые соответствовали трем дополнительным критериям: уровень болезненности основывался на оценке случаев коммунальными опросами (а не на госпитализациях, поскольку на последние влияет степень доступности лечения в популяции), диагноз шизофрении выставлялся по одной из трех систем: МКБ, DSM или CATAGO и базировался только на диагнозе собственно шизофрении. При этом D.K. Kinney и соавт. [35] использовали в расчетах еще несколько факторов: степень употребления в пищу рыбы, темноту кожи и детскую смертность. Увеличение болезненности шизофренией с нарастанием географической удаленности исследуемой популяции от экватора оказалось выше для групп с низким потреблением рыбы, более темной кожей и высокой детской смертностью (факторы, ассоциирующиеся с пренатальной недостаточностью витамина D при шизофрении). Авторы исходили из гипотезы, что низкий уровень пренатальной медицинской системы и плохое питание в регионе увеличивают в популяции риск шизофрении [36]. Эти условия представляются более распространенными в развивающихся странах, расположенных около экватора, но в них болезненность шизофренией в целом оказывается ниже, чем в удаленных от экватора индустриализированных. На основании этого D.K. Kinney и соавт. [35] сделали заключение, что средовые факторы, ассоциированные с большей географической широтой, настолько мощнее, что подавляют протективное действие лучшей системы здравоохранения индустриализированных стран (табл. 2).

Влияние другого фактора риска для шизофрении, сезонности рождения (зимне-весенний период), также оказывается связанным с географической широтой и холодным климатом региона: так, по данным метаанализа G. Davies и соавт. [38], проведенного на 8 работах, насчитывающих в совокупности 126 196 пациентов, больных шизофренией, и 86 605 807 дат рождений из популяций 27 местностей Северного полушария, для рожденных в зимне-весенний период популяционный риск заболеть шизофренией увеличивался до 3,3%, при этом была установлена небольшая, но значимая позитивная корреляция ( $r=0,271$ ) зимнего сезона рождения при заболевании с географическим отдалением от экватора. В иерархическом метаанализе R. Douchel<sup>7</sup> и соавт. [39] эпидемиологических исследований возможной связи очень холодного климата и сезонности рождения больных шизофренией, проведенных в 17 штатах США, также отмечалась значимая линейная связь между увеличением риска заболеть шизофренией, зимне-

<sup>6</sup> Болезненность (англ. prevalence) – общее число больных на 1000 или 10 000 населения [3].

<sup>7</sup> Иерархическая «Байесовская» статистическая модель позволяет образцам малого размера заимствовать «силу» из других образцов, минимизируя разницу между ними.



Таблица 2. Болезненность шизофренией по континентам и странам/местностям с учетом географической широты (с сокращениями по D.K. Kinney и соавт., 2009)

Континент	Местность	Заболеваемость шизофренией (число заболевших на 1000 человек)	Количество людей в исследованной выборке	Абсолютная географическая широта
Африка	Южная Эфиопия	6,6	600	9
	Эфиопия, Аддис-Абеба	3	4000	9
	Аккра, Гана	0,9	33113	5,6
Восточная Азия	Южная Корея, сельская местность	5,4	1966	37,5
	Сеул	3,1	3134	37,5
	Гонконг	1,3	7229	22
Южная Азия	Нью Дели	6,2	485	28,5
	Индия, Чандигарх (сельская местность)	4,8	61642	30,4
	Индия, Чандигарх (городская местность)	3,1	205786	30,4
	Индия, Мадрас	2,6	101229	13
	Индонезия, трущобы Джакарты	0,9	100707	6
Европа	Северная Финляндия <sup>8</sup>	21	371	68,5
	Западная Финляндия	19	517	65
	Восточная Финляндия	16	561	65
	Южная Финляндия	9	1093	60
	Великобритания, Ноттингем	5,4	202214	52
	Нидерланды	2	7076	51,5
	Германия, Мюнхен	7,2	417	48
	Россия, Москва	4,7	231866	52,5
	Исландия	3,5	862	64
	Норвегия, рыбацкая деревня	3,4	3503	70,5
	Дублин	3,2	149879	53
Северная Америка	Канада, Оксфорд Бэй (местность с высокой детской смертностью и расположенная близко к полярному кругу)	28	214	71
	Канада, Альберта (провинция с низкой детской смертностью)	9,3	2144	54
	США, Балтимор	6,4	810	39
Южная Америка	Буэнос Айрес	24	3411	34,5

весенней датой рождения и нарастанием климатической суровости местности штата (тяжести зимнего климата).

В популяциях, расположенных ближе к экватору, «эффект сезона рождения» на риск шизофрении сказывается или меньше, или отсутствует: как показало исследование 9655 пациентов (с годами рождения от 1930 до 1984), выписавшихся из Сингапурского национального психиатрического госпиталя с диагнозом «шизофрения», в экваториальном регионе, где «сезоны» отсутствуют, не наблюдается и соответствующих возрастных зимне-весенних дат рождений у лиц, впоследствии заболевших шизофренией [40]. При этом остаются без объяснений результаты эпидемиологических исследований, в которых «эффект сезона рождения» оказывается более выраженным у больных шизофренией с отсутствием данных о наследственной отягощенности психическими заболеваниями [41, 42]. Так, эпидемиологический анализ O'Callaghan и соавт. [42] 561 пациента с диагнозом «шизофрения» по МКБ-9, находившихся на лечении в одном госпитале в Дублине (Ирландия) между 1983 и 1988 гг., с доступными сведениями о сезоне рождения и наличии/отсутствии семейной отяго-

щенности шизофренией и другими психическими расстройствами, продемонстрировал, что только пациенты без наличия какого-либо психиатрического расстройства у ближайших родственников при сопоставлении их с группой контроля отличаются преувеличением числа рождений в зимние месяцы (на 34%), пациенты с родственниками, имеющими какой-либо психиатрический диагноз, не отличаются по датам рождения от группы контроля (т.е. от общей популяции). Лишь пациенты с минимум одним родственником первой степени родства, страдающим шизофренией, отличались значимо увеличенной частотой рождений в весенний период (39%) и относительно низким дефицитом рождений в осенние месяцы.

J. McGrath [43] в 1999 г. выдвинул гипотезу о том, что пониженное содержание витамина D у матери неблагоприятно действует на мозг развивающегося плода и подвергает его большому риску заболеть шизофренией во взрослом возрасте. С ее помощью стали пытаться объяснить целый ряд эпидемиологических особенностей шизофрении, включая увеличенное число рождений больных в зимне-весенний период, данные об увеличенном риске за-

<sup>8</sup> Исследование распространенности шизофрении в различных регионах Финляндии проводилось одной группой исследователей [37] и поэтому представляется наиболее достоверным.

болеть у темнокожих мигрантов в странах с холодным климатом и различия в распространенности шизофрении в урбанизированных и сельских регионах. Известно, что продукция организмом витамина D связана со световыми аспектами климата, которые, в свою очередь, соотносятся с географической широтой и сезонностью. Уровень витамина D коррелирует с употреблением в пищу рыбы (являющейся основным источником витамина D в продуктах питания), темной пигментацией кожи (чем кожа темнее, тем ниже абсорбция ультрафиолетовых лучей и меньше синтезируется витамина D при той же световой экспозиции) и детской смертностью (доступность пре- и постнатальных медицинских услуг ассоциирована с доступностью витамина D в пище и биодобавках). К этой же гипотезе прибегают и D.K. Kinney и соавт. [35] в своем метаанализе для объяснения ассоциаций болезненности шизофренией с географической широтой, климатом, употреблением в пищу рыбы, пигментацией кожи и детской смертностью (следует отметить, что обсуждение возможного значения недостаточности витамина D при различных соматических заболеваниях стало своего рода модным трендом в современной медицинской литературе).

В приводимых D.K. Kinney и соавт. [35] данных эпидемиологических работ по связи болезненности шизофрении с различными факторами (табл. 2) обращает на себя внимание соотношение показателей болезненности шизофренией в сельской и городской местности в Южной Корее и Индии, которые демонстрируют обратное соотношение относительно результатов эпидемиологических исследований о большей распространенности шизофрении в городской местности. Так, и для Южной Кореи, и для Индии болезненность шизофренией в сельской местности (5,4 и 4,8), напротив, превышает болезненность шизофренией в городской местности – 3,1 на 1000 населения. При общей статистической тенденции к увеличению болезненности шизофренией по мере удаления локализации популяции от экватора величины показателей болезненности шизофрении по некоторым странам из этой тенденции выпадают: так, например, при практически одинаковой географической широте британского графства Ноттингем и Нидерландов болезненность шизофренией в Ноттингеме оказывается более чем в 2 раза выше, нежели в Нидерландах, – 5,4 и 2 соответственно (см. табл. 2). Значительно различаются объемы включенных в различные исследования выборок популяций: так, в Мюнхене была выявлена относительно высокая болезненность шизофренией – 7,2, но популяционная выборка составляла всего 417 человек, в то время как популяционная выборка в британском Ноттингеме превышала 202 тысячи человек (с установленной заболеваемостью шизофренией 5,4 на 1000 населения). Впечатление наибольшей достоверности исходит от сопоставления результатов для различных регионов Финляндии, полученных одной и той же группой исследователей [37], при этом при разнице в географической широте на 8,5 распространенность шизофрении в северной части Финляндии оказывается более чем в 2 раза выше, чем в южной, – 21 и 9 на 1000 населения соответственно.

Сопоставляя вышеприведенные результаты метаанализов, можно также отметить, что порой эпидемиологические исследования, посвященные выявлению связи распростра-

ненности шизофрении с определенными факторами, побочным продуктом выдают противоположные «типичным» результаты по другим факторам, являющимся второстепенными для основного исследования. Так, например, метаанализ S. Saha и соавт. [34] болезненности шизофренией по различным регионам не обнаружил половых различий болезненности, в то время как метаанализы эпидемиологических работ, ориентированных на поиск половых различий в болезненности [1, 14], установили увеличение болезненности у мужчин с показателем около 1,4.

С интенсификацией эпидемиологических исследований распространенности шизофрении развивается и дифференциация возможных факторов влияния и показателей: так, например, появились сведения о повышении риска заболеть шизофренией среди мигрантов второго поколения относительно мигрантов первого поколения [2], об увеличенном риске заболеть шизофренией для рожденных в зимний период при отсутствии семейного отягощения какой-либо психической патологией и для рожденных в весенний период – при наличии наследственного отягощения шизофренией [42], но этим результатам пока не удастся дать убедительного объяснения. Хотя и дифференцированная региональная распространенность шизофренией представляется статистически обоснованной, разные исследователи предпочитают использовать различные показатели распространенности: «заболеваемость» (incidence) и «болезненность» (prevalence); прибегают к различным методам статистической обработки материала, разным коррекциям на возраст; большая часть эпидемиологических исследований проводится лишь по медицинской документации разного качества, в приводимых исследованиях практически отсутствует такой метод, как поголовное обследование выборки популяции психиатрами одной школы с единым диагностическим инструментарием. По-видимому, в настоящее время можно сказать, что, в отличие от эпохи Е. Краепелин [2], мы уже располагаем некими знаниями о распространенности шизофрении, но эти знания, по выражению Н.М. Жарикова [3], все еще «отличаются неопределенностью».

#### Литература

- McGrath J.J. Myths and plain truths about schizophrenia epidemiology – the NAPE lecture 2004. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2005; 111: 4-11. DOI: 10.1111/j.1600-0447.2004.00467.x
- Kraepelin E. Dementia Praecox and Paraphrenia (from the Eight German Edition of the «Textbook of Psychiatry», Vol. III, 1913). (Translated by R. Mary Barclay, Edited by George M. Robertson). Chicago: Chicago Medical Book Co, 1919. P. 224-251.
- Жариков Н.М. Глава четвертая. Эпидемиология. В кн.: Шизофрения. Клиника и патогенез. (Под общей редакцией А.В. Снежневского). Москва: Издательство «Медицина», 1969. С. 166-198. [Zharikov N.M. Glava chetvertaja. Jepidemiologija [Epidemiology]. V kn.: Shizofrenija. Klinika i patogenez [Schizophrenia. Clinics and pathogenesis]. (Pod obshhej redakciej A.V. Snezhnevskogo). Moskva: Izdatel'stvo «Medicina», 1969. S. 166-198. (In Russ.)]
- Наджаров Р.А. Распространенность шизофрении. В кн.: Руководство по психиатрии в 2 томах. Том 1. (Под редакцией академика АМН СССР А.В. Снежневского). С. 303-304. [Nadzharov R.A. Rasprostranennost' shizofrenii [Occurrence of Schizophrenia]. V kn.: Rukovodstvo po psihiatrii v 2 tomah [Handbook of Psychiatry]. Tom 1. (Pod redakciej akademika AMN SSSR A.V. Snezhnevskogo). S. 303-304. (In Russ.)]
- Тиганов А.С. Шизофрения. В кн.: Руководство по психиатрии в 2 томах. (Под редакцией академика РАМН А.С. Тиганова. Том 1. Москва: «Медицина», 1999. С. 407-437.

- [Tiganov A.S. Shizofreniya [Schizophrenia]. V kn.: Rukovodstvo po psihiatrii v 2 tomah (Handbook of Psychiatry in 2 Volumes). (Pod redakciej akademika RAMN A.S. Tiganova. Tom 1. Moskva: «Medicina», 1999. S. 407-437. (In Russ.)]
6. Mayer-Gross W., Slater E., Roth M. Clinical Psychiatry. Third Edition. London: Bailliere, Tindall & Cassell, 1969.
  7. Kraepelin E. Psychiatrie. Ein Lehrbuch fuer Studierende und Aerzte. 7 Auflage. Zweiter Band: Klinische Psychiatrie. Leipzig: Verlag von Johann Ambrosius Barth, 1904.
  8. The World Health Report 2001 Mental Health: New Understanding, New Hope. Geneva: World Health Organization, 2001.
  9. Mueser K.T., McGurk S.R. Schizophrenia. Lancet. 2004 June. Vol. 363. Issue 9426. P. 2063-2072. DOI: 10.1016/s0140-6736(04)16458-1
  10. Frangou S., Murray R. Schizophrenia. Revised Edition. United Kingdom: Martin Dunitz, 1997.
  11. Jablensky A., Sartorius N., Ernberg G., Anker M., Korten A., Cooper J.E., Day R., Bertelsen A. Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization ten-country study. Psychological Medicine Monograph Supplement. 1992;20:1-97. DOI: 10.1017/s0264180100000904
  12. American Psychiatric Association. DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Washington, D.C.: The Association, 1994.
  13. Eaton W.W., Chen Chuan-Yu, Bromet E.J. Epidemiology of schizophrenia. In: Textbook of Psychiatric Epidemiology. Third Edition. (Edited by Ming T. Tsuang, Mauricio Tohen, Peter B. Jones). Chichester –Oxford – Hoboken: Wiley-Blackwell, John Wiley & Sons, Ltd., 2011. P. 263-287.
  14. Aleman A., Kahn R.S., Selten J.-P. Sex Differences in the Risk of Schizophrenia. Archives of General Psychiatry. 2003 June. 01. Vol. 60. Issue 6. P. 565-571. DOI: 10.1001/archpsyc.60.6.565
  15. Roy M.A., Maziade M., Labbe A., Merette C. Male gender is associated with deficit schizophrenia: a meta-analysis. Schizophrenia Research. 2001; 47:141-147. DOI: 10.1016/s0920-9964(99)00231-5
  16. Scully P.J., Quinn J.F., Morgan M.G., Kinsella A., O'Callaghan E., Owens J.M., Waddington J.L. First episode schizophrenia, bipolar disorder and other psychoses in a rural Irish catchment area: incidence and gender in the Cavan-Monaghan study at 5 years. British Journal of Psychiatry. Supplement. 2002; 43:s3-s9. DOI: 10.1192/bjp.181.43.s3
  17. Mortensen P.B., Pedersen C.B., Westergaard T., Wohlfahrt J., Ewald H., Mors O., Andersen P.K., Melbye M. Effects of family history and place and season of birth on the risk of schizophrenia. New England Journal of Medicine. 1999 Feb 25; 340(8):603-608. DOI: 10.1056/NEJM199902253400803
  18. Oliver E.A., Fearon P. Schizophrenia: epidemiology and risk factors. Psychiatry. 2008. Oct. Vol. 7, Iss. 10. P. 410-414. DOI: 10.1016/j.mpps.2008.07.011
  19. Kirkbride J., Fearon P., Morgan C., Dazzan P., Morgan K., Tarrant J., Lloyd T. et al. Heterogeneity in the incidence rates of schizophrenia and other psychotic syndromes: findings from the 3-Center AESOP Study. Archives of General Psychiatry. 2006. March. 63(3); 250-258. DOI: 10.1001/archpsyc.63.3.250
  20. Cantor-Graae E., Selten J.-P. Schizophrenia and Migration: A Meta-Analysis and Review. American Journal of Psychiatry. 2005. January. 162(1):12-24. DOI: 10.1176/appi.ajp.162.1.12
  21. Torrey E.F., Miller J., Rawlings R., Yolken R.H. Seasonality of births in schizophrenia and bipolar disorder: a review of literature. Schizophrenia Research. 1997 November 7;28(1):1-38. DOI: 10.1016/s0920-9964(97)00092-3
  22. Pedersen C.B., Mortensen P.B. Evidence of a dose-response relationship between urbanicity during upbringing and schizophrenia risk. Archives of General Psychiatry 2001 November 58(11):1039-1046. DOI: 10.1001/archpsyc.58.11.1039
  23. Vassos E., Pedersen C.B., Murray R.M., Collier D.A., Lewis K.M. Meta-analysis of the association of urbanicity with schizophrenia. Schizophrenia Bulletin 2012 November; 38(6):1118-1123. DOI: 10.1093/schbul/sbs096
  24. Odegaard O. Emigration and insanity. A study of mental disease among the Norwegianborn population of Minnesota. Acta Psychiatrica et Neurologica Scandinavica. Supplementum IV. Copenhagen: Levin and Munksgaard, 1932 Dec 4:1-206. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1932.tb09462.x
  25. Selten J.P., Cantor-Graae E., Slaets J., Kahn R.S. Odegaard selection hypothesis revisited: schizophrenia in Surinamese immigrants in the Netherlands. American Journal of Psychiatry 2002;159:669-871. DOI: 10.1176/appi.ajp.159.4.169
  26. Selten J.P., Slaets J.P., Kahn R.S. Schizophrenia in Surinamese and Dutch Antillean immigrants to the Netherlands: evidence of the increased incidence. Psychological Medicine 1997 July; 27(4):807-811. DOI: 10.1017/s0033291797005199
  27. Hanoeman M., Selten J.P., Kahn R.S. Incidence of schizophrenia in Surinam. Schizophrenia Research 2002; 54:219-221. DOI: 10.1016/s0920-9964(01)00269-9.
  28. Selten J.P., Veen N., Feller W., Blom J.D., Schols D., Camoenie W., Oolders J., van der Velden M., Hoek H.W., Vladar Rivero V.M., van der Graaf Y., Kahn R. Incidence of psychotic disorders in immigrant groups to the Netherlands. British Journal of Psychiatry 2001 April; 178:367-372. DOI: 10.1192/bjp.178.4.367.
  29. Fuller Torrey E. Prevalence Studies in Schizophrenia. British Journal of Psychiatry. 1987;150: 598-608.
  30. Rheumatoid Arthritis: Etiology, diagnosis, management. (Edited by Peter D. Utsinger, Nathan J. Zvaifler, George E. Ehrlich). Philadelphia: JB Lippincott, 1985.
  31. Joslin's Diabetes mellitus. Eleventh Edition (Edited by Alexander Marble, Priscilla White, Robert F. Bradley, Leo P. Krall). Philadelphia: Lea & Febiger, 1973.
  32. Kurtzke J.F. A reassessment of the distribution of multiple sclerosis. Acta Neurologica Scandinavica. 1975; 51:110-136.
  33. Delank H.-W. Neurologie. 7., neu bearbeitete und ergaenzte Auflage. Stuttgart: Ferdinand Enke Verlag, 1994.
  34. Saha S., Chant D., Welham J., McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. PlosMed 2005 May; 2(5): 413-433. DOI: 10.1371/journal.pmed.0020141
  35. Kinney D.K., Teixeira P., Hsu D., Napoleon S.C., Crowley D. G., Miller A., Hyman W., Huang E. Relation of Schizophrenia Prevalence to Latitude, Climate, Fish Consumption, Infant Mortality, and Skin Color: a Role for Prenatal Vitamin D Deficiency and Infections? Schizophrenia Bulletin 2009. Vol. 35. No 3. P. 582-595. DOI: 10.1093/schbul/sbp023
  36. Kirkbride J.B., Susser E., Kundakovic M., Kresovich J.K., Smith G.D., Relton C.L. Prenatal nutrition, epigenetics and schizophrenia risk: can we test causal effects? Epigenomics 2012;4(3):303-315. DOI: 10.2217/EPI.12.20
  37. Lehtinen V., Joukamaa M., Lahtela K., Raitasola R., Jyrkinen E., Maatela J., Aromaa A. Prevalence of mental disorders among adults in Finland: basic results from the mini Finland health survey. Acta Psychiatrica Scandinavica 1990;81(5):418-425. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1990.tb05474.x.
  38. Davies G.J., Welham J., Torrey E. F., McGrath J. A systematic review and meta-analysis of Northern hemisphere season of birth studies in schizophrenia. Schizophrenia Research 2003; 29(3):587-593 DOI: 10.1093/oxfordjournals.schbul.a007030
  39. DuMouchel R., Waternaux C., Kinney D. Hierarchical Bayesian linear models for assessing the effect of extreme cold weather on schizophrenic births. In: Bayesian Biostatistics (Edited by D.Berry, D. Stangl). New York: Marcel Dekker, 1996. P. 451-465.
  40. Parker G., Mahendran R., Machin D. Season of birth in schizophrenia: no latitude at the equator. British Journal of Psychiatry 2000; 176:68-71. DOI: 10.1192/bjp.176.1.68
  41. Kinney D.K., Jacobsen B., Jansson L., Faber B., Tramer S.J., Suozzo M. Winter birth and biological family history in adopted schizophrenics. Schizophrenia Research 2000;(44)2:95-103. DOI: 10.1016/s0920-9964(99)00162-0
  42. O'Callaghan E., Gibson T., Colohan H.A., Walshe D., Buckley P., Larkin C., Waddington J.L. Season of birth in schizophrenia: evidence for confinement of an excess of winter births to patients without a family history of mental disorder. British Journal of Psychiatry 1991;158:764-769. DOI: 10.1192/bjp.158.6.764
  43. McGrath J. Hypothesis: is low prenatal vitamin D a risk-modifying factor for schizophrenia? Schizophrenia Research 1999; 40(3):173-177. DOI: 10.1016/s0920-9964(99)00052-3

#### Информация об авторе

Пятицкий Николай Юрьевич, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела медицинской психологии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия.  
ORCID ID 0000-0002-2413-8544; E-mail: piatnits09@mail.ru

#### Information about the author

Nikolay Yu. Pyatnitskiy, MD, PhD, Cand. of Sci. (Med.), Leading scientific worker of Medical Psychology Department, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia. ORCID ID 0000-0002-2413-8544; E-mail: piatnits09@mail.ru

Дата поступления: 22.11.2023

Received: 22.11.2023

Принята к печати: 29.01.2024

Accepted: 29.01.2024

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Author declares no conflicts of interest.



# Ремиссии при периодической кататонии

В.М. Лобанова, М.В. Пискарев, Н.А. Ильина

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

## Резюме

На актуальном этапе формирования концептов эндогенных психозов, в связи с изменением клинической парадигмы – расширением границ кататонии до уровня, предполагающего включение широкого спектра периодически манифестирующих двигательных расстройств (варьирующих по степени тяжести), особую актуальность приобретают изучение ремиссий, формирующихся после приступов периодической кататонии.

**Цель исследования:** разработка типологии ремиссий, формирующихся по минованию приступов периодической кататонии, выступающей в клиническом пространстве шизофрении и расстройств шизофренического спектра (РШС).

**Методы исследования:** клинико-катамнестический (наблюдение более 3-х лет по миновании приступов), психометрический (BFCRS, SANS, GAF), статистический.

**Материал исследования:** 30 пациентов с диагнозом шизофрении и РШС (МКБ-10; DSM-5), находящихся на амбулаторном наблюдении после стационарного лечения приступов периодической кататонии в 1 и 2 отделениях ФГБНУ НЦПЗ.

**Результаты:** в рамках настоящего исследования разработан новый подход к систематике ремиссий, в основу которого положены не только ремиссии, отражающие определенный этап в развитии эндогенного процесса (замедление течения, стабилизация, редуцирование симптоматики) и социально-трудовую дезадаптацию, но и ремиссии, в формировании которых соучаствует динамика расстройств личности. В соответствии с этим выделены 2 типа ремиссий: 1) ремиссии с персонализированными моторными феноменами – типа развития личности (психастенического/ипохондрического круга), пролонгированные; 2) ремиссии симптоматические, с признаками продолжающегося течения, с симптомокомплексами *catatonia mitis*.

**Ключевые слова:** ремиссия, кататония, типология, эндогенный психоз, расстройство личности.

**Для цитирования:** Лобанова В.М., Пискарев М.В., Ильина Н.А. Ремиссии при периодической кататонии. Психиатрия и психофармакотерапия. 2024; 1: 24–30. DOI: 10.62202/2075-1761-2024-26-1-24-30

## Remissions in periodic catatonia

V.M. Lobanova, N.A. Piskarev N.A., N.A. Ilyina

FSBI "Scientific Center of Mental Health", Moscow, Russia

## Abstract

At the current stage of the formation of concepts of endogenous psychoses, due to the change in the clinical paradigm – the expansion of the boundaries of catatonia to a level involving the inclusion of a wide range of periodically manifesting motor disorders (varying in severity), the study of remissions that form after attacks of periodic catatonia is of particular relevance. The aim of the study is to develop a typology of remissions formed after the onset of periodic catatonia attacks, which occur in the clinical space of schizophrenia and schizophrenic spectrum disorders (RSHS). Research methods: clinical and catamnestic (observation for more than 3 years after the onset of seizures), psychometric (BFCRS, SANS, GAF), statistical. The study material consisted of 30 patients diagnosed with schizophrenia and RSHS (ICD-10; DSM-5) who are under outpatient supervision after inpatient treatment of periodic catatonia attacks in departments 1 and 2 of the Federal State Budgetary Institution of the National Clinical Hospital. Results: within the framework of this study, a new approach to the systematics of remissions has been developed, which is based not only on remissions reflecting a certain stage in the development of the endogenous process (slowing down, stabilization, reduction of symptoms) and social and labor maladaptation, but also remissions, in the formation of which the dynamics of personality disorders participates. In accordance with this, 2 types of remissions are distinguished: 1) remissions with personalized motor phenomena – type of personality development (psychasthenic/hypochondriac circle), prolonged; 2) symptomatic remissions, with signs of ongoing course, with symptoms of *catatonia mitis*.

**Key words:** remission, catatonia, typology, endogenous psychosis, personality disorder.

**For citation:** Lobanova V.M., Piskarev M.V., Ilyina N.A. Remissions in periodic catatonia. Psychiatry and psychopharmacotherapy. 2024; 1: 24–30. DOI: 10.62202/2075-1761-2024-26-1-24-30

## Введение

Исследования психопатологии и клиники ремиссий, формирующихся по минованию или между приступами эндогенного заболевания, достаточно ограничены.

Однако, уже при анализе исследований, датированных концом XIX – началом XX вв. [1–6], трактующих проблемы ремиссий периодической кататонии, обнаруживается их психопатологическая неоднородность. При этом выделяются ремиссии с: 1) резидуальными галлюцинаторно-параноидными расстройствами); 2) ремиссии, ранжированные по тяжести негативных изменений (исход в слабоумие/мягкие формы дефицита с преобладанием астенизации и явлений аутизма). Наряду с этим ремиссии ранжируются по степени восстановления социально-трудовой адаптации (полная утрата/восстановление на низкоквалифицированных должностях/функционирование в границах бытового обихода).

Е. Краепелин [7] в рамках кататонической формы периодической dementia praecox, на базе катамнестических на-

блюдений, приводит описание кататонических ремиссий. В ряду характеристик этих постприступных («неполных», «без выздоровления») состояний – резидуальная кататоническая симптоматика («вынужденные двигательные акты», малоподвижность, моторная заторможенность).

О наличии резидуальных двигательных расстройств в структуре постприступных ремиссий свидетельствуют также наблюдения С. Wernicke [8] и Г. Ilberg [9].

Анализируя ремиссии, формирующиеся при психозах подвижности, С. Wernicke отмечает возможность относительно благоприятного исхода при наличии изменений моторики с постепенной утратой прежней пластичности и «живости» двигательных актов при восстановлении трудового маршрута и социальной адаптации; Г. Ilberg – сохранение «безвольности» и «несогласованности» движений, не препятствующих адаптации пациентов в жизни.

Meyer E. [10], рассматривая систематику ремиссий периодической кататонии, основанную на соотношении клинических характеристик межприступного состояния и

социально-трудоустройственной адаптации, выделяет как группу благоприятных исходов приступов, так и случаи симптоматических ремиссий с выраженными остаточными двигательными расстройствами.

В рамках фундаментального исследования К. Kleist, К. Leonhard, Н. Schwab [11] «Die Katatonie auf Grund katamnesticcher Untersuchungen», приводится описание и систематика ремиссий, формирующихся по миновании приступов, выделенных ими ранее вариантов кататонии (в частности – манерной/стереотипной и паракинетиической).

Указывая на взаимосвязь клиники ремиссий со структурой приступов, авторы устанавливают такие персонализированные двигательные расстройства при ремиссиях паракинетиической кататонии как: полиморфные транзиторные гиперкинезы, театрализованную жестикуляцию, неадекватные мимические реакции, утрированно-экспрессивную, неестественную жестикуляцию.

Ремиссии при манерной/стереотипной (по К. Leonhard) кататонии – симптоматические, непродолжительные – обнаруживают признаки продолжающегося течения процесса. На первый план в структуре ремиссии выступают резидуальные явления брадикинезии, мышечной ригидности, стереотипий.

С середины XX в., в целом ряде отечественных исследований, описываются варианты ремиссий, наблюдающиеся у больных кататонической формой шизофрении [12 – 16], протекающие с выраженными резидуальными кататоническими расстройствами. При этом, описываемые авторами в структуре постприступных состояний моторные симптомокомплексы (двигательная монотония, психомоторная ригидность, монотонная активность, изменения моторного профиля) квалифицируются в рамках дефицитарных изменений.

Так, Морозовым В.М. [17] и Тарасовым Ю.К. [18] выделяется гиперстенический вариант ремиссии, регистрируемый преимущественно в границах параноидной (с кататонно-параноидными приступами) и кататонической форм шизофрении. На первый план в структуре ремиссий выступают рудиментарные кататонические феномены – стереотипии. Движения пациентов, по данным клинических наблюдений авторов, утрачивают пластичности, приобретают рубленый, «скованный» характер, спектр мимических и пантомимических реакций обедняется. Подчеркивается наличие выраженных негативных (преимущественно – эмоциональных и когнитивных) расстройств – больные обращают на себя внимание окружающих «непрерывным, монотонным стремлением к деятельности» [17].

Работа Морозова В.М. и Тарасова Ю.К. инициировала целое направление исследований ремиссий при кататонической форме шизофрении. Позднее Мелехов Д.Е. [19], а вслед за ним и Ястребовым В. С. и Измайловой Л.Г. [20], выделяют ремиссии с дефектом типа «монотонной активности»

Психопатологическая структура ремиссий после приступов кататонно-гебефренической шизофрении, с дефектом типа «монотонной активности» Мелехова Д.Е., а также Ястребова С.В. и Измайловой Л.Г., наряду с сохраняющимися кататоническими феноменами (двигательная монотония, бедность двигательной экспрессии, моторные сте-

реотипии и т.д.), включает патохарактерологические расстройства и отчетливые негативные изменения – лишенные привязанностей, избегающие контактов с родными и близкими, формалисты, они неустанно стремятся к реализации стереотипной, лишенной творчества и абстракции, трудовой деятельности (резьба по дереву, уборка, изготовление однотипных деталей для станков и др.), ограничивая свою жизнь единожды заведенным укладом. Пациенты, как и в описаниях Морозова В.М., обретают черты утрированного педантизма.

Исследуя ремиссии, выступающие в клиническом пространстве кататонической шизофрении с выраженными проявлениями *catatonia gravis*, Ильина Н.А. и Захарова Н.В. [21], выделяет дискинетическую форму, психопатологическая структура которой включает описанные Мелеховым явления «монотонной активности».

Как видно из приведенных выше материалов, исследования авторов, посвященные изучению кататонических ремиссий, исполнены в рамках господствовавшей на протяжении XX-начала XXI вв. парадигмы, т.е. в границах кататонии (преимущественно – непрерывно протекающие формы), ограниченной рамками одной из наиболее злокачественных – кататонической – формы шизофрении (МКБ-9, МКБ-10).

Соответственно, «за кадром» остался широкий круг ремиссий, формирующихся при более благоприятно протекающих кататонических психозах, включенных в связи со сменой клинической парадигмы (DSM-5; МКБ-11), в клиническое пространство в том числе эндогенных заболеваний (шизофрении и расстройств шизофренического спектра) – в связи с чем в XXI веке рассматриваемая проблематика вновь приобретает особую актуальность.

Stober G. et al. [22], изучая клинические особенности периодической кататонии, отмечает наличие длительных межприступных ремиссий с сохранением моторных расстройств, степень выраженности которых варьирует от более легких (небольшая заторможенность или транзиторные гиперкинезы) до более тяжелых (грубые изменения всего психомоторного профиля). Варианты ремиссий с легкой выраженностью моторных симптомокомплексов, по наблюдениям автора, не сопровождаются значимым нарастанием негативных расстройств (пациенты трудоустраиваются, вступают в браки, заводят детей).

J. Morrison [23], в проспективном исследовании «Catatonia: Prediction of Outcome» («Кататония: прогнозирование исхода»), анализируя 250 историй болезни, выделяет случаи периодической кататонии, ремиссии между приступами которой – синдромальные с сохранением «мягких» кататонических расстройств (транзиторные явления гипо- и гиперкинезов) и нерезко выраженными негативными изменениями (возвращение к трудоспособности с переходом на более низкий уровень квалификации; проживание пациентов дома).

Описания клинических схожих с материалом Morrison ремиссий после приступов периодической кататонии (с преходящими моторными симптомокомплексами и анэргическими расстройствами) явлениями приводится в работах Р. Brauning [24], а также Kruger с соавт. [25].

Среди актуальных отечественных публикаций внимания в плане анализа постприступных состояний заслужи-

вает исследование Кузнецова А.В. [26]. Автором приводится типология межприступных кататонических ремиссий, дифференцированных по степени тяжести резидуальных двигательных симптомокомплексов. В качестве одного из вариантов Кузнецов А. В. выделяет группу с остро манифестирующими в структуре эндогенного приступа «значимо выраженными» кататоническими расстройствами, практически полностью редуцирующимися к моменту выписки<sup>1</sup>.

Таким образом, на актуальном этапе особую актуальность приобретает изучение ремиссий, формирующихся после приступов периодической кататонии [27].

## Материал и методы

Цель исследования – разработка типологии ремиссий, формирующихся по миновании приступов периодической кататонии, выступающей в клиническом пространстве шизофрении и расстройств шизофренического спектра (РШС).

Для достижения поставленной цели установлен ряд задач:

1. Психопатологическая квалификация ремиссий, формирующихся по миновании приступов периодической кататонии;

2. Установление вклада процессуальных (позитивных/негативных расстройств), кататонических и патохарактерологических дименсий в формирование ремиссий.

В качестве основных методов исследования выступали: клинко-катамнестический (наблюдение более 3-х лет по миновании приступов), психометрический, статистический.

Материал исследования составили 30 пациентов с диагнозом шизофрении и РШС (МКБ-10; DSM-5), находящихся на амбулаторном наблюдении после стационарного лечения приступов периодической кататонии<sup>2</sup> [27] в 1 и 2 отделениях ФГБНУ НЦПЗ.

### Критерии включения:

1. Верифицированный диагноз шизофрении (F20 по МКБ-10) или РШС (F21, F25 по МКБ-10), протекающих с экзаксациями по типу приступов периодической кататонии (с манифестацией кататонических расстройств в структуре приступа).
2. Соответствие психического состояния пациентов на момент исследования международным критериям ремиссий.
3. Длительность болезни не менее 5 лет, позволяющая определить траекторию развития кататонических расстройств и динамику патохарактерологических дименсий;
4. Возраст от 18 до 55 лет;
5. Наличие добровольного информированного согласия пациентов на проведение обследования.

### Критерии невключения:

1. Превышение диагностического порога по шкале экстрапирамидных расстройств (SAS >3);

2. Врожденная умственная отсталость (F70-79, МКБ-10; 6A00, ICD-11);
3. Когнитивное снижение, достигающее уровня деменции (F00-03, МКБ-10; 8A20-8A23, 8A2Y-8A2Z, ICD-11);
4. Злоупотребления ПАВ (F10-19, МКБ-10; 6C40-6C49, 6C4A-4C4Z, ICD-11).
5. Наличие тяжелой соматической патологии в стадии декомпенсации.

Социо-демографические показатели выборки представлены в табл. 1.

Показатель	Значения n (%)
Возраст (лет)	26,3±4,7
<i>Клиническая характеристика</i>	
средняя длительность ремиссии (месяцев)	20,4±14,5
число госпитализаций в психиатрический стационар	2,2±0,3
<i>Семейный статус</i>	
состоят в браке	5 (16,7)
разведены	3 (10)
никогда не состояли в браке	22 (73,3)
<i>Образование</i>	
высшее	14 (46,7)
неоконченное высшее	9 (30)
среднее специальное	5 (16,6)
среднее общее	2 (6,7)
<i>Трудовой статус</i>	
работают	13 (43,3)
не работают	14 (46,7)
из них:	
иждивенцы	21 (70)
инвалиды по психическому заболеванию	4 (13,3)

## Результаты

Анализ данных собственного катамнестического исследования позволяет установить основные характеристики, свойственные ремиссиям, формирующимся по миновании приступов периодической (гипо-, пара- и мультикинетической – Лобанова, Пискарев, 2023 [27]) кататонии.

В первую очередь, все постприступные состояния относятся к группе ремиссий, связанных с необходимостью для сохранения стабильного психического статуса приема поддерживающей психофармакотерапии (у 8 больных при попытке отмены ПФТ регистрировалось появление психопатологической симптоматики аффективно-кататонического спектра). В 10 набл. (все – группы мультикинетической кататонии) в ответ на попытки снижения высоких доз нейролептиков на этапе поддерживающей психофармакотерапии остро манифестировали позитивные расстройства (явления малого психического автоматизма, транзиторные бредовые вспышки), нарастала тяжесть кататонических симптомокомплексов – что позволяет квалифицировать рассматриваемые состояния после присту-

<sup>1</sup> При этом нозологическая квалификация рассматриваемых наблюдений в интерпретации Morrison, Brauning и Kruger весьма дискуссионна (в связи с незначительной выраженностью негативных расстройств в межприступном периоде авторы постулируют необходимость квалификации периодической кататонии в границах аффективной патологии) – однако, рассмотрение этого вопроса находится за пределами проблематики настоящей диссертации.

<sup>2</sup> **Гипокинетическая кататония.** Моторные расстройства манифестируют в структуре затяжных депрессий, развивающихся в рамках реакции «отказа» в клиническом пространстве расстройств шизофренического спектра. Двигательные симптомокомплексы представлены простыми гиперкинезами (тикоподобные стереотипные движения, ограниченный размахистый тремор в дистальных отделах конечностей или генерализованный тремор по типу «тряски»), сменяющимися на высоте тревожного аффекта субступорозными феноменами.



Таблица 2. Сравнительные психометрические показатели по типам ремиссий.

Показатели	Ремиссии по типу развития личности (n=20)		Ремиссии по типу симптоматических (n=10)	P
	психастенического круга (n=10)	истерического круга (n=10)		
<b>BFCRS</b>				
Общий балл	6,6±0,2	8,8±0,3	22,5±0,5	между 1 и 2: p<0,05 между 1 и 3, а также 2 и 3: p<0,01
<b>SANS</b>				
Апатия–абулия	2,4±0,2	1,9±0,3	4,1±0,3	между 1 и 2: p<0,05 между 1 и 3, а также 2 и 3: p<0,01
Ангедония–асоциальность	1,7±0,4	2,6±0,2	3,8±0,4	между 1 и 2: между 1 и 3, а также 2 и 3: p<0,01
<b>GAF</b>				
	74,4±5,6	67,4±7,4	43,5±8,3	между 1 и 2: p<0,05 между 1 и 3, а также 2 и 3: p<0,01

пов мультикинетической кататонии в границах терапевтических ремиссий с явлениями т.н. «зашторенного психоза».

Второе отличительное свойство рассматриваемой группы состояний, не противоречащее их квалификации в качестве ремиссий – ретенция в психопатологической структуре моторных симптомокомплексов.

О допустимости анализа обсуждаемых состояний в рамках периодов стабилизации эндогенного процесса свидетельствует низкая функциональная активность сохраняющихся моторных симптомокомплексов. Кататонические феномены не получают дальнейшей трансформации на протяжении всего периода ремиссии, не сопровождаются прогрессивным нарастанием негативных расстройств и не препятствуют восстановлению социально-бытовой (16,7% – вступили в брак), а в ряде случаев и трудовой (30% – работают) адаптации пациентов.

Третье, общее для группы ремиссий при периодической кататонии свойство – сопряженность клинической картины ремиссий (в т.ч. – профиля двигательных расстройств) с психопатологической структурой приступа (персонифицированные моторные феномены – при пара- и гипокинетической кататонии; остаточные, аттенуированные кататонические расстройства – при ремиссиях мультикинетической кататонии).

В соответствии с результатами исследования, могут быть выделены 2 варианта ремиссий при периодической кататонии- дифференцированные как по психопатологической структуре (что подтверждается так же данными психометрического исследования – табл. 2), так и по фактору длительности:

1. по типу развития личности, пролонгированные (более 2-х лет) с персонифицированными моторными феноменами и нажитыми патохарактерологическими расстройствами: а) психастенического круга (10 набл); б) ипохондрического круга (10 набл) – формируются в постприступных периодах гипо- и паракинетической кататонии;

2. по типу симптоматических, с признаками продолжающегося течения, кратковременные (до полугода), с симптомокомплексами *catatonia mitis* (K. Kahlbaum [28]) – формируются в постприступных периодах мультикинетической кататонии.

**Ремиссии по типу развития личности психастенического круга** (10 набл., все – муж., средняя длительность ремиссии – 3,1±0,4 лет).

Становление ремиссии происходит спустя 8,7±2,1 месяца по миновании приступа гипокинетической кататонии.

На первый план выступает трансформация личностного склада, соответствующего критериям ананкастного РЛ, сопровождающаяся формированием черт тревожной мнительности, нерешительности, склонности к навязчивым сомнениям в правильности совершенных действий и болезненной рефлексии, приобретающей в ряде случаев характер «умственной жвачки» [29]. Патохарактерологическая трансформация сопровождается гиперэстезией в сфере интерперсональных отношений, фиксацией стойкого кататимно-окрашенного сенситивного комплекса с ощущением собственной несостоятельности, навязчивым самонаблюдением с непрерывным анализом своих эмоциональных и поведенческих реакций, результатов собственной интеллектуальной деятельности, характеристик собственной личности («спазм рефлексии» по Ladee G. [30]).

Нарастающие на этапе стабилизации эндогенного процесса патохарактерологические расстройства обнаруживают себя в формировании черт патологической нерешительности. Чуждые амбициозности и лишённые толерантности к психоэмоциональным стрессорам пациенты заранее отказываются от предложений повышения профессионального стандарта, ограничивают учебную и профессиональную реализацию низким уровнем квалификации, опасаются вступления в романтические отношения.

Спектр негативных изменений ограничивается парциальными расстройствами апато-абулического круга (сни-

**Паракинетическая кататония.** Моторные феномены манифестируют в клинической картине психогенно-провоцированных (по типу «ключевого переживания» или «удара судьбы») затяжных истероаффективных психозов. В клинической картине преобладают изолированные моторные пароксизмы («зависания», локализованные ощущения скованности, выкручивание кистей рук, подёргивания плечами, повторяющиеся повороты, запрокидывания головы и др.) и псевдофасцикуляции (подёргивания уголков рта, «сведение» языка, спазмы лицевой мускулатуры, мышц отдельных участков тела и т.д.). На высоте приступа двигательные расстройства круга паракинетической кататонии обнаруживают аффилиацию к феномену кинестетического автоматизма – сопровождаются ощущением утраты подконтрольности моторных актов.

**Мультикинетическая кататония.** Моторные расстройства манифестируют в структуре кататано-параноидных и галлюцинаторно-параноидных приступов. Двигательные симптомокомплексы реализуются чередованием гипо- и гиперкинетических феноменов, достигающих уровня *catatonia gravis* – мышечная ригидность, восковая гибкость, феномены *mitgehen* (автоматическое послушание) и *gegenhalten* (негативизм), состояния полной двигательной иммобилизации, грубые формы психомоторного возбуждения. Усложнение кататонической симптоматики с развитием приступа реализуется присоединением онейроидных расстройств.

жение уровня психофизической активности, утомляемость).

Отличительными характеристиками сохраняющихся по миновании приступа моторных расстройств являются: 1) персонифицированный характер двигательных симптомов; 2) тенденция к трансформации психопатологической структуры кататонических симптомокомплексов – из гипокINETической в стереотипную кататонию [31;32] со сменой гипокINETического полюса двигательных расстройств явлениями стереотипной моторной активности.

На первый план выступают приобретающие характер нажитых перманентных свойств двигательной активности явления дискинетопатии [21] – двигательная заторможенность, скованность движений, моторная неловкость, дублирование обедненных мимических и пантомимических реакций.

Образ жизни приобретает монотонный характер, проявляется склонность к однотипной, автоматизированной двигательной активности и хобби, требующие длительного удержания однообразной позы или исполнения стереотипных действий (многокилометровые поездки на велосипеде, многочасовые прогулки в одиночестве, увлечение марафоном, сборка декоративных моделей и пазлов, создание картин из повторяющихся геометрических фигур).

Таким образом, в пользу психопатологической квалификации обсуждаемых состояний в рамках персонифицированных двигательных симптомокомплексов, выступающих в клиническом пространстве ремиссий при приступах гипокINETической кататонии, свидетельствует целый ряд клинических характеристик.

В первую очередь – данные, относящиеся к структуре кататонических симптомокомплексов, по материалам данным психометрического исследования, двигательные расстройства ограничиваются мягкой степенью выраженности (табл. BFCRS).

Во-вторых, относительно благоприятные показатели социально-трудовой адаптации пациентов (6 набл./60% – работают со снижением трудовой квалификации).

**Ремиссии по типу развития личности ипохондрического круга** (10 набл., все – жен., средняя длительность ремиссии –  $2,5 \pm 0,4$  лет).

Становление ремиссии происходит спустя  $6,3 \pm 2,5$  месяца по миновании приступа паракINETической кататонии, протекающего с преобладанием в клинической картине истероформных симптомокомплексов.

Личностная деформация сопровождается формированием явлений невротической ипохондрии (истероипохондрии), реализующейся на уровне патохарактерологических образований. Пациенты обретают несвойственную им конституционально фиксацию на сфере собственного физического здоровья – систематически проходят диспансеризацию, при минимальном недомогании сдают целый спектр анализов, зачитываются научно-популярной медицинской литературой.

Механизм формирования нажитого ипохондрического развития, как и в предыдущем варианте ремиссий, реализуется по типу антиномного сдвига, сопровождающегося сменой истерических дименсий экспансивного полюса (гистрионных, истеро-возбудимых) личностными симп-

томокомплексами дефензивного полюса (преимущественно – круга конверсионной истерии). Выступающие на первый план по миновании приступа черты мнительности и обостренного самонаблюдения в отношении собственного здоровья: минимальные проявления соматической патологии, или же какие-либо конверсионные расстройства, истероалгии и т.д. – отныне провоцируют у пациентов зоофобические реакции (очаг гиперпигментации кожи – канцерофобию, тахикардия – кардиофобию; появление кожных высыпаний – спидофобию и др.), возникновение которых связано с многочисленными обследованиями с перепроверкой полученных результатов у нескольких специалистов.

Закрепляющиеся по миновании приступа двигательные расстройства (табл. 2) принимают форму «кататонического поведения» (catatonic behavior – F.Irani, S. Kalkstein [33]; Наджаров Р.А. [34]) – изменение общей моторики (раскачивания, транзиторные тикоподобные сокращения мышц), кратковременные эпизоды «застываний», склонность к импульсивному поведению в ответ на психогенные провокаторы и т.д.

Негативные расстройства ограничиваются легкой степенью выраженности (табл. 2) с преобладанием изменений эмоционального спектра (в отличие от изменений, регистрируемых в структуре ремиссий после приступов гипокINETической кататонии), что находит отражение в нарастании черт эгоцентризма, прагматизма, снижении чувственного компонента межперсональных привязанностей, формировании эксплуативного поведения (подчинение жизни окружающих реализации потребностей, обусловленных чертами ипохондрического эгоцентризма).

**Ремиссий по типу симптоматических, с признаками продолжающегося течения, кратковременные** (до полугода), с симптомокомплексами catatonia mitis (10 набл., 7 – муж.; 3 – жен.; средняя длительность ремиссии –  $5,7 \pm 1,3$  месяцев).

В период становления ремиссии в рудиментарной форме закрепляются феномены мультикинетической кататонии (альтернатива гипер- и гипокИНЕЗОВ), определяющие клиническую картину предшествующего приступа.

Кататонические изменения охватывают всю моторику – движения пациентов приобретают рубленый характер, утрачивается согласованность моторных актов, сохраняется фиксация взора. Закрепляются моторные стереотипии, не препятствующие жизнедеятельности, и не доставляющие пациентам субъективного дискомфорта (хлопки, поочередное сгибание ног в коленях, покусывание губ, втягивание щек и др.).

Пациентам свойственны аутохтонно возникающие периоды ухудшения состояния со спутанностью, сопровождающиеся двигательным возбуждением или, наоборот, заторможенностью (в отличие от приступов импульсивного поведения, обнаруживающих связи с психогенными провокаторами в ремиссиях паракINETической кататонии)

Сохраняющиеся субступорозные состояния определяются принятием лежачего положения с длительным удержанием эмбриональной позы, задержкой реакции на обращенную речь, манкированием приемами пищи и исполнением гигиенических процедур.

В ряде случаев (3 набл.) субступорозные состояния сопровождаются актуализацией рудиментарных галлюцинаторных феноменов (отрывочные, неразборчивые зрительные и вербальные обманы восприятия по Концевому В.А., Дружининой Т.А. [35;36])

Кратковременные эпизоды психомоторного возбуждения протекают с импульсивным немотивированным поведением (хаотичные движения руками, бег по комнате и др.), гебефрено-кататоническими феноменами (гримасничанье, дурашливость, танцевальные движения), деструктивным и самоповреждающим поведением (ломка предметов, нанесение ударов по стенам, удары головой о подушку, нанесение себе щипков, шлепков и расчесов).

Негативные расстройства в структуре ремиссий этого типа достигает наибольшей выраженности (SANS), и отличаются тотальностью (включают дефицитарные изменений в волевой, эмоциональной и интеллектуальной сфере) – что подтверждается высоким уровнем инвалидизации (6 набл. – инвалиды 2 группы по психическому заболеванию). Пациенты утрачивают способность к реализации трудовой деятельности, отличаются пассивностью, бездеятельностью, формируют зависимость от патронажа значимого другого. Компенсация пациентов реализуется на уровне бытовой активности – больные помогают родственникам с выполнением домашних обязанностей (уборка, стирка, глажка, мытье посуды), посещением магазинов (с заранее написанным перечнем продуктов), уходом за питомцами.

Эмоциональный диапазон резко ограничен – выраженная аутизация с нарастанием эмоциональной холодности, утратой потребности в формировании новых межперсональных контактов. Социальные коммуникации ограничиваются поддержанием формальных контактов (преимущественно – виртуальных) с давними знакомыми и кругом семьи.

Обсуждаемый тип ремиссий наиболее соответствует состояниям, описываемым Измайловой Л.Г. [37] в рамках приступообразно-прогредиентной шизофрении, Фавориной В.Н. [38], Дружининой Т.А. [36] и Акоповой Л.И. [39] – онейроидной кататонии.

## Заключение

В рамках настоящего исследования разработан новый подход к систематике ремиссий, в основу которого положены не только ремиссии, ограничивающиеся проявлениями, отражающими течение (с периодами относительной стабилизации) эндогенного процесса и социально-трудовой дезадаптации, но и ремиссии, в формировании которых соучаствует динамика расстройств личности.

## Список литературы:

- Hecker E. Die Hebefrenie//Archiv f. pathol. Anat. – 1871. -Vol.52. – P.394–429. <https://doi.org/10.1007/BF02329963>
- Arndt R. Lehrbuch der Psychiatrie// Wien, Leipzig: Urban und Schwabenberg – 1883.
- Neisser, C. Über die Katatonie: ein Beitrag zur klinischen Psychiatrie. (No Title) – 1887.
- Aschaffenburg, G., ed. Handbuch der Psychiatrie // Leipzig: Deuticke. – 1911
- Чиж В.Ф. Кататония//Обзор психиатрии – 1903.
- Осипов В.П. Кататония Kahlbaum'a / – Казань: Типо-Лит. Имп. Ун-та – 1907. – 540 с.
- Kraepelin E. Der psychologische Versuch in der Psychiatrie // Psychologische Arbeiten. – 1896. – Vol. 1. – P. 1-91.
- Wernicke C. Grundriss der Psychiatrie in Klinischen Vorlesungen. Leipzig // Verlag von Georg Thieme – 1900. – p.408-438.
- Ilberg G. Das Jugendirrese (Hebefrenie und Katatonie) // Leipzig: Breitkopf und Härtel (Sammlung klinischer Vorträge, Nr. 224, eds: von Bergmann E, Erb W, von Winckel F) – 1898.
- E. Meyer. Beitrag zur Kenntniss der acut entstanden Psychosen und der Katatonischen Zustände // Archiv für Psychiatrie. B. 32. II. 3. – 1899.- Vol.8. – p. 780-902
- Kleist K., Leonhard K., Schwab H. Die Katatonie auf Grund katamnestischer Untersuchungen. // Z. f. d. g. Neur. u. Psych. – 1940. – Vol.168 – p.535–586. <https://doi.org/10.1007/BF02871574>
- Морозов В.М., Тарасов Ю.К. Некоторые типы спонтанных ремиссий при шизофрении // Журн. невроп. и психиатр – 1951. – т.51. – №4 – 4447 с.
- Зеневич Г.В. Ремиссии при шизофрении // М: Медицина – 1964. – 216 с.
- Мелехов Д.Е. Клинические основы прогноза трудоспособности при шизофрении // М.: Медгиз – 1963 – 198 с.
- Альтман А.Л. Проблема выздоровления и компенсации при шизофрении // М.: Медицина – 1971 – 127 с.
- Ястребов В.С. Внебольничная помощь – основное звено психиатрической службы // Социальная и клиническая психиатрия – 1998. – Т. 8. – № 2. – 63-67 с.
- Морозов В.М. Ремиссии при шизофрении и вопросы трудовой экспертизы и трудоустройства // Журн. невропатол. и психиатр. им. С.С.Корсакова – 1953. – Вып. 10 – 770–774 с.
- Тарасов Ю. К. Спонтанные ремиссии при шизофрении // Труды Института имени Ганнушкина – 1936. – Вып. 1. – 127-151 с.
- Мелехов Д.Е. Клинические основы прогноза трудоспособности при шизофрении // Букинист – 1963. – 200 с.
- Смулевич А.Б., Измайлова Л.Г., Ястребов В.С. Типология дефектных состояний с синдромом монотонной активности у больных шизофренией (к проблеме поздних ремиссий) // Журн. невропатол. и психиатр. им. С.С. Корсакова – 1976 – Вып. 9. – 1372-1379 с.
- Ильина Н. А., Захарова Н. В. Длительные ремиссии дискинетического типа при приступообразной шизофрении // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2010. – Т. 110. – №. 12. –17-23 с.
- Stöber G., Franzek E., Beckmann H. et al. Exposure to prenatal infections, genetics and the risk of systematic and periodic catatonia // J. Neural. Transm. (Vienna) – 2002 May. – Vol109(5-6)- p. 921-9. <https://doi.org/10.1007/s007020200075>.
- Morrison JR. Catatonia: prediction of outcome // Compr Psychiatry. – 1974 Jul-Aug – Vol 15(4) – p. 317-24. [https://doi.org/10.1016/0010-440x\(74\)90053-4](https://doi.org/10.1016/0010-440x(74)90053-4).
- Brauning P, Kruger S, Shugar G. Prevalence and clinical significance of catatonic symptoms in mania // Compr. Psychiatry. – 1998 – Vol. 39. – p. 35–46 [https://doi.org/10.1016/S0010-440X\(98\)90030-X](https://doi.org/10.1016/S0010-440X(98)90030-X)
- Krüger S, Bräunig P. Catatonia in affective disorder: new findings and a review of the literature // CNS Spectr. – 2000 Jul – Vol. 5(7) – p. 48-53. <https://doi.org/10.1017/s1092852900013390>.
- Незнанов, Н. Г. Клинико-психопатологические аспекты патоморфоза кататонических расстройств / Н. Г. Незнанов, А. В. Кузнецов // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени ВМ Бехтерева. – 2020. – №1. – С. 64-71.
- Пискарев М.В., Лобанова В.М., Ильина Н.А. Периодическая кататония при расстройствах шизофренического спектра // Журнал неврологии



- и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2023 – №123(8) – 98–106 с. <https://doi.org/10.17116/jnevro202312308198>
28. Kahlbaum K.L. Die Katatonie oder das Spannungsirresein. // Eine klinische Form psychischer Krankheit. Berlin – 1874.
29. Legrand de Seulle. La Folie du claude // Paris – 1875.
30. Ladee G.A. Hypochondriacal syndromes // Amsterdam: Elsevier – 1966.
31. Kleist K. Die Katatonie auf Grund katamnesticcher Untersuchungen // Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie. – 1937. – Vol. 157. – №1. – P. 479-556.
32. Борисова П.О., Лобанова В.М. Стереотипная кататония // ПСИХИАТРИЯ. – 2022 – 20(3) – 28-38 с. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-3-28-38>
33. Irani F. Neuropsychological performance in older patients with schizophrenia: a meta-analysis of cross-sectional and longitudinal studies // Schizophrenia Bull. – 2010. – 37 – p. 1318-1326.
34. Наджаров, Р.А. Формы течения шизофрении. Шизофрения: мультидисциплинарное исследование // Под ред. А.В. Снежневского. – М: Медицина. – 1972 – том. 1 – 31–76 с.
35. Концевой В.А. Клиническая типология острых параноидных состояний при шизофрении с приступообразно-прогредиентным течением // Журн. невропатол. и психиат. – 1971 – №1 -118-125.
36. Дружинина Т. А. О клинических особенностях кататонической формы шизофрении: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: Дружинина Тамара Анатольевна. – М., 1956. – 15 с.
37. Измайлова, Л.Г. Об одном из вариантов длительных ремиссий при приступообразно-прогредиентной шизофрении (клинико-катамнестическое исследование): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М. -1976. – 178 с.
38. Фаворина В.Н. О периодической шизофрении с парафренным синдромом // Журн. невропат. и психиатр, им. С.С. Корсакова – 1956 – № 12. – 942-948 с.
39. Аكوпова ИЛ. Типология онейроидной кататонии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова.1965;11: 1710-1716.

*Дата поступления: 02.02.2024*

*Received: 02.02.2024*

*Принята к печати: 16.02.2024*

*Accepted: 16.02.2024*

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflicts of interest.*

# Дезадаптивные личностные, нейропсихологические и социально-психологические факторы у подростков с отклоняющимся самоповреждающим поведением

Р.И. Антохина<sup>1</sup>, Е.К. Немцева<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Старший преподаватель кафедры клинической психологии и психотерапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, [rozaliana8@mail.ru](mailto:rozaliana8@mail.ru)

<sup>2</sup> Ассистент кафедры психиатрии, медицинской психологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, [k8nemtseva@yandex.ru](mailto:k8nemtseva@yandex.ru)

## Резюме

Согласно теоретическим данным, проводится сопоставление склонности к самоповреждающему поведению с аддиктивными паттернами на основе объединяющих поведенческих, психических и психологических факторов в рамках клинического подхода. До сих пор в малой степени изучены эмоциональная регуляция, когнитивное функционирование, особенности отклоняющегося поведения, социально-психологические особенности у подростков с самоповреждениями в зависимости от наличия или отсутствия суицидальной цели. Колумбийской шкалой оценки тяжести суицидов, опросником для изучения девиантного поведения, краткой оценкой когнитивных функций, опросником эмоциональной регуляции исследованы 156 подростков с несуйцидальными самоповреждениями и 148 подростков с суицидальным поведением. Результаты изучения когнитивной регуляции эмоций убедительно свидетельствуют о наличии ярко выраженного когнитивно-аффективного дисбаланса со сдвигом в сторону дефицита эффективных стратегий преодоления эмоциогенных ситуаций у подростков с суицидальным поведением. У подростков с суицидальными самоповреждениями обнаружена склонность к различным проявлениям девиаций. В большей степени нарушена аффективная интерференция, проблемно-решающее поведение, оперативная память, подавление эмоций у подростков с суицидальным поведением по сравнению с подростками с несуйцидальными самоповреждениями.

**Ключевые слова:** суицидальное поведение, несуйцидальное самоповреждающее поведение, эмоциональная регуляция, когнитивное функционирование, отклоняющееся поведение.

**Для цитирования:** Антохина Р.И., Немцева Е.К. Дезадаптивные личностные, нейропсихологические и социально-психологические факторы у подростков с отклоняющимся самоповреждающим поведением. Психиатрия и психофармакотерапия. 2024; 1: 31–35. DOI: 10.62202/2075-1761-2024-26-1-31-35

## Maladaptive personality, neuropsychological and socio-psychological factors in adolescents with deviant self-harming behavior

R.I. Anokhina, E.K. Nemtseva

<sup>1</sup> Senior Lecturer at the Department of Clinical Psychology and Psychotherapy Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Orenburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, [rozaliana8@mail.ru](mailto:rozaliana8@mail.ru)

<sup>2</sup> Assistant of the Department of Psychiatry, Medical Psychology Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Orenburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, [k8nemtseva@yandex.ru](mailto:k8nemtseva@yandex.ru)

## Abstract

According to theoretical data, the propensity to self-injurious behavior is compared with addictive patterns based on unifying behavioral, mental and psychological factors within the framework of a clinical approach. Emotional regulation, cognitive functioning, features of deviant behavior, and socio-psychological characteristics in adolescents with self-harm, depending on the presence or absence of a suicidal goal, have been studied to a small extent so far. The Columbia Suicide Severity Assessment Scale, a questionnaire for the study of deviant behavior, a brief assessment of cognitive functions, and an emotional regulation questionnaire examined 156 adolescents with non-suicidal self-harm and 148 adolescents with suicidal behavior. The results of the study of the cognitive regulation of emotions convincingly indicate the presence of a pronounced cognitive-affective imbalance with a shift towards a deficit of effective strategies for overcoming emotional situations in adolescents with suicidal behavior. Adolescents with suicidal self-harm have a tendency to various manifestations of deviations. Affective interference, problem-solving behavior, operative memory, and emotion suppression are more impaired in adolescents with suicidal behavior compared to adolescents with non-suicidal self-harm.

**Keywords:** suicidal behavior, non-suicidal self-harming behavior, emotional regulation, cognitive functioning, deviant behavior.

**For citation:** Anokhina R.I., Nemtseva E.K. Maladaptive personality, neuropsychological and socio-psychological factors in adolescents with deviant self-harming behavior. Psychiatry and psychopharmacotherapy. 2024; 1: 31–35. DOI: 10.62202/2075-1761-2024-26-1-31-35

## Введение

Согласно литературным данным на основе объединяющих поведенческих, психических и психологических факторов можно сопоставить склонность к самоповреждениям с аддиктивным поведением [1, 2]. Поскольку на понимание самоповреждений оказывает влияние и его концептуализация в рамках различных моделей: аддикции, аутоагрессии, эмоциональной регуляции, у нас есть возможность провести аналогию между аддиктивным и самоповреждающим поведением [3]. В обоих типах поведения (и в самоповреждающем, и в аддиктивном) можно выделить такие аспекты, как «импульсивность – компуль-

сивность» [4]. Н.А. Польская отмечает также другое направление исследований – изучение аддиктивных механизмов самоповреждающего поведения. Суть исследований заключается в попытке выделить в самоповреждающем поведении компоненты аддикции, такие как компульсивность, неконтролируемость, невозможность прекратить такой тип поведения, несмотря на очевидные негативные последствия [5]. Схожесть самоповреждающего поведения и аддикции также отмечается в DSM-5. Аутоагрессивное поведение (АП) чаще всего встречается в раннем и среднем подростковом возрасте, частота которого обычно снижается с наступлением ранней зрелости [5,

6]. Начало АП было связано, как правило, с пубертатной фазой, а не с хронологическим возрастом [5-7]. Подростки с АП, как с суицидальной, так и с несуйцидальной целью, чаще используют в своем поведении стратегии избегания, уклонения от принятия ответственности вследствие отсутствия веры в собственные возможности, испытывают страх неудачи в будущем, опасаются чрезмерной эмоциональной вовлеченности в проблему [8, 9]. Исследования подтверждают, что эмоции являются мощным и распространенным двигателем процессов суждения и принятия решений [8, 9]. Согласно гипотезе соматических маркеров A.R. Damasio, эмоциональные процессы могут направлять поведение и влиять на принятие решений, в том числе и касающихся АП [10]. В мировых исследованиях все чаще рассматривается, что эмоции – это аффективные состояния, имеющие возбуждающие или мотивационные свойства, которые могут играть решающую роль в принятии решений [11, 12]. Признано, что эмоции влияют как на рискованные решения, так и на когнитивную «фиксацию» [13]. Эмоции, которые возникают в результате выбора решения, могут привести к смещению или перераспределению рациональных действий [13]. Отражая растущее признание роли эмоций в принятии решений, J.S. Lerner с соавторами предложили модель выбора суждений и принятия решений, «наполненную эмоциями» [11]. Эта модель постулирует идею о том, что улучшение/ухудшение эмоций или суждений и принятие решений зависит от взаимодействия когнитивных и мотивационных механизмов. Согласно R.L. Leahy [14], модель эмоциональных схем – это когнитивная модель оценки своих и чужих эмоций, где схемы представляют собой интерпретации, атрибуции и другие когнитивные оценки эмоций, а также стратегии эмоционального регулирования. Данная модель эмоциональной схемы отражает два стиля совладания с эмоциями: нормализующий и патологический. В нормализующем стиле преодоления негативные эмоции могут быть приняты и выражены, являются временными. С другой стороны, в патологическом стиле преодоления негативные эмоции рассматриваются как уникальные для себя, будут длиться бесконечно и их необходимо подавлять или контролировать.

**Цель исследования:** изучить дезадаптивные личностные и нейропсихологические факторы у подростков с отклоняющимся самоповреждающим поведением.

### Материал и методы исследования

Исследование проведено в период с марта по декабрь 2023 г. на базе амбулаторного и стационарного отделений ГБУЗ «Оренбургская областная клиническая психиатрическая больница №1», ГБУЗ «Оренбургская областная клиническая психиатрическая больница №2». На первом этапе с использованием клинко-психологического метода обследовано 304 пациента, поступивших на стационарное лечение, в возрасте от 15 до 17 лет (средний возраст 16,1 года), свободно владеющих русским языком. На втором этапе из всех испытуемых с учетом клинко-анамнестических данных, а также Колумбийской шкалы серьезности суицидальных намерений (Columbia Suicide Severity Rating Scale), позволяющей дополнительно дифференцировать суицидальные и несуйцидальные самоповрежде-

ния [15], сформирована основная группа из 156 человек с несуйцидальным самоповреждающим поведением (НССП). Критериями включения (соответствие критериям DSM-V) являлись: отсутствие намерения лишить себя жизни, «легкие» формы саморазрушающего поведения (самопорезы), высокий риск повторения самоповреждений без суицидальной цели. Из исследования исключали лиц с психической патологией, подпадающей под диагностические рубрики МКБ-10: органические, включая симптоматические, психические расстройства (F0.00-0.09), психические расстройства и расстройства поведения, связанные с употреблением психоактивных веществ (F10-19), шизофрения, шизотипические и бредовые расстройства (F20-29), умственная отсталость (F70-79), также исключались лица, принимавшие транквилизаторы, антихолинэргические или снотворные препараты менее чем за 3 дня до проведения обследования, а также были исключены из исследования подростки, имеющие тяжелые соматические заболевания. В группу сравнения вошли лица с суицидальным поведением (СП) в количестве 148 человек в возрасте от 15 до 17 лет (средний возраст 15,9 года) – подростки, которые проходили лечение в стационаре психиатрических больниц, самоповреждения были совершены с суицидальной целью. По полу и возрасту группы сопоставимы.

В ходе исследования использованы: клинический метод с обязательным сбором объективного анамнеза и интервью, а также оценкой тяжести суицида и суицидального риска по методике «Колумбийская шкала серьезности суицидальных намерений»; методика ВАС-А (Краткая оценка когнитивных функций при аффективных расстройствах); «Склонность к отклоняющемуся поведению» (А.Н. Орел); Опросник когнитивной регуляции эмоций CERQ; социально-психологическая анкета; статистический метод (описательная статистика, непараметрический U-критерий Манна-Уитни, данные вычислялись с помощью пакета статистического программного обеспечения IBM SPSS Statistics Subscription для Windows). Клиническую оценку всех пациентов проводили при поступлении, психологическую – после купирования острой психопатологической симптоматики.

### Результаты исследования

Социально-психологические характеристики двух групп представлены в таблице 1.

По данным оценки суицида и суицидального риска у всех подростков группы сравнения перед поступлением отмечалось желание умереть. На момент поступления 93% подростков с суицидальным поведением указывают на желание уйти из жизни. Различные формы аутоагрессивного поведения, как несуйцидального, так и суицидального, до первой госпитализации выявлены у всех пациентов основной группы. Прерванные попытки (попытки, предотвращенные самостоятельно) имели в прошлом 74% подростков группы сравнения.

На очень высоком уровне статистической значимости выявлены различия исследуемых групп по большинству анализируемых субшкал когнитивной батареи тестов. Подростки с СП продемонстрировали заметное снижение по большинству изученных когнитивных параметров по



Таблица 1. Характеристика социального статуса по данным анкетирования в основной группе и группе сравнения		
	Основная группа	Группа сравнения
<i>Воспитание и развитие</i>		
1. В полной семье с родными родителями	47%	33%
2. В полной семье с мачехой или отчимом	14%	13%
3. В неполной семье	31%	49%
4. В приемной семье	2%	5%
5. В детском доме	6%	0
<i>Отношения в семье</i>		
1. Теплые и доверительные	17%	5%
2. Конфликтные	19%	20%
3. Формальные	23%	30%
4. Частые наказания (иногда и физические)	13%	13%
5. Нестабильные	16%	22%
6. Не было родителей	4%	0
7. Многое из вышеперечисленного	8%	10%
<i>Материальное положение семьи</i>		
1. Высокий уровень дохода	15%	12%
2. Средний уровень дохода	36%	47%
3. Низкий уровень дохода	23%	36%
4. Материальное положение часто менялось	21%	5%
5. Не было родителей	5%	0

сравнению с подростками с НССП. Аффективный контроль (тест аффективной интерференции, тест подавления эмоций) достоверно ниже в группе подростков с СП (среднее значение, далее ср. зн., – 13,35+5,86, 15,38+5,76 соответственно, при  $p \leq 0,05$ ), чем в группе сравнения (ср. зн. 15,27+3,86, 17,37+3,56 соответственно, при  $p \leq 0,05$ ). Показатели проблемно-решающего поведения (тест «башня Лондона») и оперативной памяти достоверно выше у подростков с НССП (ср. зн. 33,45+8,78 и 32,85+5,45 соответственно, при  $p \leq 0,05$ ), чем у подростков с СП (ср. зн. 26,75+6,78 и 27,87+3,76 соответственно, при  $p \leq 0,05$ ). Выявленные данные позволяют связать нарушения социального поведения подростков, совершивших СП, и определенный дефицит когнитивного функционирования. Нарушение аффективного контроля у подростков с СП проявляется затруднениями эмоционального реагирования на жизненные события социально приемлемым образом. Под воздействием стрессовых обстоятельств, в тяжелых жизненных ситуациях подросткам с СП становится сложно принять адаптивное решение с помощью осознанных действий. Нарушается процесс планирования, который является одним из ключевых аспектов исполнительного (регуляторного) функционирования и необходим при решении новых задач, что включает в себя определение, организацию и интеграцию поведения, необходимого для операционализации намерения или для достижения цели. Дефицит рабочей (оперативной) памяти проявляется в снижении способности «держат в уме» небольшие фрагменты информации, необходимые для сиюминутной мыслительной деятельности, например для решения логической задачи или осознания сложной информации, что напрямую связано с проблемно-решающим поведением.

У подростков с СП в большей степени, нежели у подростков с НССП, снижены оценки по шкалам, соответствующим эффективным стратегиям регуляции эмоций

(«Позитивная перефокусировка», «Фокусирование на планировании», «Позитивная переоценка» и «Рассмотрение в перспективе»), а показатели деструктивных стратегий («Руминации» и «Катастрофизация») значимо выше по сравнению с подростками, которые наносят самоповреждения без суицидальной цели. Подростки с СП склонны к большему проигрыванию негативного эмоционального опыта в воспоминаниях, имеют сложности в понимании собственного эмоционального опыта, что затрудняет ориентацию на свои ценности в ситуациях эмоциональной наполненности (ср. зн. 15,63±1,35, при  $p \leq 0,001$ ) в сравнении с подростками с НССП (ср. зн. 14,63±1,35, при  $p \leq 0,001$ ), у которых тоже выявлен клинический уровень руминации. Лица основной группы легче относятся к стрессовым событиям за счет более объективной оценки происходящего (ср. зн. 13,2±0,97, при  $p \leq 0,001$ ) в сравнении с подростками группы сравнения, у которых катастрофизация с негативной оценкой происходящих событий более ярко выражена (ср. зн. 16,2±0,97, при  $p \leq 0,001$ ). Подростки с суицидальной аутоагрессией обвиняют себя, испытывая страх потери контроля при переживании сильных эмоций, поскольку считают, что эмоции опасны из-за того, что могут выйти из-под контроля (ср. зн. 16,9±2,47, при  $p \leq 0,001$ ), сильнее, чем подростки с НССП (ср. зн. 15,7±2,47, при  $p \leq 0,001$ ). Подростки основной группы в большей степени, чем подростки с СП, обладают способностью фокусироваться на планировании решения проблем (ср. зн. 11,3±0,99 и 12,3±0,99 соответственно, при  $p \leq 0,001$ ).

Анализ полученных данных по исследованию склонности к различным формам девиантного поведения позволяет констатировать высокую склонность подростков с СП к различным проявлениям девиантного поведения по некоторым шкалам. Подростки с СП могут с трудом выполнять предписанные им нормы, у них может наблю-

даться нарушение вполне нормальных элементарных запретов. Большинство испытуемых отличаются низкой склонностью к делинквентному поведению. Четверть подростков с НССП имеют среднюю склонность к делинквентному поведению. Это означает, что данные подростки находятся в «зоне риска» и характеризуются деформацией ценностных ориентаций. Количество их социальных связей уменьшается, у них могут возникнуть контакты с неформальными группами, которые в дальнейшем окажут отрицательное влияние на развитие и социализацию подростка. На этом уровне склонности к делинквентному поведению могут быть более выражены такие особенности поведения, как воровство, употребление алкогольных напитков и уход от организованной деятельности. Большинство опрошенных подростков с СП имеют высокий уровень склонности к аддиктивному поведению. Такие подростки характеризуются неспособностью к поддержанию каких-либо связей с другими людьми – все их связи носят лишь ситуативный характер. Они предрасположены к уходу от реальности посредством изменения своего психического состояния. Подростки с СП в большей степени, чем подростки с НССП, склонны к нарушению норм и правил (ср. зн. 11,27+2,42 и 10,27+2,42 соответственно, при  $p \leq 0,001$ ), к аддиктивному поведению (ср. зн. 16,97+4,04 и 15,87+4,04 соответственно, при  $p \leq 0,001$ ). Подростки с НССП в большей степени склонны к волевому контролю эмоциональных реакций (ср. зн. 10,87+3,04 и 12,37+4,02 соответственно, при  $p \leq 0,001$ ).

Выводы и обсуждение. Проведенное исследование выявило высокий суицидальный риск у подавляющего большинства подростков с СП в настоящем в виде выраженного желания умереть, наличия хотя бы одной суицидальной попытки в прошлом. У подростков с НССП отсутствуют клинические признаки суицидального поведения на момент исследования, суицидальный риск при этом имеет средний уровень, в том числе в силу часто повторяющихся несуйцидальных самоповреждений. Социально-психологические условия в процентном соотношении в некоторой степени хуже в группе подростков с СП, нежели в группе с НССП. Большая часть опрошенных с НССП проживали в полной семье с родными родителями, в отличие от подростков с СП, которые в основном имели неполную семью. Отношения в семьях у одних подростков с НССП конфликтные, у других теплые, а у подростков с СП – с частыми наказаниями, либо формальные. Результаты изучения когнитивной регуляции эмоций убедительно свидетельствуют о наличии ярко выраженного когнитивно-аффективного дисбаланса со сдвигом в сторону дефицита эффективных стратегий преодоления эмоциогенных ситуаций у подростков с СП.

Похожие результаты получены в недавнем исследовании, где подростки-пациенты обнаружили меньшее использование адаптивных стратегий регуляции эмоций и большее использование дезадаптивных [16]. Анализ полученных данных по методике выявления склонности к различным формам девиантного поведения позволяет констатировать высокую склонность подростков с СП к различным проявлениям девиантного поведения по некоторым шкалам методики, что сопоставляется с более ранней работой [1]. Наиболее выраженными среди подростков с

СП были нарушения аффективной интерференции, подавления эмоций, проблемно-решающего поведения, оперативной памяти по сравнению с подростками с НССП. Сложности принятия решений отражают более глобальную эмоциональную дисфункцию у подростков с СП, даже когда они не страдают текущим аффективным расстройством. Полученные в ходе нашего исследования нейropsychологические особенности СП подростков позволяют обозначить новые группы риска по указанной патологии. Исполнительные функции подростков с СП тесно взаимосвязаны с аффективным контролем. Чем хуже речевая беглость, концентрация, распределение, переключение внимания, тем ниже скорость формирования новых навыков, необходимых для поиска решений жизненных проблем. А это, в свою очередь, как подтверждает настоящее исследование, напрямую связано со способностью быстро переключаться с одного вида деятельности на другой, подавляя эмоции, используя так называемый гибкий стиль когнитивного мышления. Использование подростками ригидного когнитивного стиля в стрессовых ситуациях приводит к самоповреждениям. По данным Fikke L.T., Melinder A., Landrø N.I. исполнительные функции нарушены у подростков, совершающих несуйцидальные самоповреждения [17]. Нарушения деятельности орбито-фронтальной коры приводят к рискованному неадаптивному поведению. Орбито-фронтальная кора также связана с эмоциональной обработкой, необходимой для правильного принятия решения. Указанные различия социально-психологических, личностных и нейropsychологических параметров у подростков имеют практическую значимость, так как определяют «мишени» коррекционного воздействия и в разработке реабилитационных программ в зависимости от наличия или отсутствия суицидальной цели при совершении самоповреждений. Они направлены как на работу с эмоциональной регуляцией (в частности, в плане коррекции подавления, избегания выражения эмоций, чувства вины и стыда, способов эмоциональной регуляции и др.), профилактику аддиктивных форм поведения у лиц с самоповреждениями – направления вторичной и третичной психопрофилактики, так и на укрепление адаптационных возможностей личности подростков с НССП в рамках первичной психопрофилактики.

#### Список литературы:

1. Гринёва В.В. Самоповреждающее поведение как аддикция / В.В. Гринёва // Молодой ученый. – 2022. – № 28 (423). – С. 59-61. – URL: <https://moluch.ru/archive/423/93977/> (дата обращения: 12.12.2023).
2. Vasileva A.V., Bocharov V.V., Shishkova A.M. The Interrelation between personality dysfunctional level and family situation experience in family members affected by a close relative heroin addiction // *Dynamische Psychiatrie*, 2016, N274-278, p 248-266.
3. Польшая Н.А. Психология самоповреждающего поведения / Н.А. Польшая – Москва: ЛЕНАНД, 2017. – 320 с.
4. Чуева Е.Н. Самоповреждающее поведение детей и подростков // *Вестник КРАУНЦ. Гуманитарные науки*. 2017. – № 1 (29). – С. 71-77.
5. Абрамова А.А., Ениколопов С.Н., Ефремов А.Г. с соавт. Аутоагрессивное несуйцидальное поведение как способ совладания с негативными эмоциями // *Клиническая и специальная психология*. – 2018. – Том 7, № 2. – С. 1-20.

6. Hoi-Ching Wong B, Cross S, Zavaleta-Ramírez P. et al. Self-Harm in Children and Adolescents who Presented at Emergency Units During the COVID-19 Pandemic: An International Retrospective Cohort Study, *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* (2023), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2022.11.016>
  7. Любов Е.Б., Зотов П.Б., Банников Г.С. Самоповреждающее поведение подростков: дефиниции, эпидемиология, факторы риска и защитные факторы. *Сообщение I // Суицидология*. – 2019. – 4 (37). – С. 16-46.
  8. Агишева Д. И., Палаева Р. И., Антохин Е. Ю. Копинг-стратегии у подростков с аутоагрессивным поведением // *Neurodynamics. Журнал клинической психологии и психиатрии*. – 2019; 4. – С.20-27.
  9. Антохина Р.И., Антохин Е.Ю., Болдырева Т.А. Нейрокогнитивный профиль лиц молодого возраста, склонных к самоповреждению // *Психиатрия и психофармакотерапия*. – Том 22. – №4, 2020. – С.25-30.
  10. Bechara A., Damasio A.R., Damasio H., Anderson S.W. Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition* 1994; 50(1-3): 7-15.
  11. Lerner J.S., Li Y., Valdesolo P., Kassam K.S. Emotion and decision making // *Annu Rev Psychol*. – 2015; 66. – P.799. – Text : unmediated Kusev P., Purser H., Heilman R., et al. Understanding risky behavior: the influence of cognitive, emotional and hormonal factors on decision-making under risk // *Front Psychol*. – 2017;8. – P.102.
  12. Васильева А.В., Антохина Р.И., Антохин Е.Ю. Успешность стратегий прогнозирования и выраженность негативного детского опыта у подростков с несуйцидальным самоповреждением. / *Психическое здоровье*. – 2021. – № 6. – С. 25-36. Импакт фактор – 0,331 Keltner D.T., Lerner J.S. Emotion. // *The handbook of social psychology*. – 2010. – P. 317-352.
  13. Crane M.F., Brouwers S., Forrest K. et al. Positive affect is associated with reduced fixation in a realistic medical simulation // *Hum Factors*. – 2017;59(5). – P. 821-832.
  14. Leahy R.L., Tirsch D., Napolitano L.A. *Emotion Regulation in Psychotherapy: A Practitioner's / Leahy R.L.* – New York: Guilford Press.-2011.- 304 p. Leahy R.L. A model of emotional schemas // *Cognitive and Behavioral Practice*.-2002.-9(3). -P.177-190. – Text : unmediated
  15. Цукарзи Э.Э. Определение уровня суицидального риска с помощью Колумбийской шкалы оценки тяжести суицида (C-SSRS) // *Журнал "Современная терапия психических расстройств"*. – 2011. – № 2. – С.30-40.
  16. Qian H, Shu C, Feng L, et al. Childhood Maltreatment, Stressful Life Events, Cognitive Emotion Regulation Strategies, and Non-suicidal Self-Injury in Adolescents and Young Adults With First-Episode Depressive Disorder: Direct and Indirect Pathways. *Front Psychiatry*. 2022 Apr 12;13:838693. doi: 10.3389/fpsy.2022.838693. PMID: 35492724; PMCID: PMC9039129.
  17. Fikke LT, Melinder A, Landrø NI. Executive functions are impaired in adolescents engaging in non-suicidal self-injury. *Psychol Med*. 2011 Mar;41(3):601-10. doi: 10.1017/S0033291710001030. Epub 2010 May 19. PMID: 20482935.
- Вклад авторов:* Авторы провели эмпирическое исследование с интерпретацией результатов и их статистическим анализом.  
*Финансирование:* Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда №23-25-00397, <https://rscf.ru/project/23-25-00397/>  
*Дата подготовки статьи:* 09.12.2023.
- Дата поступления:* 11.01.2024  
*Received:* 11.01.2024  
*Принята к печати:* 29.01.2024  
*Accepted:* 29.01.2024
- Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare no conflicts of interest.*



# Оценка назальных симптомов в комплексе с нейрокогнитивным тестированием у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом

В.Г. Косенко<sup>1</sup>, И.С. Элизбарян<sup>2</sup>, Л.А. Лазарева<sup>2</sup>, Э.А. Коломиец<sup>1</sup>, К.Р. Островская<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Кафедра психиатрии ФПК и ППС (зав. — д.м.н., проф. В.Г.Косенко) ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар, 350007, ул. Седина 4, Россия

<sup>2</sup>Кафедра ЛОР болезней (зав. — д.м.н., проф. Ф.В. Семенов) ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар, 350007, ул. Седина 4, Россия

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар, 350007, ул. Седина 4, Россия

## Резюме

**Актуальность:** синопозальные симптомы, присущие хроническому полипозному риносинуситу, имеют комплексное воздействие на центральные структуры нервной системы пациента. Исследование нарушения когнитивных и мнестических функций у данной категории пациентов позволяет формировать комплексное представление о симптомокомплексе клинических проявлений и отражаться на лечебной тактике.

**Цель:** проведение комплексного сравнительного анализа клинических и функциональных показателей, характеризующих назальные симптомы у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом и когнитивных тестов в пред- и постоперационном периоде.

**Материалы и методы:** тестирование проводилось у 45 пациентов с полипозным риносинуситом (ПРС) с длительным анамнезом заболевания (M=117 мес). Возраст группы исследования – от 22 до 65 лет (M=48,964 лет), без сопутствующей хронической патологии. Объем клинического тестирования включал шкалу синопозальных симптомов SNOT-22, тесты Lund-Mackey и активную переднюю риноманометрию (мл/сек). Изменения при рентгенологических исследованиях (КТ ОНП) оценивались по шкале Lund-Kennedy. Когнитивные способности тестировались на основании MoCA теста в баллах с последующей интерпретацией у психиатра. Оценка показателей проводилась до проведения хирургического лечения ПРС, через 1 и 6 месяцев.

**Результаты:** получены результаты по уменьшению показателей синопозальных симптомов по шкале SNOT-22 от M=31,42 до операции и до 4,04 баллов через 6 месяцев; Шкалы Lund-Kennedy от M=7,87 до M=0,38 баллов; Шкалы Lund-Mackey с M=15,49 до M=0,47 баллов на конечном этапе. Показатели активной передней риноманометрии имели тенденцию к увеличению значений от M=399,04 мл/сек до операции и M=856,60 мл/сек через полгода. Тестирование нейрокогнитивных нарушений по MoCA у пациентов предоперационно демонстрировали средние значения 21,49 баллов, что свидетельствовало о наличии легких вариантов нарушений. Дальнейшее тестирование позволило уже через 1 месяц получить показатели 25,38 баллов, которые закрепились при проведении исследования через 6 месяцев.

**Заключение.** Междисциплинарный подход в оценке клинических проявлений у пациентов с полипозным риносинуситом, основанный на включении в исследование тестирования нейрокогнитивных нарушений, позволяет более полно оценить влияние патологического процесса на организм пациента. Включение MoCA теста в комплекс пред- и постоперационных исследований позволяет сформировать индивидуализированный подход в реализации терапевтических и реабилитационных мероприятий у данной категории пациентов.

**Ключевые слова:** полипозный риносинусит, синопозальные, нейрокогнитивные тесты

**Для цитирования:** В.Г. Косенко, И.С. Элизбарян, Л.А. Лазарева, Э.А. Коломиец, К.Р. Островская. Оценка назальных симптомов в комплексе с нейрокогнитивным тестированием у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом. Психиатрия и психофармакотерапия. 2024; 1: 36–42. DOI: 10.62202/2075-1761-2024-26-1-36-42

## Assessment of nasal symptoms in combination with neurocognitive testing in patients with chronic polypous rhinosinusitis

V.G. Kosenko<sup>1</sup>, I.S. Elizbaryan<sup>2</sup>, L.A. Lazareva<sup>2</sup>, E.A. Kolomiets<sup>1</sup>, K.R. Ostrovskaya<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Psychiatry of the postgraduate education (Head — MD, prof. V.G.Kosenko) Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnodar, 350007, Sedina str. 4, Russia

<sup>2</sup>Department of ENT Diseases (Head — Doctor of Medicine, Professor F.V. Semenov) Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnodar, 350007, Sedina str. 4, Russia

<sup>3</sup>"Kuban State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnodar, 350007, Sedina str. 4, Russia

## Abstract

The sinonasal symptoms inherent in chronic polypositis rhinosinusitis have a complex effect on the central structures of the patient's nervous system. The study of impaired cognitive and mnesic functions in this category of patients allows us to form a comprehensive understanding of the symptom complex of clinical manifestations and affect therapeutic tactics.

**Objective:** to conduct a comprehensive comparative analysis of clinical and functional indicators characterizing nasal symptoms in patients with chronic polypous rhinosinusitis and cognitive tests in the pre- and postoperative period.

**Materials and methods:** testing was performed in 45 patients with polypous rhinosinusitis (PRS) with a long history of the disease (M= 117 months). The age of the study group was from 22 to 65 years (M=48.964 years), without concomitant chronic pathology. The scope of clinical testing included the SNOT-22 sinonasal symptoms scale, Lund-Mackey tests and active anterior rhinomanometry (ml/sec). Changes in X-ray examinations (CT ONP) were evaluated on the Lund-Kennedy scale. Cognitive abilities were tested on the basis of the MoCA test in points with subsequent interpretation by a psychiatrist. The evaluation of the indicators was carried out before the surgical treatment of PRS, after 1 and 6 months.

**Results:** The results were obtained to reduce the indicators of sinonasal symptoms on the SNOT-22 scale from M=31.42 before surgery and up to 4.04 points after 6 months; the Lund-Kennedy scale from M=7.87 to M=0.38 points; the Lund-Mackey scale from M=15.49 to M=0.47 points at the final stage. The indicators of active anterior rhinomanometry tended to increase from M=399.04 ml/sec before surgery and M=856.60 ml/sec after six months. Testing of neurocognitive disorders according to MoHS in patients preoperatively demonstrated average values of 21.49 points, which indicated the presence of mild variants of disorders. Further testing made it possible to obtain indicators of 25.38 points after 1 month, which were fixed during the study after 6 months.

**Conclusion.** An interdisciplinary approach to the assessment of clinical manifestations in patients with polypous rhinosinusitis, based on the inclusion of testing of neurocognitive disorders in the study, allows for a more complete assessment of the impact of the pathological process on the patient's body. The inclusion of the MOS test in the complex of pre- and postoperative studies allows us to form an individualized approach to the implementation of therapeutic and rehabilitation measures in this category of patients.

**Keywords:** polypous rhinosinusitis, sinonasal, neurocognitive tests

**For citation:** V.G. Kosenko, I.S. Elizbaryan, L.A. Lazareva, E.A. Kolomiets, K.R. Ostrovskaya. Assessment of nasal symptoms in combination with neurocognitive testing in patients with chronic polypous rhinosinusitis.. 2024; 1: 36–42. DOI: 10.62202/2075-1761-2024-26-1-36-42

## ВВЕДЕНИЕ

Полипозный риносинусит (ПРС) – хроническое воспалительное заболевание полости носа и околоносовых пазух, характеризующееся формированием продуктивной формы воспаления. Распространенность ПРС достаточно высока. По данным ВОЗ в Европе и США болезнь является у 4% населения. В России насчитывается около 1,5 млн. пациентов с ПРС [1, 2].

Основополагающими основными симптомами при ХПРС наряду с назальной обструкцией, являются длительно протекающая ринорея, снижение или полная потеря обоняния. Но для данного заболевания характерен широкий спектр клинических проявлений, оказывающих большое влияние на жизнь больного и классифицируемых на современном этапе как «Время болезни». Среди них существуют совсем незаметные, или оцениваемые как незначительные (чихание, периодический кашель и/или затруднения носового дыхания), так и существенно влияющие на жизнь пациента (постназальный затек, депрессия, общая слабость, субфебрилитет и т.п.) симптомы. В российской и зарубежной медицинской литературе приводится большое количество клинических примеров о системном воздействии хронического риносинусита – нарушение нормального сна, снижение повседневной активности пациентов, ментальных функций, работоспособности [3].

Специалисты оториноларингологи уже длительное время обращают внимание на влияние околоносовых пазух и патологий, развивающихся в них, на нейрокогнитивные способности пациентов и прогрессивное снижение памяти, внимания, гнозиса, праксиса, речевых функций в процессе развития заболевания [4, 5, 6, 7].

В международной медицинской практике посредством классификатора DSM – 5, разрабатываемого американской психиатрической ассоциацией, вводится понятие нейрокогнитивные расстройства (NCDs), позволяющее довольно точно определить и классифицировать заболевания, характеризующиеся познавательными-мыслительными нарушениями. Разработка и внедрение новых классификаций и критериев дало возможность выделить в DSM-5 понятие дилирия, легкого нейрокогнитивного расстройства (Mild Neurocognitive Disorder) и большого (тяжелого) нейрокогнитивного расстройства (Major Neurocognitive Disorder), которые спровоцированы различными состояниями и имеют разную тяжесть проявлений [8].

Нейрокогнитивные нарушения – это субъективное и/или объективно выявляемое ухудшение когнитивных функций по сравнению с исходным индивидуальным и/или средними возрастными и образовательными уровнями вследствие органической патологии головного мозга и нарушения его функции различной этиологии, влияющее на эффективность обучения, профессиональной, социальной и бытовой деятельности. Когнитивными функциями являются гнозис (восприятие информации), память, интеллект, речь, праксис и внимание [9].

Предположение о влиянии околоносовых пазух на структуры мозга и их функции имеют анатомическую основу – расположение пазух в области основания черепа с общим крово- и лимфотокком, с сообщением в виде есте-

ственных отверстий черепа [10] – а также иммуно-микробиологическое обоснование – общность патогенетических процессов при воспалении и активное влияние микробиома при норме и патологии на головной мозг [11, 12].

В то же время хирургическое лечение с устранением назальной обструкции и продуктивного процесса при риносинуситах несомненно повышает качество жизни пациентов и позволяет справляться с депрессией [13], улучшает память и внимание [14] и в целом существенно влияет на когнитивные способности [15]. Совокупность данных по многогранности комплексного воздействия хронического продуктивного воспаления в околоносовых пазухах носа (ОПН), легла в основу проведенного исследования.

**Цель:** проведение комплексного сравнительного анализа тестирования нейрокогнитивных нарушений у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом в комплексе с клиническими и функциональными проявлениями в процессе хирургического лечения основного заболевания.

## МЕТОДЫ И ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено проспективное сравнительное нерандомизированное клиническое исследование.

## КРИТЕРИИ СООТВЕТСТВИЯ

### *Критерии включения*

Пациенты в возрасте 18–65 лет без сопутствующих заболеваний в декомпенсированном течении, поступившим в стационар с целью хирургического лечения хронического полипозного риносинусита и подписавшие добровольное согласие.

### *Критерии невключения*

Любые сопутствующие общесоматические заболевания в декомпенсированной форме течения (заболевания сердечно-сосудистой, эндокринной систем и др.). Наличие психо-неврологической патологии, сопровождающееся явными когнитивными нарушениями (пациенты с болезнью Альцгеймера, паркинсонизмом и др.).

### *Критерии исключения*

Отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании.

## УСЛОВИЯ ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Набор пациентов проводился на базе оториноларингологического отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница №3» Краснодарского края. Исследование проводилось на базе кафедры ЛОР болезней и кафедры психиатрии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Кубанский государственный медицинский университет" министерства здравоохранения Российской Федерации».

## ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Набор испытуемых и регистрация результатов проводились в период с мая 2022 по февраль 2023 года. Продолжительность периода наблюдения составила 6 месяцев.

## ОПИСАНИЕ МЕДИЦИНСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

В соответствии с показаниями, больным была проведена эндоскопическая полисинусотомия в необходимом объеме, назначена стандартная антибактериальная, патогенетическая и симптоматическая терапия в послеоперационном периоде.

### Основной исход исследования

Конечной точкой исследования принято считать завершение лечения и последующим послеоперационным наблюдением в течение 6 месяцев. В послеоперационном периоде достигалось заживление полости носа, а также купирование всех постоперационных процессов с улучшением всей клинико-функциональной симптоматики.

## АНАЛИЗ В ПОДГРУППАХ

В исследование были включены 45 пациентов с ПРС. Группа тестируемых пациентов с ПРС была представлена лицами в возрасте от 22 до 65 лет ( $M=48,96$  лет,  $\sigma = 13,137$ ). Продолжительность заболевания у пациентов была не менее одного года ( $M=117$  месяцев, от 12 месяцев до 396 месяцев,  $\sigma = 117,816$ ). Среди исследованных было 28 мужчин (62,2%) и 17 женщин (37,8%).

Объем клинического тестирования включал шкалу синоназальных симптомов SNOT-22 – оториноларингологический валидированный опросник субъективных симптомов пациентов с заболеваниями полости носа, учитывающий широкий спектр проявления симптомов и позволяющий оценить тяжесть течения заболевания, – шкалу Lund-Kennedy – шкала эндоскопического осмотра полости носа, используемая в оториноларингологии для учета и оценки объема поражения околоносовых пазух, – и риноманометрию (мл/сек) – объективный метод оценки объема вдыхаемого и выдыхаемого посредством полости носа воздуха. Изменения при рентгенологических исследованиях (КТ ОНП) оценивались по шкале Lund-Mackey – рентгенологическая шкала, используемая в оториноларингологии для учета и оценки объема поражения околоносовых пазух. Когнитивные способности тестировались на основании MoCA теста – монреальская когнитивная шкала – международный скрининговый метод исследования когнитивных функций, который оценивает внимание и концентрацию, исполнительные функции, память, речь, оптико-пространственную деятельность, концептуальное мышление, счет и ориентированность. Результат тестирования оценивался в баллах с последующей интерпретацией психиатром (от 30 до 26 баллов – норма, менее 26 баллов – легкие когнитивные нарушения) [16]. У пациентов предварительно было получено информированное добровольное согласие и разъяснены все этапы и методы исследования.

Оценка клинических и рентгенологических тестов, параллельно с результатами тестов когнитивных расстройств, проводилась при поступлении пациента в стационар, через 1 месяц и через полгода после проведенного оперативного вмешательства.

## ОБЕСПЕЧЕНИЕ АНОНИМНОСТИ ДАННЫХ

Авторы исследования при получении и дальнейшей обработке первичных данных пациентов проводили обез-

личивание. Вводился новый ключевой код для параметров пациентов в случае исследования, без оглашения привязки кода к персональным данным. Распределение пациентов на группы и анализ результатов проводился авторами без привлечения сторонних лиц.

## СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

### Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

### Методы статистического анализа данных

Статистическая обработка полученных данных производилась с использованием пакетов прикладных программ Microsoft Excel MSO (16.0.12026.20312), Statistica 12.5.192.7 (StatSoft, Inc., США). В целях проверки цифровых данных на нормальность в зависимости от объема выборки применялись критерии хи-квадрат. При нормальном распределении данных использовались параметрические методы: в качестве описательных статистик применялись среднее арифметическое ( $M$ ). Для статистического анализа применялся корреляционно-регрессионный анализ (коэффициент Пирсона).

## Результаты исследования

Тестирование когнитивных нарушений у пациентов до операции демонстрировали средние значения  $M=21,49$  баллов, что свидетельствовало о наличии легких нарушений. Дальнейшее тестирование позволило уже через 1 месяц получить показатели  $M=25,38$  баллов и  $M=26,93$  баллов (норма более 26 баллов), которые закрепились через 6 месяцев.

Анализ клинических проявлений ПРС по данным заполняемой пациентами анкеты SNOT-22 и шкалы Lund-Kennedy, в начальной стадии исследования (до проведения хирургического вмешательства) демонстрировал выраженность клинических проявлений у всех пациентов (табл.1).

Через 1 месяц после операции при анкетировании по SNOT-22 у пациентов было зафиксировано значительное уменьшение значений – с  $M=31,42$  баллов до  $M=10,04$  баллов, а через 6 месяцев –  $M=4,04$  баллов. По шкале Lund-Kennedy наблюдалась аналогичная тенденция: до операции средние значения –  $M=7,87$  баллов, далее через 1 месяц –  $M=1,49$  баллов, на заключительном этапе через 6 месяцев –  $M=0,38$  баллов.

Показатели риноманометрии имели положительную динамику с  $M=399,04$  мл/сек до операции, максимальное увеличение в первом оцениваемом послеоперационном периоде  $M=778,89$  мл/сек. Дальнейшая тенденция имела такую же по направленности тенденцию, но с меньшей скоростью с достижением до  $M=856,60$  мл/сек, что можно оценивать как норму.

По шкале Lund-Mackey средние значения в исследованной группе пациентов с ПРС были  $M=15,49$  баллов. Поскольку рентгенологический контроль проводился через 6 месяцев, показатели заключительного этапа составили  $M=0,47$  баллов, что свидетельствовало о яркой положительной динамике.

Дополнительно проведенный статистический анализ, с определением коррелятивных связей, позволил опреде-



**Таблица 1. Характеристики функциональных и клинических показателей и когнитивного тестирования у пациентов с полипозным риносинуситом в пред- и постоперационном периоде.**  
 Table 1. Characteristics of functional and clinical indicators in combination with cognitive tests in patients with chronic polypous rhinosinusitis in the pre- and postoperative period.

Клинические и функциональные показатели	Среднее (M)	Минимум (min)	Максимум (max)	Стандартное отклонение (σ)
<i>Перед хирургическим вмешательством</i>				
Риноманометрия (мл/сек)	399,04	21,0	627,0	150,174
Lund-Mackey (баллов)	15,49	5,000	23,000	5,142
Lund-Kennedy (баллов)	7,87	4,000	10,000	1,646
MoCA тест (баллов)	21,49	17,000	28,000	2,139
SNOT-22 (баллов)	31,42	12,000	59,000	9,258
<i>Через 1 месяц после хирургического вмешательства</i>				
Риноманометрия (мл/сек)	778,89	162,000	1249,000	224,500
Lund-Kennedy (баллов)	1,49	0,000	4,000	1,180
MoCA тест (баллов)	25,38	22,000	28,000	1,353
SNOT-22 (баллов)	10,04	2,000	20,000	5,130
<i>Через 6 месяцев после хирургического вмешательства</i>				
Риноманометрия (мл/сек)	856,60	314,000	1329,000	221,128
Lund-Mackey (баллов)	0,47	0,000	2,000	0,815
Lund-Kennedy (баллов)	0,38	0,000	2,000	0,535
MoCA тест (баллов)	26,93	24,000	30,000	1,304
SNOT-22 (баллов)	4,04	0,000	15,000	3,411

**Таблица 2. Корреляционные взаимосвязи клинических и функциональных показателей у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом в сочетании с тестированием нейрокогнитивных расстройств в интра- и постоперационные периоды.**  
 Table 2. Correlations of clinical and functional parameters in patients with chronic polypous rhinosinusitis in combination with testing of neurocognitive disorders in intra- and postoperative periods

Клинические и функциональные показатели и результаты тестирования	Этапы исследования														
	До операции					После 1 месяца от операции					После 6 месяцев от операции				
	Рино-мано-метрия	Lund-Mackey	Lund-Kennedy	MoCA тест	SNOT-22	Рино-мано-метрия	Lund-Kennedy	MoCA тест	SNOT-22	Рино-мано-метрия	Lund-Mackey	Lund-Kennedy	MoCA тест	SNOT-22	
Риноманометрия	1	-,411**	-,086	,332*	,158	,624**	-,289*	,132	,148	,693**	-,315*	-,403**	,035	,044	
Lund-Mackey	-,411**	1	,620**	-,444**	,250*	-,413**	,297*	-,455**	,053	-,309*	,601**	,444**	,005	-,003	
Lund-Kennedy	-,086	,620**	1	-,433**	-,008	,000	,397**	-,201	-,137	-,027	,251*	,291*	,261*	-,379**	
MoCA тест	,332*	-,444**	-,433**	1	-,163	-,097	-,196	,696**	-,095	,106	-,043	-,304*	,428**	-,006	
SNOT-22	,158	,250*	-,008	-,163	1	,188	,001	-,541**	,442**	,142	,226	,054	-,482**	,280*	

\*\* Корреляция значима на уровне 0.01 (1-сторон.).  
 \* Корреляция значима на уровне 0.05 (1-сторон.).

лить основные параметры, характеризующие результаты проведенного исследования у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом (табл.2).

По полученным результатам статистического анализа (табл. 2) можно наблюдать, что риноманометрия, как метод оценки назальной обструкции, демонстрировала значимые по выраженности коррелятивные связи с данными шкалы Lund-Mackey на начальном этапе исследования, средние – через 6 месяцев. Со шкалой Lund-Kennedy показатели риноманометрии имели отрицательные значения предоперационно. По истечению 6 месяцев определялась значимая по силе корреляция. Для MoCA-теста риноманометрия демонстрировала средне-выраженную корреляцию только предоперационно, на других этапах корреляции не выявлено. Отсутствие корреляционных связей получено для шкалы SNOT-22. В постоперационном пе-

риод для риноманометрии по динамике изменений через 1 месяц и полгода имелись значимые корреляции ( $p \leq 0,01$ ).

Для оценки клинических проявлений по данным эндоскопического осмотра (шкала Lund-Kennedy) значимая корреляция наблюдалась с данными шкалы Lund-Mackey и MoCA-теста на первом этапе исследования и с тестированием SNOT-22 через 6 месяцев, но противоположной направленности. Менее выраженная корреляция, где  $p \leq 0,05$ , была выявлена для показателей шкалы Lund-Mackey и MoCA-теста на заключительном этапе исследования. Внутренние коррелятивные связи при оценке шкалы Lund-Kennedy были оценены как значительные и вполне закономерно отражали картину послеоперационного периода у пациентов с ПРС.

Результаты тестирования анкеты SNOT-22 по клиническим проявлениям назальной обструкции у пациентов с

ПРС выявила значительную по выраженности корреляцию только с МоСА тестом. На начальном этапе исследования эта корреляция была средняя, но далее ее можно оценивать как значительную по выраженности (через 1 месяц и полгода).

Балльная оценка рентгенологических изменений по шкале Lund-Mackey, проведенная перед оперативным вмешательством демонстрировала на начальном этапе выраженную одностороннюю корреляция практически со всеми показателями за исключением теста SNOT-22, где она была средней по значимости.

МоСА-тест в исследовании на начальном этапе выявил положительную корреляцию с данными анкетирования по SNOT-22, которая в дальнейшем приобретала противоположную направленность. Для показателей риноманометрии, шкал Lund-Mackey и Lund-Kennedy только на первом этапе исследования была зафиксирована коррелятивная связь. Обращает внимание значимая корреляция по самому МоСА-тесту в послеоперационном периоде ( $p \leq 0,01$ ).

### Обсуждение результатов исследования

Улучшение общего самочувствия у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом после проведения хирургического лечения, направленного на нормализацию или улучшение носового дыхания, обусловлено не только ликвидацией назальной обструкции. Влияние носового дыхания на целый комплекс важных систем в организме человека обусловлен физиологическими и анатомо-морфологическими аспектами.

Анализ анкетирования пациентов с ХПР по выраженности нейрокогнитивных нарушений (МоСА-тест) как на начальном этапе исследования, так и в процессе наблюдения в раннем и позднем послеоперационном периоде имела связь с динамикой показателей, характеризующих клинические и функциональные проявления основного заболевания. Учитывая, что когнитивные функции включают такие важные составляющие как восприятие, внимание, память, мышление, праксис и гнозис [20], участвуют в формировании второй сигнальной системы, важность их исследования при хроническом продуктивно-воспалительном процессе в полости носа и околоносовых пазухах представляется достаточно актуальным.

Исследования, направленные на диагностику нейрокогнитивных нарушений в предоперационном периоде у пациентов с ХПР сочетались с выраженностью назальной обструкции (анкетам SNOT-22, данным риноманометрии и шкалы Lund-Kennedy). Это позволяет расширить представление о влиянии назальных нарушений на деятельность центральной нервной системы. Тестирование нейрокогнитивных нарушений по МоСА у пациентов предоперационно демонстрировали средние значения 21,49 баллов, что свидетельствовало о наличии легких вариантов нарушений. Дальнейшее тестирование позволило уже через 1 месяц получить показатели 25,38 баллов, которые закрепились при проведении исследования через 6 месяцев.

Проведенное исследование комплекса клинических и рентгенологических тестов, характеризующих пациентов с хроническим полипозным риносинуситом, демонстрировала вполне закономерные этапы послеоперационных периодов.

Было выявлено, что в послеоперационном периоде данные шкал Lund-Mackey (данные компьютерной томографии) и Lund-Kennedy (эндоскопическая оценка полости носа) имели тенденцию к уменьшению балльной оценки. Интерес представляет анализ соотношения этих показателей с данными анкетирования пациентов по SNOT-22. Только полное восстановление слизистой полости носа через 6 месяцев с ликвидацией послеоперационного отека оценивалось пациентами положительно при заполнении анкеты. Для шкалы Lund-Mackey сочетание патологического процесса в ОНП с результатами анкетирования имело место только на начальном этапе исследования. В дальнейшем закономерности для этих показателей выявлено не было.

Рядом авторов предпринимаются попытки изучить дисбаланс ВНС после воздействия хирургического стресса после проведения ринохирургических вмешательств [17-19]. Было показано, что тем больше выраженность дисбаланса вегетативной нервной системы, а также его последствий, например, тревожность, депрессивно-подобное состояние и др., чем выше послеоперационный стресс и объем хирургических вмешательств в полости носа и околоносовых пазухах [20-22].

### Заключение

Междисциплинарный подход в оценке клинических и функциональных проявлений воспалительного процесса в полости носа и околоносовых пазухах в сочетании с назальной обструкцией у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом позволяет выявить наличие нейрокогнитивных нарушений. Детализированный анализ симптомокомплекса клинических проявлений при хроническом полипозном риносинусите с включением тестирования нейрокогнитивных нарушений, расширяет представление о патогенетических взаимосвязанных процессах и влиянии центральных регуляторных механизмах, свойственных данному заболеванию.

Включение МоСА-теста в комплекс пред- и постоперационных исследований в практике врача-оториноларинголога позволяет сформировать индивидуализированный подход в реализации терапевтических и реабилитационных мероприятий у данной категории пациентов.

### Список литературы:

1. Khan A, Huynh TMT, Vandeplas G, Joish VN, Mannent LP, Tomassen P, van Zele T, Cardell LO, Arebro J, Olze H, Forster-Ruhrmann U, Kowalski ML, Olszewska-Ziaber A, Fokkens W, van Drunen C, Mullol J, Alobid I, Hellings PW, Hox V, Toskala E, Scadding G, Lund V, Bachert C. The GALEN rhinosinusitis cohort: chronic rhinosinusitis with nasal polyps affects health-related quality of life. *Rhinology*. 2019 Oct 1;57(5):343-351. <https://doi.org/10.4193/Rhin19.158>.
2. Иванченко О.А., Лопатин А.С. Хронический риносинусит: эпидемиология, классификация, этиология, патогенез. Современный взгляд на проблему. *Вестник оториноларингологии*. 2012;77(2):91-96. Ivanchenko OA, Lopatin AS. Chronic rhinosinusitis: epidemiology, classification, etiology, and pathogenesis. The current view of the problem. *Vestnik Otorino-Laringologii*. 2012;77(2):91-96. (In Russ.).
3. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58 (Suppl S29):1-464. Published 2020 Feb 20. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.600>

4. Пискунов Г.З., Пискунов С.З. Клиническая ринология / – 3-е изд., доп. – М: ООО «Медицинское информационное агентство», 2017. – 750 с. Piskunov G.Z., Piskunov S.Z. Klinicheskaya rinologiya / – 3-e izd., dop. – М: ООО «Medicinskoe informacionnoe agentstvo», 2017. – 750 p. (In Russ.).
5. Кривопалов А.А., Лазарева Л.А., Элизбарян И.С., Косенко И.Г., Мисюрин Ю.В., Агеев М.И., Павлова С.С., Мазейна Е.С. Клинические наблюдения хронического сфеноидита с умеренными когнитивными нарушениями // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – № 6-1.; Krivopalov A.A., Lazareva L.A., Elizbaryan I.S., Kosenko I.G., Misyurina Yu.V., Ageev M.I., Pavlova S.S., Mazeina E.S. Klinicheskie nablyudeniya hronicheskogo sfenoidita s umerennymi kognitivnymi narusheniyami // Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. – 2022. – № 6-1. (In Russ.); <https://doi.org/10.17513/spno.32212>
6. Лазарева Л. А., Элизбарян И. С., Косенко В. Г. Патогенетические и клинико-функциональные параллели формирования когнитивных расстройств при хронических риносинуситах. Российская оториноларингология. 2023;22(4):81–89. Lazareva L. A., Elizbaryan I. S., Kosenko V. G. Patogeneticheskie i kliniko-funkcional'nye paralleli formirovaniya kognitivnyh rasstrojstv pri hronicheskikh rinosinusitah. Rossijskaya otorinolaringologiya. 2023;22(4):81–89. (In Russ.); <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2023-4-81-89>
7. Alt JA, Mace JC, Smith TL, Soler ZM. Endoscopic sinus surgery improves cognitive dysfunction in patients with chronic rhinosinusitis. Int Forum Allergy Rhinol. 2016 Dec;6(12):1264-1272. <https://doi.org/10.1002/alr.21820>
8. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5\*), Fifth Edition, 2013. American Psychiatric Association, pp: 991.
9. Неврология и нейрохирургия: учебн. пособие в 2 томах, Т 1, под ред. Е.И.Гусева, А.Н. Коновалов, В.И. Скворцовой – 4-е изд. испр. и доп. М:ГЭОТАР-Медиа, 2018 Nevrologiya i nejrohirurgiya: uchebn. posobie v 2 tomah, T 1, pod red. E.I.Guseva, A.N. Konovalov, V.I. Skvorcovoj – 4-e izd. ispr. i dop. M:GEOTAR-Media, 2018 (In Russ.);
10. Атлас анатомии человека: Учебн. пособие – 7-е изд. исправ. и доп. – в 4 томах Т 4. М: Новая волна, 2019 – 316 стр. (Atlas anatomii cheloveka: Uchebn. posobie – 7-e izd. isprav. i dop. – v 4 tomah T 4. M: Novaya volna, 2019 – 316 str.(In Russ).
11. Balin, B. J., Gérard, H. C., Arking, E. J., Appelt, D. M., Branigan, P. J., Abrams, J. T., Whittum-Hudson, J. A., & Hudson, A. P. (1998). Identification and localization of Chlamydia pneumoniae in the Alzheimer's brain. Medical microbiology and immunology, 187(1), 23–42. <https://doi.org/10.1007/s004300050071>
12. Fülöp, T., Itzhaki, R. F., Balin, B. J., Miklossy, J., & Barron, A. E. (2018). Role of Microbes in the Development of Alzheimer's Disease: State of the Art – An International Symposium Presented at the 2017 IAGG Congress in San Francisco. Frontiers in genetics, 9, 362. <https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00362>
13. Alt JA, Mace JC, Smith TL, Soler ZM. Endoscopic sinus surgery improves cognitive dysfunction in patients with chronic rhinosinusitis. Int Forum Allergy Rhinol. 2016 Dec;6(12):1264-1272. <https://doi.org/10.1002/alr.21820>.
14. Arslan F, Tasdemir S, Durmaz A, Tosun F. The effect of nasal polyposis related nasal obstruction on cognitive functions. Cogn Neurodyn. 2018 Aug;12(4):385-390. <https://doi.org/10.1007/s11571-018-9482-4>.
15. Yoo F, Schlosser RJ, Storck KA, Ganjaei KG, Rowan NR, Soler ZM. Effects of endoscopic sinus surgery on objective and subjective measures of cognitive dysfunction in chronic rhinosinusitis. Int Forum Allergy Rhinol. 2019 Oct;9(10):1135-1143. <https://doi.org/10.1002/alr.22406>.
16. Ziad S, Nasreddine, Natalie A, Phillips, Valérie Bédirian, Simon Charbonneau, Victor Whitehead. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment (англ.) // Journal of the American Geriatrics Society. – 2005. – Vol. 53, iss. 4. – P. 695–699. – ISSN 1532-5415. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>
17. Мачарадзе Д.Ш., Попадюк В.И. Маски аллергического ринита: назальный полипоз у двух детей дошкольного возраста. Российский аллергологический журнал. 2023; Т. 20. №2: 250–258. DOI: 10.36691/RJA1595.
18. Kastyro I.V., Popadyuk V.I., Muradov G.M., Reshetov I.V. Low-Intensity Laser Therapy As a Method to Reduce Stress Responses after Septoplasty. Doklady Biochemistry and Biophysics. 2021; 500: 300–303. DOI: 10.1134/S1607672921050112
19. Кастыро И.В., Мурадов Г.М., Попадюк В.И., Калмыков И.К., Михальская П.В., Савельева Н.А., Уварцева Е.Д., Уварцева И.Д., Фесенко А.А., Халбаева Ш., Цулая И.Г., Шишкина А.В., Юлдошев С.Д., Антипов М.А., Щербакова О.В. Комплексный подход к реабилитации пациентов после септопластики в раннем постоперационном периоде. Head and neck. Russian Journal. 2022;10(2, Прил.1): 21-27. Kastyro I.V., Muradov G.M., Popadyuk V.I., Kalmykov I.K., Mikhalskaia P.V., Saveleva N.A., Uvartseva E.D. Uvartseva, I.D., Fesenko A.A., Halbayeva Sh., Tculaia I.G., Shishkina A.V., Yuldoshev S.D., Antipov M.A., Scherbakova O.V. Integrated approach to rehabilitation of patients after septoplasty in the early postoperative period. Head and neck. Russian Journal. 2022;10(2, Suppl.1): 21-27 (In Russian). DOI: 10.25792/HN.2022.10.2.S1.21-27
20. Попадюк В.И., Коршунова И.А., Бабиченко И.И. Диагностика новообразований полости носа и околоносовых пазух. Вестник оториноларингологии. 2015; Т. 80. №1: С. 72-74. DOI: 10.17116/otorino.201580172-74.
21. Хатунцев Е.А., Рашитова А.Р., Магомедшарипова А.М., Полухин Ю.А., Мамаев Т.М., Караева А., Жилинков Г., Кастыро И.В., Попадюк В.И. Роль ринокардиального рефлекса в дислокации сегмента ST при проведении септопластики. Head and neck. Russian Journal. 2022; 10 (2, Прил. 2): 11-13. Khatuntsev E.A., Rashitova A.R., Magomedsharipova A.M., Polukhin Yu.A., Mamaev T.M., Karaeva A., Zhilinkov G., Kastyro I.V., Popadyuk V.I. The role of the rhinocardial reflex in ST segment dislocation during septoplasty. Head and neck. Russian Journal. 2022; 10 (2, Suppl. 2): 11-13 (In Russian). DOI: 10.25792/HN.2022.10.2.S2.11-12
22. Аксенов В.М., Попадюк В.И., Коршунова И.А. Хронический гиперпластический ринит и хронический сфеноидит: причинно-следственные связи и выбор метода лечения. Российская ринология. 2014; Т. 22. №3: 33-35. (In Russian). eLIBRARY ID: 22598388.

**Участие авторов:**

Концепция и дизайн исследования – В.Г.Косенко, И.С. Элизбарян.  
 Обзор и обработка материала – В.Г.Косенко, И.С. Элизбарян, Э.А. Коломиец.  
 Статистическая обработка данных – И.С. Элизбарян, К.Р.Островская.  
 Написание текста – Л.А. Лазарева, В.Г. Косенко, И.С. Элизбарян.  
 Редактирование – Л.А. Лазарева, В.Г. Косенко, Э.А.Коломиец.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.  
 The authors declare no conflict of interest.*

*Дата поступления: 07.02.2024*

*Received: 07.02.2024*

*Принята к печати: 19.02.2024*

*Accepted: 19.02.2024*

**Авторы/Authors:**

*Косенко Виктор Григорьевич – докт.мед.наук, профессор, заведующий кафедрой Психиатрии ФПК и ППС Кубанского государственного медицинского университета. Россия, 350063, Краснодар, ул Седина 4, тел +79184609285, e-mail: pps\_fpk@mail.ru [http:// ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9684-0199](http://ORCID:https://orcid.org/0000-0002-9684-0199)*



*Victor G Kosenko* – MD, PhD, Professor, head of Department of Psychiatry of the postgraduate education of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Kuban State Medical University», Ministry of Health of the Russian Federation, 350063, Sedina str. , 4, Krasnodar, Russia, tel. +79184609285 e-mail: pps\_fpk@mail.ru <http://> ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9684-0199>

*Igorь Семенович Элизбарян* – аспирант 3 года обучения кафедры ЛОР-болезней ФГБОУ ВО КубГМУ, Россия, 350063, Краснодар, ул Седина 4 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0412-0275> тел.+79186343150, e-mail: ise95@rambler.ru

*Igor S. Elizbaryan* – MD Department of ENT diseases Federal state budgetary educational institution of higher education «Kuban State Medical University», Ministry of Health of the Russian Federation, Sedina str. , 4, Krasnodar, 350063, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0412-0275> Tel.+79186343150, e-mail: ise95@rambler.ru

*Лариса Анатольевна Лазарева* – докт.мед.наук, профессор кафедры ЛОР болезней Кубанского государственного медицинского университета. Россия, 350063, Краснодар, ул.Седина 4, тел +7-918-486-86-80, e-mail: larisa\_lazareva@mail.ru <http://> ORCID:[orcid.org/0000-0002-0778-9898](https://orcid.org/0000-0002-0778-9898).

*Prof. Larisa A. Lazareva* – MD, PhD, Professor – Department of ENT diseases Federal state budgetary educational institution of higher education «Kuban State Medical University», Ministry of Health of the Russian Federation, Sedina str. , 4,

Krasnodar, 350063, tel. +7-918-486-86-80 Russia, e-mail: larisa\_lazareva@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0778-9898>.

*Коломиец Эмила Александровна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры психиатрии ФПК и ППС ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар). ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6453-260X>; E-mail: emila03@mail.ru

*Kolomiets Emila Alexandrovna* – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Psychiatry of the postgraduate education of the Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Krasnodar). ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6453-260X> E-mail: emila03@mail.ru

*Островская Кристина Рафаэловна* – студентка 5 курса лечебного факультета Кубанского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации. Россия, 350063, Краснодар, ул Седина 4. Тел: +79181538503, e-mail: kristina-minosyan@mail.ru; ORCHID: <https://orcid.org/0009-0008-6665-1822>

*Ostrovskaya Kristina Rafaelovna* – 5-year student of the Faculty of Medicine of the Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 4 Sedina str., Krasnodar, 350063, Russia. Tel: +79181538503, e-mail: kristina-minosyan@mail.ru ORCHID: <https://orcid.org/0009-0008-6665-1822>

*Prevention for correspondence:* I.S. Elizbaryan, e-mail: ise95@rambler.ru

# Теория эволюции в «Происхождении видов» Чарльза Дарвина как основа современной «эволюционной» психиатрии

Н.Ю. Пятницкий

ФГБНУ «Научный Центр психического здоровья», Москва

## Резюме

В статье анализируются основные положения фундаментального труда знаменитого английского естествоиспытателя Чарльза Дарвина «Происхождение видов» с точки зрения их значения для относительно нового «эволюционного» (или «этологического») направления в психиатрии. При этом подчеркнута влияние эволюционной теории Ламарка «градации» и «деградации» различных видов как на теорию «эволюции» Дарвина, так и на теорию «дегенерации» В. Мореля. Отмечается поддержка эволюционного направления в психиатрии Е. Краепелина в Германии, и значимость работы П.И. Кропоткина «Взаимопомощь как фактор эволюции» для российских «этологических» психиатров. Важнейшим в теории эволюции Чарльза Дарвина является понятие «естественного отбора», под которым Дарвин понимал сохранение благоприятных индивидуальных различий и уничтожение вредных, не исключая, однако, что громадное число животных и растений погибает и от случайных причин, будучи созданы даже более «приспособленными» к жизни. При этом, по Дарвину, редкие формы в жизненной борьбе побеждаются «обыкновенными», которые являются более переменными. Самая упорная конкуренция происходит между наиболее близкими формами. Если форма не может извлечь для себя никакой пользы из более высокой организации, она может на бесконечное время оставаться на низком уровне организации, поскольку при очень простых условиях высокая организация может быть даже вредной. Отдельно от естественного Дарвин выделял половой отбор, в действии которого не отказывал животным в эстетических чувствах. Особое значение для психиатрии и психологии представляет учение Дарвина об инстинктах, согласно которому естественный отбор сохраняет вариации в инстинктах в любой степени полезности, обуславливая многообразие инстинктов у одного и того же вида, а каждый индивид стремится извлечь для себя пользу из инстинктов другого. Инстинкты редко бывают совершенными и могут вести к ошибкам. Хотя естественный отбор имеет склонность делать организацию каждого существа более специализированной и, в этом смысле, более высокой, он может в некоторых случаях даже понижать организацию, что делает такие упрощенные существа лучше приспособленными к новым условиям их жизни.

**Ключевые слова:** эволюционная психиатрия, эволюционная психология, естественный отбор, понятие инстинктов, Дарвин

**Для цитирования:** Пятницкий Н.Ю. Теория эволюции в «Происхождении видов» Чарльза Дарвина как основа современной «эволюционной» психиатрии. Психиатрия и психофармакотерапия. 2024; 1: 43–49. DOI: 10.62202/2075-1761-2024-26-1-43-49

## The theory of evolution in Charles Darwin's «Origin of Species» as a basis for contemporary evolutionary psychiatry

N.Yu. Pyatnitskiy

FSBSI «Mental Health Research Center», Moscow, Russia

## Abstract

The article analyzes the main provisions of the fundamental work of the famous English naturalist Charles Darwin "The Origin of Species" from the point of view of their significance for the relatively new "evolutionary" (or "ethological") direction in psychiatry. At the same time, the influence of Lamarck's evolutionary theory of "gradation" and "degradation" of various species on both Darwin's theory of "evolution" and B. Morel's theory of "degeneration" is emphasized. The support of the evolutionary direction in psychiatry by E. Kraepelin in Germany and the significance of the work of P.I. Kropotkin "Mutual assistance as a factor of evolution" for Russian "ethological" psychiatrists are noted. The most important notion in Charles Darwin's theory of evolution is the concept of "natural selection", by which Darwin understood the preservation of favorable individual differences and the destruction of harmful ones, without excluding, however, that a huge number of animals and plants die from random causes, having been created even more "adapted" to life. At the same time, according to Darwin, rare forms in the struggle of life are defeated by "ordinary" ones, which are more variable. The most stubborn competition occurs between the closest forms. If a form cannot derive any benefit from a higher organization, it can remain indefinitely long at a low level of organization, since under very simple conditions a high organization can even be harmful. Separate from natural selection, Darwin distinguished sexual selection, by which action he did not deny aesthetic feelings in animals. Of particular importance for psychiatry and psychology is Darwin's doctrine of instincts, according to which natural selection preserves variations in instincts to any degree of utility, causing a variety of instincts in the same species, and each individual seeks to benefit from the instincts of another. Instincts are rarely perfect and can lead to mistakes. Although natural selection tends to make the organization of each creature more specialized and, in this sense, higher, it may in some cases even lower the organization, which makes such simplified creatures better adapted to the new conditions of their life.

**Key words:** evolutionary psychiatry, evolutionary psychology, natural selection, the concept of instincts, Darwin

**For citation:** Pyatnitskiy N.Yu. The theory of evolution in Charles Darwin's «Origin of Species» as a basis for contemporary evolutionary psychiatry. Psychiatry and psychopharmacotherapy. 2024; 1: 43–49. DOI: 10.62202/2075-1761-2024-26-1-43-49

«Эволюционная», или «этологическая», психиатрия – относительно недавно сформировавшееся направление современной психиатрии (подобное же направление еще ранее начало интенсивно развиваться и в области психологии [1-5]). При том, что современная «эволюционная» герменевтика, в основе которой лежит учение Чарльза Дарвина о естественном отборе и факторах эволюции животных и человека, является одним из актуальных направлений развития англо-американской психиатрии [6-10], она представлена в подходах к психической патологии и у германских [11], итальянских [12] и отечественных [13-16] авторов. Все исследователи указывают на лежащие в основе эволюционной психиатрии положения Ч. Дарвина, изложенные им в трех монографиях: «Происхождение ви-

дов» [17, 18], «Происхождение человека и половой отбор» [19, 20] и «Выражение эмоций у человека и животных» [21, 22]. Немецкие «эволюционные» психиатры [11] подчеркивают также значение для формирования эволюционной психиатрии работы Е. Краепелина [23] «Формы проявления сумасшествия», а отечественные [13-15] отмечают роль И.М. Сеченова [24], В.М. Бехтерева [25, 26] и И.П. Павлова [27]. Следует отметить, однако, что в исследованиях И.П. Павлова речь шла о поведении животных, прежде всего, в «искусственных» условиях лабораторного эксперимента, в то время как монография П.И. Кропоткина, выдающегося отечественного естествоиспытателя и политического деятеля «Взаимная помощь как фактор эволюции» [28], впервые изданная в 1902 г., посвящалась изуче-

нию характера поведения «свободноживущих» животных, что позволяет рассматривать труд П.И. Кропоткина особо значимым для основания отечественного «этологического» подхода в психологии и психиатрии. Представляется также важным отметить и тот факт, что теория «эволюции» Ч. Дарвина и теория «дегенерации» В. Morel [29] были сформулированы примерно в одно и то же время и, хотя, казалось бы, постулировали противоположные пути развития «человеческого рода» (что заметил еще Ю.В. Каннабих [30] в своей «Истории психиатрии»), обе основывались на концепции эволюции (или «естественной истории») животных французского естествоиспытателя Ж.-Б. Ламарка [31, 32], подчеркнувшего важность не только направления усложнения и совершенствования организации – «стремление к правильной градации» – по направлению от низших к высшим классам животных, но и существующую противоположную тенденцию к упрощению их организации и «деградации» в обратном направлении, к низшим классам (Ж.-Б. Ламарк [31] утверждал, что ни в одном классе по сравнению с более высшими (млекопитающими, птицами, рыбами, рептилиями, паукообразными) «общая деградация в организации» не выражена так, как у насекомых). При этом «правильный ход градации в развитии организации» у животных под влиянием разнообразных внешних обстоятельств, согласно Ж.-Б. Ламарку, также постоянно нарушается.

Вышедшая в 1751 г. «Философия ботаники» шведского естествоиспытателя Карла Линнея [33] утверждала теорию неподвижности органического мира с момента его сотворения [34, 35]. В противоположность Карлу Линнею, французский естествоиспытатель Жорж-Луи Бюффон [36] (1761) во «Всеобщей и частной естественной истории» стал высказывать идеи об изменчивости видов<sup>1</sup> под влиянием условий внешней среды и о единстве растительного и животного мира. В 1809 г. Жан-Батист Ламарк в своей «Философии зоологии» предложил наиболее целостное на то время учение о развитии, изменчивости, «эволюции»<sup>2</sup> органического мира. При этом многие положения из учения Ламарка впоследствии оказались ошибочными. Так, например, он полагал, что простейшие (все называемые им инфузориями) не обладают половыми процессами и способны зародиться из неживого вещества, т.е. отличаются «самопроизвольным зарождением» (это утверждение Ж.-Б. Ламарка не относилось к более крупным животным, насекомым и рыбам), что не существует переходных форм между царствами животных и растений, что только с паукообразных начинается половое оплодотворение, что моллюски относятся к «высшему» классу беспозвоночных и пр. С одной стороны, фундаментальными заслугами Ж.-Б. Ламарка явились отрицание неподвижности и неизменяемости видов органического мира, предложение цельной генетической системы связи между различными классами животного мира с возможностью «перехода одного типа в другой», деление животных на позвоночных и беспозвоночных, обособление паукообразных в отдельный класс; с другой стороны,

Ж.-Б. Ламарк в то же время утверждал, что признаки, развившиеся у животных в результате употребления или неупотребления какого-либо органа или части под влиянием внешних обстоятельств, в дальнейшем «сохраняются путем размножения новых особей». Так, например, согласно Ж.-Б. Ламарку, у змей, благодаря привычке ползать, чтобы лучше скрываться, туловище приобрело необычную длину, а ноги исчезли (явление «деградации» в организации у рептилий по сравнению с высшими классами птиц и млекопитающих). Заслуживает упоминания и тот факт, что позднее Ч. Дарвин, еще не знакомый с законами наследственности, не отрицал положения Ламарка о «наследуемости» приобретенных в результате приспособления к окружающей среде признаков.

Чарлз Дарвин, опубликовавший в 1858 г. – одновременно со сходной по новым идеям присланной ему статьей другого английского натуралиста, Альфреда Уоллеса [A. Wallace] [38] «О склонности видов к бесконечному отклонению от исходного типа» – главу из своего фундаментального труда «Происхождение видов» (целиком вышедшего в свет годом позднее [18]), ввел ключевое для современной теории эволюции понятие «естественного отбора» (natural selection). Так, в 6-ом издании «Происхождения видов» понятие естественного отбора Ч. Дарвин [17] сформулировал следующим образом: «сохранение благоприятных индивидуальных различий и вариаций и уничтожение вредных, или выживанием наиболее приспособленного»<sup>3</sup>. Беспольные и безвредные вариации не подвергаются действию естественного отбора (они сохраняются как колеблющийся элемент или закрепляются). У общественных животных естественный отбор будет модифицировать строение каждой особи по отношению к потребностям всей общины. Естественный отбор не может модифицировать строение какого-нибудь вида без всякой пользы для него самого. Следует отметить, что, в отличие от плеяды своих современных последователей, Чарлз Дарвин [17] при этом подчеркивал, что все существа в значительной мере подвергаются и чисто случайному истреблению (хотя и могли произвести особей, например, из яиц и семян, лучше адаптированных к условиям жизни, чем все те, которые уцелели): «громадное число взрослых животных и растений, независимо от того, адаптированы ли они наилучшим образом к условиям своего существования, ежегодно погибает от случайных причин». Если количество особей подавлено до крайности случайными причинами, то естественный отбор окажется бессильным оказать свое действие в благоприятных направлениях. Редкость формы, как утверждал Чарлз Дарвин, обращаясь к данным геологии, – предвестник вымирания. Редкие виды будут во всякий данный период модифицироваться или улучшаться медленнее, и поэтому в жизненной борьбе будут побеждены потомками более «обыкновенных» видов (доминирующих). Наиболее упорная конкуренция должна происходить между формами наиболее близкими – разновидностями одного вида или видами одного рода, или ближайших друг к другу родов, обладающих почти

<sup>1</sup> Не только Ж.-Л. Бюффон, но и другие натуралисты до Ж.-Б. Ламарка уже высказывали идеи об изменчивости видов [37], не предлагая, однако, целостной системы.

<sup>2</sup> Следует отметить, что некоторыми исследователями именно Ж.-Б. Ламарк считается создателем биологии как науки и автором самого термина «биология» [34].

<sup>3</sup> Считается, что фраза «выживание наиболее приспособленных» первоначально принадлежала Герберту Спенсеру [39], английскому социологу, стороннику идей эволюционизма и автору «органической» эволюционной теории человеческого общества, на которого также оказало влияние учение Ж.-Б. Ламарка.



одинаковым строением, общим складом и привычками, каждая новая разновидность (под разновидностью Ч. Дарвин подразумевал зарождающиеся виды) будет все сильнее подавлять своих ближайших родственников и проявлять склонность к их истреблению<sup>4</sup>. Поэтому близко живущие друг около друга обитатели принадлежат, как общее правило, к тому, «что называется различными родами и отрядами».

Для определения направления эволюция Ч. Дарвин использовал – как и A.R. Wallace [38] – принцип «дивергенции» – постоянного увеличения различий, причем породы «дивергируют» не только между собой, но и со своим предком. Виды наиболее обычные и наиболее широко распространенные более вариабельны, чем виды редкие и с ограниченным распространением.

Поскольку, согласно Ч. Дарвину [17], «инфузория, глист или даже земляной червь» не могут извлечь для себя никакой пользы от более высокой организации, то естественный отбор не будет совершенствовать эти формы, либо усовершенствует их в очень слабой степени, так что они сохранятся на бесконечные времена на их современном низком уровне организации. При очень простых жизненных условиях высокая организация бездействовала бы, и, возможно, была бы даже вредной, так как она была бы более чувствительна, более подвержена расстройству и повреждению. А процесс истребления – вследствие случайных колебаний климатических условий или численности врагов – идет быстро, образование новых видов – медленно.

Органически существа, стоящие на низших ступенях органической лестницы более изменчивы, чем вышестоящие, вся организация которых специализирована. Рудиментарные органы, будучи бесполезными, не подпадают под действие естественного отбора и поэтому изменчивы. Признаки видовые (с того времени, как они ответвились от общего предка) более изменчивы, чем признаки родовые (унаследованные издавна). Вторичные половые признаки очень изменчивы и сильно различаются у видов одной группы. Всякая форма меньшей численности имеет больше шансов быть истребленной, чем форма многочисленная, промежуточная форма особенно подвергается вторжениям близкородственных форм. В битве за жизнь формы более обычные будут склонны побеждать и вытеснять формы менее обычные, так как эти медленнее модифицируются и улучшаются.

Чарлз Дарвин [17], как бы предупреждая своих последователей, отмечал, что можно легко ошибиться, приписывая важность известным признакам и предполагая их выработку путем естественного отбора, и требовал не упускать из виду следующих факторов: последствий определенного влияния перемен в жизненных условиях; так называемых «спонтанных вариаций», по-видимому, только очень мало зависящих от свойств окружающих условий (Ч. Дарвин не был знаком с открытиями Грегора Менделя); тенденции возвращаться к давно утраченным признакам; сложных законов роста: корреляции, компенсации и взаимного давления различных частей; и, наконец, полового отбора, при помощи которого признаки, полезные для одного пола, нередко приобретаются и затем передаются более или менее совершенно другому полу, хотя

для него они совершенно и бесполезны. Хотя структуры, приобретенные таким косвенным путем и первоначально совершенно бесполезные для вида, могут впоследствии оказаться полезными для его модифицированных потомков при новых условиях жизни и вновь приобретенных привычках. Для наглядности Ч. Дарвин приводил пример различия в толковании значения окраски у птиц: «если бы существовали только зеленые дятлы, и мы бы не знали о существовании черных и пестрых, мы воображали бы, что зеленый цвет представляет прекрасную адаптацию для того, чтобы скрывать эту древесную птицу от врагов, и, следовательно, представляет признак, весьма существенный и приобретенный при помощи естественного отбора, на деле же эта окраска, вероятно, обязана своим происхождением половому отбору». Примером естественного отбора, согласно Ч. Дарвину, является красота ягод у некоторых растений, служащая только для привлечения птиц и зверей, чтобы они поедали плоды и разносили семена.

Также, согласно Ч. Дарвину [17], значительное число самцов у птиц, некоторых рыб, пресмыкающихся, млекопитающих, бабочек сделались прекрасными «только ради красоты», но это было достигнуто путем полового отбора, т.е. в силу постоянного предпочтения, оказываемого самками более красивым самцам. То же верно и в отношении пения птиц. Через значительную часть животного царства проходит приблизительно одинаковый вкус к прекрасным краскам и музыкальным звукам. У птиц и бабочек самки нередко так же прекрасно окрашены, как и самцы – окраска, приобретенная путем полового отбора, была передана обоим полам, а не только самцам.

Поскольку естественный отбор действует только на благо каждого существа, многочисленны и способы, при помощи которых животные пытаются отпугивать своих врагов. Не отказываясь от принципов формирования органов под влиянием «привычки» и их наследственной передачи Ж.-Б. Ламарка, Ч. Дарвин отмечал, что бывает невозможно в каждом отдельном случае решить, что следует приписать результатам употребления органа, и что – влиянию естественного отбора, полагая, что «привычка может быть приобретена на практике в более позднем возрасте, а потом передана потомку в более раннем возрасте».

Если вышеперечисленные принципы теории естественного отбора в эволюционной психиатрии и психологии используются для опосредованной интерпретации и понимания психических и психопатологических феноменов, то представленное Чарлзом Дарвиным в VII главе «Происхождения видов» понимание инстинкта имеет прямое отношение к фундаментальным понятиям психологии и психиатрии. Так, Чарлз Дарвин [17] подчеркивал, что отсутствует какая-либо «универсальная» характеристика понятия «инстинкт». Под этим термином обычно понимаются «различные психические действия, для исполнения которых требуется опыт», хотя одновременно подразумевается, что это действие исполняется животным, особенно молодым, и без опыта, или исполняется одинаково многими особями без знания с их стороны цели, с которой их действия производятся. При этом Ч. Дарвин ссылаясь на авторитет известного французского естествоиспытателя Жоржа Кювье (являвшегося одним из главных против-

<sup>4</sup> Антитезисом к этому положению Чарлза Дарвина являлась теория русского автора, П.И. Кропоткина о «взаимопомощи как факторе эволюции» [28].

ников теории эволюции и изменчивости видов и предложившего «теорию катастроф» для происхождения фауны и флоры [40]), который сравнивал инстинкт с привычкой. Подобное сопоставление не отражает происхождения инстинкта, но, по мнению Ч. Дарвина, «дает точное представление о состоянии ума, под влиянием которого инстинктивное действие совершается», поскольку привычные действия выполняются нами совершенно бессознательно и нередко «прямо вопреки нашему сознательному желанию», хотя и могут быть модифицированы волей и рассудком. Привычка, однажды приобретенная, часто остается постоянной в течение всей жизни. Характеризуя инстинкт, по сути, в достаточно современном понимании как врожденную тенденцию к произведению совокупности сложных действий, Дарвин приводил в пример Вольфганга Амадея Моцарта: «если бы Моцарт в трехлетнем возрасте стал играть на фортепиано совсем без практики, можно было бы сказать, что он делает это инстинктивно».

Согласно Ч. Дарвину [17], в случае перемен в жизненных условиях возможно, что слабые модификации инстинкта оказываются полезными для вида. Естественный отбор сохраняет и кумулирует вариации в инстинктах в любой степени полезности. Один и тот же вид имеет разные инстинкты в разные периоды своей жизни, в разные времена года, находясь в разных условиях существования, причем естественный отбор может сохранить и тот, и другой инстинкт, обуславливая, таким образом, многообразие инстинктов у одного и того же вида (об исторически обусловленном чрезвычайном эволюционном разнообразии человеческих инстинктов говорил и Е. Краепелин [23]).

По Ч. Дарвину, инстинкт полезен для самого вида и никогда не развивается исключительно для блага других, хотя каждый индивид стремится извлечь выгоду из инстинктов других, и «каждый извлекает пользу из более слабого строения тела других видов». Для действия естественного отбора необходима некоторая степень вариации инстинктов в естественном состоянии и наследственная передача таких вариаций. Так, например, инстинкт миграции может варьировать в пространственном отношении и по направлению, и даже совершенно утрачиваться. И гнезда птиц варьируют в зависимости от выбранного для них места, природы и температуры страны. А часто инстинкты изменяются, как подчеркивает Ч. Дарвин, «от причин, нам неизвестных». Боязнь какого-либо определенного врага является инстинктивным явлением – что можно видеть на птенцах – но она усиливается опытом и зрелищем страха, обнаруживаемого другими животными перед тем же врагом. По наблюдениям Ч. Дарвина, боязнь перед человеком медленно приобретает различными животными, населяющими пустынные острова; крупные птицы в Англии пугливее мелких потому, что крупные усиленно преследуются человеком. При domestikации естественные инстинкты утрачиваются, но некоторые инстинкты приобретаются. Так, привязанность к человеку стала у собаки инстинктивной. В большинстве случаев, согласно Ч. Дарвину [17], «привычка и отбор шли рука об руку». Домашние инстинкты гораздо менее постоянны, чем естественные, поскольку испытывали действие гораздо менее сурового отбора и передавались в течение не-

сравненно более короткого периода. Обращаясь к наиболее выделяющимся «стереотипам» поведения у трех различных видов животных, Ч. Дарвин дает подробное описание трех важнейших «инстинктов» в животном царстве: это «инстинкт кукушки», «рабовладельческий инстинкт» у муравьев, и «строительный инстинкт» медоносной пчелы. Так, молодая кукушка, вылупившись из подложенного ее настоящими родителями яйца, уже обладает «инстинктом, силой и своеобразно устроенной спиной», что в совокупности позволяет ей выбрасывать из гнезда «примемных» родителей своих «сводных» братьев. Как полагал Ч. Дарвин, у некоторых видов птиц подобную первоначально изредка встречающуюся привычку естественный отбор может сделать постоянной, если она полезна виду. Для «рабовладельческого» инстинкта у муравьев по Ч. Дарвину [17] характерна «полная зависимость муравья-«рабовладельца» от своих рабов», сами рабовладельцы неспособны устроить для себя муравейник и выкормить личинок, хотя бывают «энергичны и мужественны» при захвате рабов.

Ч. Дарвин [17] утверждал, что для сообщества выгодно рождение некоторого количества особей, способных к работе, но неспособных к размножению. У социальных насекомых отбор, направленный к достижению полезной цели, применялся к семье, а не к отдельной особи<sup>5</sup>. Слабые модификации в строении и инстинкте, стоящие в связи со стерильностью некоторых членов сообщества, оказались полезными: фертильные самки и самцы благодаря этому процветали и, в свою очередь, передали своим размножающимся потомкам наклонность производить стерильных особей с теми же модификациями. У муравьев, согласно Ч. Дарвину, такой же принцип разделения труда, который приносит большую пользу цивилизованному человеку (разные «касты» рабочих муравьев).

Согласно Ч. Дарвину, инстинкты не всегда бывают вполне совершенными и могут вести к ошибкам, нельзя доказать образование ни одного инстинкта, полезного для других животных, хотя одни животные извлекают пользу из инстинктов других. Инстинкт молодой кукушки, выбрасывающей своих сводных братьев, инстинкт муравьев-рабовладельцев, инстинкт личинок наездников, питающихся внутри живого тела гусеницы, представляют собой не специально дарованные инстинкты, а только небольшие следствия одного общего закона, обуславливающего прогресс всех органических существ, именно размножения, варьирования, «выживания наиболее сильных и гибели наиболее слабых». Стерильность не зависит от общего состояния здоровья и часто сопровождается увеличением роста или весьма пышным развитием. Когда животные и растения переносятся в неестественные для них условия, то проявляют склонность к серьезным расстройствам воспроизводительной системы, что является одним из препятствий к одомашниванию животных.

Естественный отбор имеет склонность делать организацию каждого существа более специализированной и, в этом смысле, наряду с этим, более высокой. При этом, по Ч. Дарвину [17], как уже отмечалось ранее, естественный отбор может сохранить многие существа с простой и неусовершенствованной структурой, приспособленные к

<sup>5</sup> Эта идея Чарлза Дарвина нашла свое дальнейшее развитие в современной теории «групповой» селекции [41, 42], оспариваемой другими авторами [43], утверждающими, что селекция всегда происходит на индивидуальном уровне.

простым условиям жизни, а в некоторых случаях может даже упрощать или понижать организацию, что делает такие упрощенные существа лучше приспособленными к новым условиям их жизни. По мнению Ч. Дарвина, попытки сравнивать в отношении «высоты» организации представителей различных типов совершенно безнадежны: «кто решит, выше ли каракатица, чем пчела» (для подтверждения своего мнения Чарлз Дарвин цитировал Карла Эрнста фон Бэра [v. Вагн К.Е.] [44, 45], крупнейшего российского и немецкого естествоиспытателя, утверждавшего, что «пчела – это насекомое, фактически выше организованное, чем рыбы, хотя и по другому типу»). Согласно Ч. Дарвину [17], окончательное вымирание целой группы видов было очень медленным вследствие переживания немногих потомков, долго остающихся в защищенных и изолированных местностях. Так, аберрантные группы – вымирающие – были побеждены более одаренными соперниками и еще сохранили в исключительно благоприятных условиях своих немногих представителей.

Попадая в новую область, каждая измененная, более приспособленная форма со своими привычками удерживается другими видами на своем месте и оказывается поэтому мало подверженной модификации, хотя и скрещивается с неизменными иммигрантами. Ч. Дарвин утверждал, что у низших организмов изменения протекают медленнее, чем у высших (хотя при этом, по Дарвину, низшие организмы потенциально более изменчивы, чем высшие), и что низшие организмы распространены шире, исходя из закона швейцарского ботаника и одного из основателей биогеографии Альфонса Декандоля [46], «чем ниже стоит группа организмов, тем шире ее распространение». Хотя Ч. Дарвин при формировании своей эволюционной теории обращался к представителям определенных типов животного царства (преимущественно изобранным из птиц, млекопитающих, и насекомых), для растительного мира он отмечал тенденцию естественного отбора увеличивать рост растения, к какому бы семейству оно не принадлежало, «сначала обращая его в кустарник, а затем – в дерево».

Согласно Ч. Дарвину [17], вследствие склонности варьировать потомков каждого вида занять возможно большее число разнообразных мест в экономике природы, они обнаруживают и постоянную склонность к дивергенции признаков. У этих новых форм есть постоянная склонность заместить и истребить предшествующие им формы, менее «дивергированные» и менее «улучшенные».

В оценке морфологии животных для Ч. Дарвина фундаментальным (так же, как и для Ламарка) был «генеалогический «принцип классификации» и различие «существенных» (морфологические признаки, не имеющие функционального значения) и «адаптивных» признаков, т.е. между действительным родством («гомологичные признаки») и сходством по аналогии, или «адаптивным». «Аналогичным», или адаптивным, является, например, сходство в форме тела и в похожих на плавники передних конечностях у китов (млекопитающие) и рыб, у борзой собаки и скаковой лошади. При этом одни и те же признаки являются аналогичными при сравнении одной группы с другой, но указывают на истинное родство при сравнении

членов одной и той же группы (форма тела и подобные плавникам конечности – при сравнении китов с рыбами – являются в обоих классах адаптациями для плавания в воде, свидетельством «параллелизма в числе подгрупп различных классов»).

Внешнее сходство может приобретаться в целях защиты, что называется «мимикрией». Подражатели и те, которым подражают, всегда населяют одну и ту же область, «имитатора» никогда не найти живущим вдали от того, кому он подражает. Подражатели почти неизменно редкие насекомые, а формы, которым подражают, почти всегда чрезвычайно многочисленны (обманщики не похожи на своих ближайших родственников, они изменили окраску и формы). Формы, которым подражают, не по вкусу птицам и другим насекомоядным, они многочисленны, подражающие формы редки и должны страдать от какой-то опасности. Подражатель обманывает преследующих его птиц и насекомых, и часто, благодаря обману, избегает уничтожения. Как полагал Ч. Дарвин, большая распространенность подражания у насекомых является следствием их малых размеров. Снабженные жалом насекомые не подражают, им подражают неспособные на самозащиту. Подобно большинству слабых существ, насекомые прибегают к обману и притворству, причем процесс подражания начинается у видов, до некоторой степени уже сходных. По Ч. Дарвину, у древнего предка – архетипа<sup>6</sup> всех млекопитающих, птиц и рептилий – конечности были построены по ныне существующему общему плану, каково бы ни было их назначение, и имеет значение «гомологического» (но не аналогичного) строения конечностей во всех классах. Наблюдается большое сходство гомологичных частей у зародышей, становящихся весьма различными в зрелом возрасте по строению и функции, и сходство гомологичных частей или органов у родственных, но различных видов, несмотря на их приспособленность в зрелом состоянии к крайне различным функциям. Различные личиночные и куколочные стадии насекомых были достигнуты путем адаптации в соответствии с изменением образа жизни (аналогичное строение).

Вслед за Ламарком, Ч. Дарвин полагал, что «неупотребление» органов ведет к их уменьшению, они могут стать рудиментарными, а результаты неупотребления могут передаваться по наследству. Орган, полезный при известных условиях, может стать вредным при других (крылья у жуков, живущих на небольших обвиваемых ветром островах, становятся рудиментарными). С другой стороны, орган, сделавшийся вследствие перемен в образе жизни бесполезным для одной цели, может быть модифицирован и использован для другого назначения. Согласно Ч. Дарвину, сделавшись бесполезными, органы могут стать весьма изменчивыми, так как их вариации не встречают более препятствий со стороны естественного отбора. Борьба за существование ведет к сохранению полезных уклонений как в строении, так в инстинкте. По выражению Ч. Дарвина [17], с точки зрения медленного приобретения инстинктов путем естественного отбора, «не представляется удивительным, что некоторые инстинкты несовершенны и ведут к ошибкам, равно как и то, что многие инстинкты причиняют страдания другим животным».

<sup>6</sup>Позднее термин архетип распространится в психологии и психиатрии благодаря С. G. Jung [47], вложившего в этот термин представление о генетически наследуемых ключевых «образах» индивидуального и коллективного бессознательного.



Согласно эволюционной теории Ч. Дарвина, из существующих ныне видов только немногие оставляют по себе потомство до отдаленного будущего, так как общая группировка всех органических существ указывает, что большая часть видов в каждом роде и все виды многих родов не оставили потомства, но окончательно вымерли. При том, что организация некоторых форм регрессировала, на каждой исторической стадии становясь более приспособленной к новому, упрощенному образу жизни, из борьбы в природе вытекает и самый высокий результат – образование высших животных (включая человека), поскольку естественный отбор действует «только ради блага каждого существа», все качества, телесные и умственные, «склонны развиваться в направлении совершенства» (эти положения Ч. Дарвина отражают идеи Ламарка о «градации» и «деградации»).

Эволюционная теория Чарльза Дарвина является основой современной биологии, а биология, как известно, является основой современной медицины и психиатрии, в частности. В действительности, многие десятилетия мышление психиатров и психологов мало ориентировалось на эволюционную теорию. На ее важность для этих областей медицины указали работы эволюционистов [48-50], «Социобиология» Е. Уилсона [51] и эволюционные интерпретации психоаналитических идей («теория привязанности») английского психиатра Дж. Bowlby [52]. В настоящее время существуют детально разработанные концепции эволюционных психиатров, интерпретирующие все виды психической патологии, начиная от фобий и заканчивая болезнью Альцгеймера. Это не означает, что понимание механизмов психических расстройств в свете эволюционной теории у авторов совпадает. Некоторые последующие «поправки» к эволюционной теории Дарвина, как и основные «эволюционные» концепции аффективных заболеваний, шизофрении, расстройств личности, болезни Альцгеймера и некоторых других психических расстройств, мы обсудим после предварительного анализа еще двух важнейших для эволюционной психиатрии и психологии монографий Чарльза Дарвина: «Происхождение человека и половой отбор» и «Выражение эмоций у человека и животных».

#### Литература

1. The Handbook of Evolutionary Psychology (Edited by David M. Buss). Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, 2005.
2. Oxford Handbook of Evolutionary Psychology (Edited by R.I.M. Dunbar, L. Barrett). Oxford, New York: Oxford University Press, 2007.
3. Foundations of Evolutionary Psychology (edited by Ch. Crawford, D. Krebs). New York: Lawrence Erlbaum Associates, Taylor & Francis Group, 2008.
4. Buss D.M. Evolutionary Psychology. The new science of the mind. Fifth edition. London and New York: Routledge, Taylor & Francis Group, 2015.
5. The Oxford Handbook of Evolutionary Psychology and Behavioral Endocrinology (Edited by L.M. Welling, T. K. Shackelford). New York: Oxford University Press, 2019.
6. Nesse R. An Evolutionary Perspective on Psychiatry. Comprehensive Psychiatry. 1984. Vol. 25. N 6 (Nov-Dec). P. 575-580.
7. McGuire M., Troisi A. Darwinian Psychiatry. New York – Oxford: Oxford University Press, 1998.
8. Stevens A., Price J. Evolutionary Psychiatry. A new beginning. Second Edition. London and New York: Routledge, Taylor & Francis Group, 2000.
9. Pearlson G.D., Folley B.S. Schizophrenia, Psychiatric Genetics and Darwinian Psychiatry: An Evolutionary Framework. Schizophrenia Bulletin. 2008. Vol. 34. N 34. P. 722-733. DOI: 10.1093/schbul/sbn130
10. Allen N.B., Badcock P.B.T. Darwinian models of depression: A review of evolutionary accounts of mood and mood disorders. Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry. 2006 (30):815-826. DOI: 10.1016/j.pnpb.2006.01.007
11. Bruene M. Textbook of Evolutionary Psychiatry and Psychosomatic Medicine. The origins of Psychopathology. Second Edition. Oxford, United Kingdom: Oxford University Press, 2016.
12. Del Giudice M. Evolutionary Psychopathology. A Unified Approach. New York: Oxford University Press, 2018.
13. Корнетов А.Н., Самохвалов В.П., Коробов А.А., Корнетов Н.А. Этология в психиатрии (научный редактор И.Д. Шевчук). Киев: Издательство «Здоровье», 1990.  
[Kornetov A.N., Samohvalov V.P., Korobov A.A., Kornetov N.A. Jetoologija v psihiatrii [Etology in Psychiatry] (nauchnyj redaktor I.D. Shevchuk). Kiev: Izdatel'stvo «Zdorov'e», 1990. (In Russ.)]
14. Самохвалов В.П. Эволюционная психиатрия (история души и эволюция безумия). Симферополь: НПФ «Движение», Издательство и типография «Таврида», 1993.  
[Samohvalov V.P. Jevoljucionnaja psihiatrija (istorija dushi i jevoljucija bezumija) [Evolutional Psychiatry (history of the soul and evolution of madness)]. Simferopol': NPF «Dvizhenie», Izdatel'stvo i tipografija «Tavrida», 1993. (In Russ.)]
15. Самохвалов В.П., Гильбурд О.А., Егоров В.И. Социобиология в психиатрии. Москва: Издательский Дом Видар -М, 2011.  
[Samohvalov V.P., Gil'burd O.A., Egorov V.I. Sociobiologija v psihiatrii [Sociobiology in Psychiatry]. Moskva: Izdatel'skij Dom Vidar -M, 2011. (In Russ.)]
16. Шевченко Ю.С., Корнеева В. А. Этологические аспекты детской психиатрии. Медицинская психология в России: электронный научный журнал. 2015. № 1(30). С. 1 – 6. [Электронный ресурс]. URL: <http://mprj.ru>  
[Shevchenko Ju.S., Korneeva V. A. Jetoologicheskie aspekty detskoj psihiatrii [Etological aspects of child psychiatry]. Medicinskaja psihologija v Rossii: jelektronnyj nauchnyj zhurnal. 2015. № 1(30). S. 1 – 6. [Elektronnyj resurs]. URL: <http://mprj.ru> (In Russ.)]
17. Дарвин Чарльз. Происхождение видов путем естественного отбора или сохранение благоприятных рас в борьбе за жизнь. Издание второе, дополненное. Перевод с шестого издания (Лондон, 1872). (Отв. редактор Акад. А.Л. Тахтаджян). Санкт-Петербург: «Наука», 2001.  
[Darvin Charlz. Proishozhdenie vidov putem estestvennogo otbora ili sohranenie blagoprijatnyh ras v bor'be za zhizn'. Izdanie vtoroe, dopolnennoe. Perevod s shestogo izdanija (London, 1872). (Otv. redaktor Akad. A.L. Tah-tadžjan). Sankt-Peterburg: «Nauka», 2001. (In Russ.)]
18. Darwin Ch. On the Origin of Species by Means of Natural Selection. London: John Murray, 1859.
19. Дарвин Чарльз. Происхождение человека и половой отбор (под редакцией академика Е.Н. Павловского). В кн.: Чарльз Дарвин. Сочинения в 9 томах. Том 5. Москва: Издательство Академии Наук Союза Советских Социалистических Республик, 1953. С. 133-656.  
[Darvin Charlz. Proishozhdenie cheloveka i polovoj otbor (pod redakciej akademika E.N. Pavlovskogo). V kn.: Charlz Darvin. Sochinenija v 9 tomah. Tom 5. Moskva: Izdatel'stvo Akademii Nauk Sojuza Sovetskikh Socialisticheskikh Respublik, 1953. S. 133-656. (In Russ.)]
20. Darwin Ch. The Descent of Man and Natural Selection in relation to Sex. In two Volumes. London: John Murray, 1871.
21. Дарвин Чарльз. Выражение эмоций у человека и животных (под редакцией академика Е.Н. Павловского). В кн.: Чарльз Дарвин. Сочинения в 9 томах. Том 5. Москва: Издательство Академии Наук Союза Советских Социалистических Республик, 1953.  
[Darvin Charlz. Vyrazhenie jemocij u cheloveka i zhivotnyh (pod redakciej akademika E.N. Pavlovskogo). V kn.: Charlz Darvin. Sochinenija v 9 tomah. Tom 5. Moskva: Izdatel'stvo Akademii Nauk Sojuza Sovetskikh Socialisticheskikh Respublik, 1953. (In Russ.)]
22. Darwin Ch. The expression of the emotion in man and animals. London: John Murray, 1872.
23. Kraepelin E. Die Erscheinungsformen des Irreseins. Zeitschrift fuer die gesamte Neurologie und Psychiatrie. 1920;62: 1-29.
24. Сеченов И.М. (1863). Рефлексы головного мозга. В кн.: И.М. Сеченов. Избранные философские и психологические произведения (под редакцией, со вступительной статьей и примечаниями В.М. Каганова). Москва: ОГИЗ, Государственное Издательство Политической Литературы, 1947. С. 69-178.  
[Sechenov I.M. (1863). Refleksy golovnogogo mozga. [Reflexes of the brain]. V kn.: I.M. Sechenov. Izbrannye filosofskie i psihologicheskie proizvedenija (pod redakciej, so vstupitel'noj stat'ej i primechanijami V.M. Kaganova). Moskva: OGIZ, Gosudarstvennoe Izdatel'stvo Politicheskoy Literatury, 1947. S. 69-178. (In Russ.)]
25. Павлов И.П. (1925-1931 гг.). Двадцатилетний опыт объективного изучения высшей нервной деятельности (поведения) животных (Редакция, послесловие и примечания члена-корр. АН СССР Э.А. Асратяна). Москва: Издательство «Наука», 1973.  
[Pavlov I.P. (1925-1931 gg). Dvadcatiljetnij opyt ob'ektivnogo izuchenija vysshej nervnoj dejatel'nosti (povedenija) zhivotnyh [Twenty years experience of objective exploration of the highest nervous activity (behavior) of the animals] (Redakcija, posleslovie i primechanija chlena-korr. AN SSSR Je.A. Asratjana). Moskva: Izdatel'stvo «Nauka», 1973. (In Russ.)]

26. Бехтерев В.М. Задачи и методы объективной психологии. С.-Петербург: Типография С.М. Проппера, 1909. [Behtere V.M. Zadachi i metody ob'ektivnoj psihologii [The tasks and methods of objective psychology]. S.-Peterburg#: Tipografija S.M. Proppera, 1909. (In Russ.)]
27. Бехтерев В.М. Коллективная рефлексология. Петроград: Изд-ское Т-во «Колос», 1921. [Behtere V.M. Kollektivnaja refleksologija [Collective reflexology]. Petrograd: Izd-skoje T-vo «Kolos», 1921. (In Russ.)]
28. Кропоткин П.И. Взаимопомощь как фактор эволюции. Москва: «Самообразование», 2007. [Kropotkin P.I. Vzaimopomoshh' kak faktor jevoljucii [Mutual help as a factor of evolution]. Moskva: «Samoobrazovanie», 2007.]
29. Morel B.A. Traité des dégénérescences physiques, intellectuelles et morales de l'espèce humaine et des causes qui produisent ces variétés maladives. Paris: Chez J.B. Baillière, 1857.
30. Каннабих Ю.В. История психиатрии. Ленинград: Государственное медицинское издательство, 1928. [Kannabih Ju.V. Istorija psixiatrii [History of Psychiatry]. Leningrad: Gosudarstvennoje medicinskoe izdatel'stvo, 1928. (In Russ.)]
31. Ламарк Ж.-Б. Философия зоологии (перевод с французского С.В. Сапожникова, редакция В.П. Карпова). Том 1. Москва – Ленинград: Государственное издательство биологической и медицинской литературы, 1935. [Lamarck J.-B. Filosofija zoologii (perevod s francuzskogo S.V. Sapozhnikova, redakcija V.P. Karpova). Tom 1. Moskva – Leningrad: Gosudarstvennoje izdatel'stvo biologičeskoj i medicinskoj literatury, 1935. (In Russ.)]
32. Ламарк Ж.-Б. Философия зоологии (перевод с французского С.В. Сапожникова). Том 2. Москва – Ленинград: Государственное издательство биологической и медицинской литературы, 1937. [Lamarck J.-B. Filosofija zoologii (perevod s francuzskogo S.V. Sapozhnikova). Tom 2. Moskva – Leningrad: Gosudarstvennoje izdatel'stvo biologičeskoj i medicinskoj literatury, 1937. (In Russ.)]
33. Линней Карл. Философия ботаники. (издание подготовил И.Е. Амлинский). Москва: «Наука», 1989. [Linnaeus Karl. Filosofija botaniki. (izdanie podgotovil I.E. Amlinskij). Moskva: «Nauka», 1989. (In Russ.)]
34. Комаров В.Л. Ламарк и его научное значение (вступительная статья). В кн.: Ламарк. Философия зоологии в 2-х томах. (перевод с французского С.В. Сапожникова, редакция проф. В.П. Карпова). Том 1. Москва – Ленинград: Государственное Издательство Биологической и Медицинской Литературы, 1935. С. XI-XCVI. [Komarov V.L. Lamarck i ego nauchnoje značenie (vstupitel'naja stat'ja). V kn.: Lamarck. Filosofija zoologii v 2-h tomah. (perevod s francuzskogo S.V. Sapozhnikova, redakcija prof. V.P. Karpova). Tom 1. Moskva – Leningrad: Gosudarstvennoje Izdatel'stvo Biologičeskoj i Medicinskoj Literatury, 1935. S. XI-XCVI. (In Russ.)]
35. Геккель Э. Естественная история миротворения. Общепринятое научное изложение учения о развитии. Часть первая. Общее учение о развитии: Трансформизм и Дарвинизм. (перевод с 10-го улучшенного немецкого издания В. Вихерского). Лейпциг – Санкт-Петербург: А. Миллер, Книгоиздательство «Мысль», 1908. [Haeckel E. Estestvennaja istorija mirotvorenija. Obshheprinjatoe nauchnoje izloženie učenija o razvitii [Natural history of the world creation. Generally accepted account of the doctrine of evolution]. Chast' pervaja. Obshhee učenje o razvitii: Transformizm i Darvinizm. (perevod s 10-go uluchshennogo nemeckogo izdanija V. Viherskogo). Lejpcig – Sankt-Peterburg: A. Miller, Knigoizdatel'stvo «Mysl'», 1908. (In Russ.)]
36. де Бюффон Ж.-Л. Всеобщая и частная естественная история. Часть III. Третье тиснение (переведена с французского С. Румовским и И. Лелехиным). Санкт-Петербург: Издвение Императорской Академии Наук, 1806. [de Buffon G.-L. Vseobshhaja i chastnaja estestvennaja istorija [General and partial natural history]. Chast' III. Tre't'e tisenie (perevedena s francuzskogo S. Rumovskim i I. Lelehinyim). Sankt-Peterburg: Izhdvienie Imperatorskoj Akademii Nauk, 1806. (In Russ.)]
37. Поляков И.М. Ламарк и ламаркизм (вступительная статья). В кн.: Ламарк. Философия зоологии. (перевод с французского С.В. Сапожникова). Том 2. Москва – Ленинград: Государственное издательство биологической и медицинской литературы, 1937. С. VII-LXXXVIII. [Poljakov I.M. Lamarck i lamarkizm (vstupitel'naja stat'ja). V kn.: Lamarck. Filosofija zoologii. (perevod s francuzskogo S.V. Sapozhnikova). Tom 2. Moskva – Leningrad: Gosudarstvennoje izdatel'stvo biologičeskoj i medicinskoj literatury, 1937. S. VII-LXXXVIII. (In Russ.)]
38. Wallace A.R. (1858) On the tendency of varieties to depart indefinitely from the original type. In: Wallace A.R. The theory of natural selection. A series of essays. Second edition, with corrections and additions. London: Macmillan and Co., 1871. P. 26-44.
39. Спенсер Герберт. Основания социологии. (перевод с английского). Том первый. С.-Петербург: Издание И.И. Билибина, 1876. [Spenser Gerbert. Osnovaniya sociologii. [Principles of Sociology] (perevod s anglijskogo). Tom pervyj. S.-Peterburg: Izdanie I.I. Bilibina, 1876. (In Russ.)]
40. Кювье Ж. (1812) Рассуждение о переворотах на поверхности земного шара. (перевод с французского Д.Е. Жуковского, Редакция Акад. А.А. Борисяка). Москва – Ленинград: Государственное издательство биологической и медицинской литературы, 1937. [Cuvier G. (1812) Rassuzhdenie o perevorotah na poverhnosti zemnogo shara. (perevod s francuzskogo D.E. Zhukovskogo, Redakcija Akad. A.A. Borisjaka). Moskva – Leningrad: Gosudarstvennoje izdatel'stvo biologičeskoj i medicinskoj literatury, 1937. (In Russ.)]
41. Wynne-Edwards V.C. Animal Dispersion in relation to Social Behavior. London: Oliver & Boyd, 1962.
42. Wynne-Edwards V. C. Evolution through group selection. Oxford – London – Edinburgh: Blackwell Scientific Publications, 1986.
43. Dawkins R. (1976). The selfish gene. 30th anniversary edition. Oxford – New York: Oxford University Press, 2006.
44. ф. Бэр Карл Эрнст. Избранные работы (Перевод с предисловием и примечаниями Ю.А. Филипенко). Ленинград: Государственное издательство, 1924. [von Baer Karl Ernst. Izbrannye raboty [Selected works] (Perevod s predislovijem i primechanijami Ju.A. Filipchenko). Leningrad: Gosudarstvennoje izdatel'stvo, 1924. (In Russ.)]
45. v. Baer Karl Ernst. Ueber Entwicklungsgeschichte der Thiere. Beobachtung und Reflexion. Erster Teil. Mit drei colorirten Kupfertafeln. Koenigsberg: Bei den Gebruedern Dorntraeger, 1828.
46. Декандоль А. Введение к изучению ботаники, или Начальный курс этой науки, содержащий органографию, физиологию, методологию, географию растений, обозрение растений ископаемых, ботаники врачебной и истории ботаники (пер. с французского, издал с собственными замечаниями профессор ботаники И. Шиховский). Т. 1. Москва: В Университетской Типографии, 1837. [Dekandol' A. Vvedenie k izucheniju botaniki, ili Nachal'nyj kurs jetoj nauki, sodержashhij organografiju, fiziologiju, metodologiju, geografiju rastenij, obzrenie rastenij iskopaemyh, botaniki vrachebnoj i istorii botaniki [Introduction to the study of botany] (per. s francuzskogo, izdal s sobstvennymi zamechanijami professor botaniki I. Shihovskij). T. 1. Moskva: V Universitetskoj Tipografii, 1837.]
47. Jung C.G. Die Archetypen und das kollektive Unbewusste. In: C.G. Jung. Gesammelte Werke (Herausgeber Lilly Jung-Merker, Elisabeth Ruf). Neunter Band. Erster Halbband. Duesseldorf: Walter Verlag, 1995. S. 1-556.
48. Tinbergen N. The Croonian Lecture, 1972: Functional Ethology and the Human Sciences. Proceedings of the Royal Society Lond. B. 1972. 182:385-410. DOI: 10.1098/rspb. 1972.0085
49. Lorenz K.Z. The foundations of Ethology. New York – Wien: Springer Verlag, 1981.
50. Morris D. The Human Animal. A personal view of the Human Species. London – New York – Sydney – Toronto, BCA, 1994.
51. Wilson E. O. (1975) Sociobiology: The new Synthesis. Twenty-fifth Anniversary Edition. Cambridge, Massachusetts – London, England: The Belknap Press of Harvard University Press, 2000.
52. Bowlby J. The Making and Breaking of Affectional Bonds. I. Aetiology and psychopathology in the light of attachment theory. An expanded version of the Fiftieth Maudsley Lecture, delivered before the Royal College of Psychiatrists, 19 November 1976. The British Journal of Psychiatry. 1977. 130:201-210. DOI: 10.1192/bjpr.130.3.201

#### Информация об авторе

Пятницкий Николай Юрьевич, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела медицинской психологии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, ORCID ID 0000-0002-2413-8544; E-mail: piatnits09@mail.ru

#### Information about the author

Nikolay Yu. Pyatnitskiy, MD, PhD, Cand. of Sci. (Med.), Leading scientific worker of Medical Psychology Department, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, ORCID ID 0000-0002-2413-8544; E-mail: piatnits09@mail.ru

Дата поступления: 25.09.2023

Received : 25.09.2023

Принята к печати: 29.01.2024

Accepted: 29.01.2024

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.  
Author declares no conflicts of interest.



# Памяти Тамары Амплиевны Доброхотовой

## In memory of Tamara Amplieвна Dobrokhotova



21 декабря 2023 года на 95 году жизни не стало выдающегося отечественного нейропсихиатра, доктора медицинских наук, профессора, лауреата Государственной премии РФ Тамары Амплиевны Доброхотовой.

Т.А. Доброхотова родилась 20 октября 1929 года в чувашском селе Байдеряково в семье учителей. Её отец в период массовых репрессий 1937 года был по ложному доносу репрессирован и приговорён к высшей мере наказания – расстрелу, что очень омрачило детские и молодые годы Тамары Амплиевны, вплоть до полной реабилитации отца, которая произошла только в 1956 году.

С подростковых лет, пришедшихся на тяжёлые военные годы, Тамара Амплиевна ещё школьницей начала свою трудовую деятельность, работала в местном колхозе, в котором, с её слов, она «пала гусей», за что в 1946 г. награждена медалью «За доблестный труд в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.»

В 1947 году окончила Яльчикскую среднюю школу и поступила учиться в Казанский государственный медицинский институт, который окончила с отличием в 1953 году.

С 1953 по 1960 годы работала психиатром в психоневрологической больнице Куйбышевской (ныне Самарской) области.

В 1961 году по приглашению профессора Л.Л. Рохлина стала сотрудником Московского НИИ психиатрии МЗ РФ, где с самого начала своей научной деятельности проявила интерес к нейропсихиатрическим проблемам и под руководством профессора Л.П. Лобовой стала изучать психопатологию у нейрохирургических больных в Центре нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. Результатом проведенных ею исследований в 1963 году стала кандидатская диссертация «Психические нарушения при различных формах опухолей гипофиза», а в 1968 г. – докторская диссертация «К клинике эмоциональной патологии при локальном (опухолевом) поражении головного мозга». Последняя вызвала широкую дискуссию в психиатрических кругах, поскольку в то время преобладало мнение, что пси-

хопатология является результатом нарушения деятельности мозга как единого целого, и клиническая картина повреждения отдельных его областей не может существенно различаться.

Тщательное изучение различных форм нейрохирургической патологии (опухолевых, сосудистых и травматических поражений головного мозга) позволило Т.А. Доброхотовой сделать существенный научный вклад не только в психиатрию, но и во весь комплекс наук о мозге и его заболеваниях.

Последующие исследования пароксизмальных и длительных психических расстройств при очаговых поражениях мозга привело Т.А. Доброхотову к созданию нового весьма продуктивного направления научной мысли – рассмотрению развития различных психопатологических феноменов с позиций функциональной асимметрии полушарий головного мозга. Ее смелые гипотезы, например, о преимущественной связи левого полушария со стволовыми структурами мозга, а правого – с подкорково-диэнцефальными, а также о разной временной направленности деятельности полушарий правой (правого – в прошлое, а левого – в будущее) были взяты на вооружение не только нейропсихиатрами, но и неврологами, нейрофизиологами, нейропсихологами.

Результатами этих исследований стали три написанные в соавторстве с неврологом профессором Н.Н. Брагиной фундаментальные монографии, остающиеся актуальными и в настоящее время: «Функциональная асимметрия и психопатология очаговых поражений мозга» (1977), «Функциональные асимметрии головного мозга» (1988), «Левши» (1994).

Одним из важных прикладных аспектов научных разработок Т.А. Доброхотовой стал оригинальный подход к восстановлению сознания после тяжелых повреждений мозга, на основании которого были предложены различные психотерапевтические и психофармакологические методики реабилитации.

С 1981 года Т.А. Доброхотова зачислена в штат Центра нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко, в начале на должность старшего научного сотрудника, а с 1990 года стала главным научным сотрудником. В 1985 году она создала группу психиатрических исследований, которую возглавляла в течение 20 лет.

Под непосредственным руководством Тамары Амплиевны защищены 7 кандидатских и 2 докторские диссертации.

В 1990 г. Т.А. Доброхотовой присвоено ученое звание профессора.

Была соавтором двух патентов на изобретения: 1) «Способ оценки функционального состояния мозга у больных с черепно-мозговой травмой» (1984) и 2) «Способ психофизиологической реабилитации больных в посткоматозном периоде» (1997).

В 1995 г. Т.А. Доброхотова стала лауреатом Государственной премии Российской Федерации в области науки и техники, которой удостоена «за разработку и внедрение в практику патогенетически обоснованных методов диагностики и лечения черепно-мозговой травмы и ее последствий».

За время работы Тамарой Амплиевной опубликовано более 300 научных статей, 9 монографий (одна из них переведена на немецкий язык и издана в Германии). В последней книге «Нейропсихиатрия», не имеющей аналогов в отечественной и мировой литературе, Т.А. Доброхотовой совместно со своими учениками обобщен бесценный опыт работы ученого-психиатра в нейрохирургической клинике.

В лице Т.А. Доброхотовой ушел Символ эпохи российской нейропсихиатрии, до сих пор недооцененный в нашей стране. Это эпоха у нас смело может быть названа ее именем, по сравнению с которой нынешние попытки «мейнстримных» западных исследований, пытающихся приземлить психику на конкретные мозговые структуры, выглядят очень бледно.

Идеи церебрального базиса психопатологии и, более широко, организации психики, с учетом функциональной асимметрии мозга остается для основной массы тружеников психиатрии слишком сложной, так как она соприкасается с философией восприятия пространства и времени, проблемами полового диморфизма и т.п. Можно смело сказать, что эти идеи опережали свое время.

К счастью, созданные ею научные направления продолжают жить и развиваться. И в этом заслуга не только нынешних сотрудников группы психиатрических исследований Центра нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко (в настоящее время под руководством проф. О.С. Зайцева), но и тех, тогда еще молодых, московских психиатров, для кого Тамара Амплиевна была в свое время центром интеллектуального притяжения (В.В. Калинин, Н.А. Зорин, Н.А. Князева и многие другие), которые, будучи вдохновленными ее идеями, открывшими новые горизонты и личные контакты с представителями смежных и фундаментальных наук (П. Флор-Генри, В.Л. Деглин, В.А. Геодакян) пронесли их сквозь всю свою профессиональную жизнь.

Удивительными были личностные качества Тамары Амплиевны, которая всегда была добрым и отзывчивым человеком, заботливым и терпеливым наставником, вдохновляющим на освоение новых научных вершин Ученым с большой буквы.

Об этом с глубокой благодарностью Тамаре Амплиевне и мы, и ее прямые последователи, вспоминаем сегодня, в этот скорбный для всех нас день.

О.С. Зайцев,  
Н.А. Зорин





# 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)

# Психическое здоровье населения в условиях пандемии

## РУКОВОДСТВО ЭЛЕКТРОННОЕ ИЗДАНИЕ



Под ред. Н.Г. Незнанова  
2024, 336 с.



В руководстве представлен междисциплинарный взгляд на пандемию новой коронавирусной инфекции COVID-19 как на экстремальную ситуацию в области общественного здоровья. Основное внимание обращено на вопросы нейропсихиатрических нарушений на фоне инфекционного заболевания, а также неблагоприятные социально-психологические факторы пандемии – совокупно определяющие риски нарушений психического здоровья у разных возрастных групп населения и пациентов психоневрологического профиля.

Издание предназначено организаторам здравоохранения и врачам, занимающимся клинической практикой в психиатрии, неврологии, наркологии, патофизиологии, медицинским психологам и психотерапевтам, а также научным сотрудникам, студентам и врачам-ординаторам перечисленных специальностей.