

ПСИХИАТРИЯ

научно-практический журнал

psychiatry



A.S. Tiganov

Главный редактор

А.С. Тиганов, академик РАН, проф., д. м. н. (Москва, РФ)

Зам. гл. редактора Н.М. Михайлова, д. м. н. (Москва, РФ)

E-mail: mikhaylovanm@yandex.ru

Отв. секретарь Л.И. Абрамова, д. м. н. (Москва, РФ)

E-mail: L_Abramova@rambler.ru

Редакционная коллегия

Н.А. Бохан, член-корр. РАН, проф., д. м. н. (Томск, РФ)

О.С. Брусов, к. б. н. (Москва, РФ)

С.И. Гаврилова, проф., д. м. н. (Москва, РФ)

С.Н. Ениколопов, к. п. н. (Москва, РФ)

О.С. Зайцев, д. м. н. (Москва, РФ)

М.В. Иванов, проф., д. м. н. (Санкт-Петербург, РФ)

А.Ф. Изнак, проф., д. б. н. (Москва, РФ)

В.В. Калинин, проф., д. м. н. (Москва, РФ)

А.С. Карпов, к. м. н. (Москва, РФ)

Д.И. Кича, проф., д. м. н. (Москва, РФ)

Т.П. Ключник, проф., д. м. н. (Москва, РФ)

Г.И. Копейко, к. м. н. (Москва, РФ)

Г.П. Костюк, проф., д. м. н. (Москва, РФ)

Н.А. Мазаева, проф., д. м. н. (Москва, РФ)

Е.В. Макушкин, проф., д. м. н. (Москва, РФ)

М.А. Морозова, д. м. н. (Москва, РФ)

Н.Г. Незнанов, проф., д. м. н. (Санкт-Петербург, РФ)

Г.П. Пантелеева, проф., д. м. н. (Москва, РФ)

С.Б. Середенин, академик РАН, проф., д. м. н. (Москва, РФ)

Н.В. Симашкова, д. м. н. (Москва, РФ)

А.Б. Смулевич, академик РАН, проф., д. м. н. (Москва, РФ)

Т.А. Солохина, д. м. н. (Москва, РФ)

В.К. Шамрей, проф., д. м. н. (Санкт-Петербург, РФ)

К.К. Якин, проф., д. м. н. (Казань, РФ)

Иностранные члены

Н.А. Алиев, проф., д. м. н. (Баку, Азербайджан)

А.Ю. Клинцева, проф., к. б. н. (Делавэр, США)

В. Мачюлис, д. м. н. (Вильнюс, Литва)

О.А. Скугаревский, проф., д. м. н. (Минск, Белоруссия)

А.А. ШюркUTE, к. м. н. (Вильнюс, Литва)

Editor-in-Chief

A.S. Tiganov, Academician of RAS, PhD, MD (Moscow, RF)

Deputy Editor-in-Chief N.M. Mikhaylova, PhD, MD

(Moscow, RF)

E-mail: mikhaylovanm@yandex.ru

Executive Secretary L.I. Abramova, PhD, MD (Moscow, RF)

E-mail: L_Abramova@rambler.ru

Editorial Board

N.A. Bokhan, Member Correspondent of RAS, PhD, MD (Toms, RF)

O.S. Brusov, PhD (Moscow, RF)

S.I. Gavrilova, Prof., PhD, MD (Moscow, RF)

S.N. Enikolopov, PhD (Moscow, RF)

O.S. Zaitsev, PhD, MD (Moscow, RF)

M.V. Ivanov, Prof., PhD, MD (St. Petersburg, RF)

A.F. Iznak, Prof., PhD (Moscow, RF)

V.V. Kalinin, Prof., PhD, MD (Moscow, RF)

A.S. Karpov, PhD, MD (Moscow, RF)

D.I. Kicha, Prof., PhD, MD (Moscow, RF)

T.P. Klyushnik, Prof., PhD, MD (Moscow, RF)

G.I. Kopeyko, PhD, MD (Moscow, RF)

G.P. Kostyuk, Prof., PhD, MD (Moscow, RF)

E.V. Makushkin, Prof., PhD, MD (Moscow, RF)

N.A. Masayeva, Prof., PhD, MD (Moscow, RF)

M.A. Morozova, PhD, MD (Moscow, RF)

N.G. Neznanov, Prof., PhD, MD (St. Petersburg, RF)

G.P. Panteleyeva, Prof., PhD, MD (Moscow, RF)

S.B. Seredenin, Academician of RAS, PhD, MD (Moscow, RF)

N.V. Simashkova, PhD, MD (Moscow, RF)

A.B. Smulevich, Academician of RAS, PhD, MD (Moscow, RF)

T.A. Solokhina, PhD, MD (Moscow, RF)

V.K. Shamrey, Prof., PhD, MD (St. Petersburg, RF)

K.K. Yakhin, Prof., PhD, MD (Kazan, RF)

Foreign Members of Editorial Board

N.A. Aliyev, PhD, MD (Baku, Azerbaijan)

A.Yu.Klintsova, Prof., PhD (Delaware, USA)

V. Matchulis, PhD, MD (Vilnius, Lithuania)

O.A. Skugarevsky, Prof., PhD, MD (Minsk, Byelorussia)

A.A. Shurkute, PhD, MD (Vilnius, Lithuania)

СОДЕРЖАНИЕ



Вопросы психопатологии, клинической и биологической психиатрии

__Психопатология и клиника шизофрении: итоги и перспективы_Тиганов А.С.	7
__Клинико-биологические подходы к диагностике и обоснованию персонализированной терапии у пациентов с расстройствами аутистического спектра_Симашкова Н.В., Ключник Т.П., Якупова Л.П.	17
__Клинико-психологический подход к реабилитации детей с расстройствами аутистического спектра с учетом вида когнитивного дизонтогенеза_Коваль-Зайцев А.А.	25
__Концепция когнитивного дизонтогенеза: история разработки и результаты исследований нарушений мышления_Зверева Н.В.	31
__Отдаленный катамнез детей из группы высокого риска развития шизофрении_Калинина М.А.	41
__Особенности спектральных характеристик ЭЭГ у лиц с расстройствами аутистического спектра_Горбачевская Н.Л., Мамохина У.А., Вершинина Н.В., Переверзева Д.С., Кобзова М.П., Митрофанов А.А., Сорокин А.Б. ...	48
__Бригадный метод оказания специализированной помощи детям раннего возраста_Селянина М.Н., Максимова Н.Е.	55
__Юношеские эндогенные депрессии с аттенуированной психотической симптоматикой (клинико-психологический анализ)_Румянцев А.О., Омельченко М.А., Мелешко Т.К., Каледа В.Г.	64
__Клинико-биологические взаимосвязи у ВИЧ-инфицированных больных шизофренией и шизоаффективным расстройством_Полянский Д.А., Калинин В.В., Ольшанский А.Я.	73
__Шизофрения с манифестацией в позднем возрасте. Клинический случай_Почуева В.В., Шешенин В.С.	79
__Письмо в редакцию журнала «Психиатрия» по поводу статьи А.А. Разимовой и С.В. Иванова «К проблеме послеродовых депрессий. Комментарии к статье Л.В. Васюк "Послеродовые депрессии: клинико-психопатологические аспекты и типология"» (Психиатрия. 2018;77(01):45–50)_Васюк Л.В.	88



Научные обзоры

__О возможной роли копийности рибосомных генов в развитии психических заболеваний_Пороховник Л.Н., Вейко Н.Н., Ершова Е.С., Костюк Г.П., Захарова Н.В., Горбачевская Н.Л., Костюк С.В.	89
__Современные тенденции патогенетической терапии тревоги. Часть 2_Терещенко О.Н., Кост Н.В., Медведев В.Э.	106
__Лонгитюдные исследования рано дебютировавших расстройств шизофренического спектра_Шмакова О.П.	116
__Параметры когерентности ЭЭГ как отражение нейропластичности мозга при психической патологии_Изник А.Ф., Изник Е.В., Мельникова Т.С.	127
__Депрессии с аттенуированной психотической симптоматикой в юношеском возрасте_Омельченко М.А., Румянцев А.О., Каледа В.Г.	138
__Блокада α_1 -адренорецепторов: роль в терапии психических расстройств_Сюняков Т.С.	150
__Когнитивные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии_Левин О.С., Чимагомедова А.Ш.	158



Памятные даты

__Памяти профессора М.Ш. Вроно_Симашкова Н.В.	167
--	-----



Наше наследие

__Детская шизофрения и дизонтогенез (клинический аспект)_Вроно М.Ш.	169
--	-----



Информация

<i>_Научно-практическая конференция «Междисциплинарные подходы к изучению психического здоровья человека и общества», 29 октября 2018 г., Москва</i>	<i>175</i>
<i>_Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Клинико-биологические, психологические и социальные аспекты психических расстройств у детей и подростков», посвященная 100-летию со дня рождения профессора М.Ш. Вроно_Иванов М.В.....</i>	<i>177</i>
<i>_12-й Конгресс «Противоречия в неврологии» (CONy 2018), 22–25 марта 2018 г., Польша, Варшава_ Михайлова Н.М.....</i>	<i>179</i>
<i>_Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием, посвященная памяти профессора В.С. Ястребова, «Общественно-ориентированная психиатрия: актуальные проблемы и пути их решения» (21 марта 2018 г., Москва)_Алиева Л.М.</i>	<i>187</i>
<i>_Круглый стол «Актуальные вопросы модернизации службы оказания психиатрической помощи пациентам с шизофренией на ранних стадиях заболевания с применением биопсихосоциального подхода и психофармакотерапии», 04.07.2018, Москва_Михайлова Н.М.</i>	<i>191</i>

contents



Problems of Psychopathology, Clinical and Biological Psychiatry

<i>_Psychopathology and the clinical picture of schizophrenia: results and prospects_Tiganov A.S.</i>	<i>7</i>
<i>_Clinical and biological approaches to the diagnostics and substantiation of personalized therapy in patients with autism spectrum disorders_Simashkova N.V., Klyushnik T.P., Yakupova L.P.</i>	<i>17</i>
<i>_Clinical and psychological approach to the rehabilitation of children with autism spectrum disorders depending on cognitive disontogenesis type_Koval-Zaytsev A.A.</i>	<i>25</i>
<i>_The concept of cognitive dysontogenesis: the history of development and the results of studies of thought disorders_Zvereva N.V.</i>	<i>31</i>
<i>_Long-term follow up of children with high risk of schizophrenia_Kalinina M.A.</i>	<i>41</i>
<i>_Specificities of EEG spectral characteristics in individuals with autism spectrum disorders_Gorbachevskaya N.L., Mamokhina U.A., Vershinina N.V., Pereverzeva D.S., Kobzova M.P., Mitrofanov A.A., Sorokin A.B.</i>	<i>48</i>
<i>_Brigade method of rendering the specialized help to children of early age_Selyanina M.N., Maksimova N.E.</i>	<i>55</i>
<i>_Youth depression with attenuated psychotic symptoms (clinical and psychological analysis)_Rumyantsev A.O., Omel'chenko M.A., Meleshko T.K., Kaleda V.G.</i>	<i>64</i>
<i>_The clinical and biological relationships in HIV-infected patients with schizophrenia and schizoaffective disorder_Polyanskiy D.A., Kalinin V.V., Olshanskiy A.Ya.</i>	<i>73</i>
<i>_Schizophrenia with onset in old age. Case report_Pochueva V.V., Sheshenin V.S.</i>	<i>79</i>
<i>_Letter to the editor. On the comments «Ragimova A.A., Ivanov S.V. On the problem of postpartum depression. Comment on the paper by L.V. Vasyuk "Postpartum depression: clinico-psychopathologic issues and typology"» (Psychiatry. 2018;77(01):45–50)_Vasuk L.V.</i>	<i>88</i>



Scientific Reviews

<i>_The possible role of copy number of ribosomal genes in the development of mental disorders_Porokhovnik L.N., Veiko N.N., Ershova E.S., Kostyuk G.P., Zakharova N.V., Gorbachevskaya N.L., Kostyuk S.V.</i>	<i>89</i>
<i>_Current trends in the pathogenetic therapy of anxiety disorders. Part 2_Tereshchenko O.N., Kost N.V., Medvedev V.E.</i>	<i>106</i>
<i>_Longitudinal studies of early-onset disorders of the schizophrenic spectrum_Shmakova O.P.</i>	<i>116</i>
<i>_Parameters of EEG coherence as reflection of brain neuroplasticity in mental pathology_Iznak A.F., Iznak E.V., Mel'nikova T.S.</i>	<i>127</i>
<i>_Juvenile depression with attenuated psychotic symptoms_Omel'chenko M.A., Rumyantsev A.O., Kaleda V.G.</i>	<i>138</i>
<i>_Blockade of Alpha-1-adrenoceptors: role in the therapy of mental disorders_Syunyakov T.S.</i>	<i>150</i>
<i>_Cognitive disorders in discirculatory encephalopathy_Levin O.S., Chimagomedova A.Sh.</i>	<i>158</i>



Memorable Dates

<i>_In memory of professor M. Vrono_Simashkova N.V.</i>	<i>167</i>
--	------------



Our Heritage

<i>_Child schizophrenia and disontogenesis (clinical aspect)_Vrono M.Sh.</i>	<i>169</i>
---	------------



Information

<i>_Scientific and Practical Conference «Interdisciplinary Approaches to the Study of Mental Helth of Man and Society», October 29, 2018, Moscow.....</i>	<i>175</i>
<i>_Russian scientific and practical conference with international participation «The Clinical-biological, psychological and social aspects of mental disorders in children and adolescents», dedicated to the 100th anniversary of the birth of Professor M. Vrono_Ivanov M.V.</i>	<i>177</i>
<i>_The 12th World Congress on Controversies in Neurology (CONy 2018), Poland, Warsaw, March 22–25, 2018_ Mikhaylova N.M.</i>	<i>179</i>
<i>_All Russian scientific and practical conference with internationall participation in the memory of professor V.S. Yastrebov «Socium oriented psychiatry: current problems and the way of its solution», Moscow, 21 March 2018_ Alieva L.M.</i>	<i>187</i>
<i>_Round table «Current issues of modernization of psychiatric help to patients with early stage of schizophrenia using biopsychosocial approach and psychopharmacotherapy», 04.07.2018, Moscow_Mikhaylova N.M.</i>	<i>191</i>

Учредители:

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»

ООО «Издательство «Медицинское
информационное агентство»

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

Свидетельство о регистрации СМИ:

ПИ № ФС77-50953 от 27.08.12.

Журнал основан в 2003 г.

Выходит 4 раза в год.

Все статьи рецензируются.

Журнал включен в перечень научных и научно-техни-
ческих изданий РФ, рекомендованных для публикации
результатов докторских диссертационных исследований.

Издатель

ООО «Издательство «Медицинское информационное
агентство»

Научный редактор

Петров Алексей Станиславович

Выпускающий редактор

Демидова Ольга Леонидовна

Директор по развитию

Черешкова Елена Анатольевна

Менеджер рекламных проектов

Пархоменко Светлана Владимировна

Адрес издательства:

108811, г. Москва, п. Мосрентген,
Киевское ш., 21-й км, д. 3, стр. 1

Телефон/факс: (499)245-45-55

Сайт: www.medagency.ru

E-mail: medjournal@mail.ru

Адрес редакции:

115522, Москва, Каширское шоссе, д. 34

Телефон/факс: (495)109-03-97

Сайт: www.psychiatry.ru

E-mail: L_Abramova@rambler.ru;

mikhaylovanm@yandex.ru

Сайт журнала: <http://www.journalpsychiatry.com>

Приобрести журнал вы можете:

- в издательстве по адресу:
Москва, п. Мосрентген, Киевское ш., 21-й км, д. 3, стр. 1;
- либо сделав заявку по
e-mail: miapubl@mail.ru
или по телефону: (499)245-45-55.

Подписка на 2-е полугодие 2018 г.

Подписной индекс в объединенном каталоге
«Пресса России» — 91790.

Журнал представлен в Российском индексе научного
цитирования (www.e-library.ru).

Электронную версию архива журнала вы можете
заказать на сайте Научной электронной библиотеки —
www.e-library.ru.

Журнал рецензируется.

Журнал участвует в проекте CrossRef.

Воспроизведение материалов, содержащихся
в настоящем издании, допускается только
с письменного разрешения редакции.

Мнение редакции журнала может не совпадать с точкой
зрения авторов.

Ответственность за содержание рекламы
несут рекламодатели.

Подписано в печать 31.08.2018

Формат 60×90/8

Бумага мелованная

Общий тираж 1000 экз.

УДК 616.89-008; 616.895.8
DOI: 10.30629/2618-6667-2018-78-7-16

Психопатология и клиника шизофрении: итоги и перспективы

Psychopathology and the clinical picture of schizophrenia: results and prospects

Тиганов А.С.

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ

Tiganov A.S.

FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, RF



7

Обоснование: классификация шизофрении до настоящего времени остается дискуссионной проблемой в мировой и отечественной психиатрии.

Цель: представить историю создания концепции шизофрении А.В. Снежневским и современное развитие исследований шизофрении школой А.В. Снежневского.

Метод: исторический обзор и анализ современного состояния проблемы.

Результаты: рассмотрены основные этапы в создании систематики шизофрении в отечественной психиатрии; проанализированы клиничко-психопатологический и сравнительно-возрастной подходы к изучению проблемы шизофрении; обсуждены результаты применения и пути развития концепции шизофрении А.В. Снежневского в современной научной психиатрии.

Вывод: отечественная систематика форм шизофрении, основанная на клиничко-психопатологическом подходе, сохраняет свою значимость и определяет направления будущих клиничко-биологических исследований.

Ключевые слова: шизофрения; систематика; формы течения; психопатология

Background: up to now classification of schizophrenia remains a problem for discussion in the world and domestic psychiatry.

The objective of work was to present the history of creation of schizophrenia concept by A.V. Snezhnevsky and the current development of schizophrenia studies according to A.V. Snezhnevsky's school.

Method: historical review and analysis of the current state of the problem.

Results: the basic stages of creation of schizophrenia systematics in domestic psychiatry were considered. The clinical-psychopathological and age-related approaches to research of schizophrenia problem were analyzed. The results of use and the ways of development of A.V. Snezhnevsky's schizophrenia concept in the modern scientific psychiatry were discussed.

Conclusion: domestic systematics of schizophrenia forms, based on the clinical-psychopathological approach, preserves its importance and determines the directions of further clinical-biological studies.

Keywords: schizophrenia; systematics; forms of the course; psychopathology

ВВЕДЕНИЕ

Новая и новейшая история отечественной клинической и научной психиатрии определяется в первую очередь развитием учения о шизофрении и ассоциированных с этим заболеванием иных проявлений эндогенной психической патологии. Достижения выдающегося советского и российского психиатра академика А.В. Снежневского и его школы, основанные на многолетних исследованиях больных шизофренией и касающиеся прежде всего выделения основных форм течения этого заболевания [1], актуальны и значимы для современной психиатрии.

Более полувека отечественные психиатры используют в практической и научной работе систематику форм шизофрении, предложенную А.В. Снежневским. Обо-

снование и вербальная формулировка диагноза этого самого распространенного психического заболевания демонстрируют проникновение идей и концепций А.В. Снежневского в повседневную практику, а адаптация современных международных классификаций психических заболеваний сделала возможным во многом сохранить основы отечественной систематики при реализации формального кодирования, требуемого для унифицированной статистической обработки.

Теоретическое рассмотрение шизофрении как явления общей патологии [2, 3] стало обоснованием научных исследований в самых разных направлениях — от изучения заболевания параклиническими методами до разработки научных основ новых форм организации психиатрической помощи. Инициированное еще А.В. Снежневским развитие биологических исследований шизофрении

Нельзя недооценивать значимость психопатологии, клиники и классификации шизофрении для биологических исследований, целью которых является изучение патогенеза заболевания, и для достижения прогресса в области психофармакотерапии.

Нет сомнения, что дальнейшие исследования клиники шизофрении позволят расширить наше представление об этом заболевании и наметить новые, возможно, нетрадиционные пути разработки проблем психопатологии и классификации шизофрении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Снежневский А.В. Систематика форм шизофрении. В кн.: Современные проблемы психоневрологии. Труды Института психиатрии МЗ РСФСР. 1960;24:210–217.
2. Снежневский А.В. Общепатологическое и нозологическое в клинике шизофрении. *Вестн. АМН СССР*. 1971;5:3–6.
3. Снежневский А.В. Nosos et pathos schizophrenias. В кн.: Шизофрения: мультидисциплинарное исследование. М.; 1972:5–15.
4. Шизофрения: мультидисциплинарное исследование. М.: Медицина, 1972.
5. Кронфельд А. Проблемы синдромологии и нозологии в современной психиатрии. В кн.: Труды Института им. Ганнушкина. М.; 1940:5–147.
6. Зурабашвили А.Д. Теоретические и клинические искания в психиатрии. Тбилиси, 1976.
7. Снежневский А.В. О нозологической специфичности психопатологических синдромов. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1960;60(1):91–108.
8. Schule H. Klinische psychiatric. Speziellepathologie und therapie der Geisteskrankheiten. Leipzig, 1886.
9. Снежневский А.В. Об особенностях течения шизофрении. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1960;60(9):1163–1175.
10. Снежневский А.В. О течении и нозологическом единстве шизофрении (Методика и результаты исследования). *Вестник АМН СССР*. 1966;3:3–10.
11. Снежневский А.В. Место клиники в исследовании природы шизофрении. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1975;75(9):1340–1345.
12. Снежневский А.В. О нозологии психических расстройств. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1975;75(1):138–143.
13. Корсаков С.С. Вопросы клинической психиатрии. М.: Либроком, 2010.
14. Морозов В.М. Избранные труды. М.: Media Medica, 2007.
15. Наджаров Р.А. Основные этапы учения о шизофрении и ее клинических разновидностях. В кн.: Шизофрения. Клиника и патогенез. Под общ. ред. А.В. Снежневского. М.: Медицина, 1969:80–93.
16. Абрамова Л.И., Цуцльковская М.Я., Элиава В.Н. К вопросу о типологии конечных состояний юношеской злокачественной шизофрении. Л.: Медицина, 1979.
17. Пантелеева Г.П., Цуцльковская М.Я., Беляев Б.С. Гебоидная шизофрения. М.: Медицина; 1986.
18. Копейко Г.И. Сенситивный бред отношения в юношеском возрасте (вопросы феноменологии и динамики). *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1987;87(11):1710–1716.
19. Tandom R., Keshavan M.S., Nasrallah N.A. Schizophrenia, «Just the Facts». What we know in 2008. *Epidemiology and Etiology. Schizophrenia Research*, 2008;102:1–18. <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2008.04.011>
- Snezhnevskij A.V. Sistematika form shizofrenii. V kn.: Sovremennye problemy psihonevrologii. Trudy Instituta psichiatrii MZ RSFSR. 1960;24:210–217. (In Russ.)
- Snezhnevskij A.V. Obshhepatologicheskoe i nozologicheskoe v klinike shizofrenii. *Vestn. AMN SSSR*. 1971;5:3–6. (In Russ.)
- Snezhnevskij A.V. Nosos et pathos schizophrenias. V kn.: Shizofrenija: multidisciplinarnoe issledovanie. M., 1972:5–15. (In Russ.)
- Shizofrenija: multidisciplinarnoe issledovanie. M.: Medicina, 1972. (In Russ.)
- Kronfeld A. Problemy sindromologii i nozologii v sovremennoj psichiatrii. V kn.: Trudy Instituta im. Gannushkina. M., 1940: 5–147. (In Russ.)
- Zurabashvili A.D. Teoreticheskie i klinicheskie iskanija v psichiatrii. Tbilisi, 1976. (In Russ.)
- Snezhnevskij A.V. O nozologicheskoy specifichnosti psihopatologicheskikh sindromov. *Zhurnal nevropatologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova*. 1960;60(1):91–108. (In Russ.)
- Schule H. Klinische psychiatric. Speziellepathologie und therapie der Geisteskrankheiten. Leipzig, 1886.
- Snezhnevskij A.V. Ob osobennostjakh techenija shizofrenii. *Zhurnal nevropatologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova*. 1960;60(9):1163–1175. (In Russ.)
- Snezhnevskij A.V. O techenii i nozologicheskom edinstve shizofrenii (Metodika i rezul'taty issledovanija). *Vestnik. AMN SSSR*. 1966;3:3–10. (In Russ.)
- Snezhnevskij A.V. Mesto kliniki v issledovanii prirody shizofrenii. *Zhurnal nevropatologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova*. 1975;75(9):1340–1345. (In Russ.)
- Snezhnevskij A.V. O nozologii psihicheskikh rasstrojstv. *Zhurnal nevropatologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova*. 1975;75(1):138–143. (In Russ.)
- Korsakov S.S. Voprosy klinicheskoy psichiatrii. M.: Librokom, 2010. (In Russ.)
- Morozov V.M. Izbrannye trudy. M.: Media Medica, 2007. (In Russ.)
- Nadzharov R.A. Osnovnye jetapy uchenija o shizofrenii i ee klinicheskikh raznovidnostjakh. V kn.: Shizofrenija. Klinika i patogenez. Pod obsh. red. A.V. Snezhnevskogo. M.: Medicina, 1969:80–93. (In Russ.)
- Abramova L.I., Cucul'kovskaja M.Ja., Jeliava V.N. K voprosu o tipologii konechnyh sostojanij junosheskoj zlokachestvennoj shizofrenii. L.: Medicina, 1979. (In Russ.)
- Panteleeva G.P., Cucul'kovskaja M.Ja., Beljaev B.S. Geboidnaja shizofrenija. M.: Medicina; 1986. (In Russ.)
- Kopejko G.I. Sensitivnyj bred otnoshenija v junosheskom vozraste (voprosy fenomenologii i dinamiki). *Zhurnal nevropatologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova*. 1987;87(11):1710–1716. (In Russ.)
- Tandom R., Keshavan M.S., Nasrallah N.A. Schizophrenia, «Just the Facts». What We know in 2008. *Epidemiology and Etiology. Schizophrenia Research*, 2008;102:1–18. <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2008.04.011>

20. Смуглевич А.Б. Малопроедентная шизофрения и пограничные состояния. 3-е изд., доп. и перераб. М.: 2017.
21. Смуглевич А.Б. Депрессии и шизофрения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2003;103(4):4–13.
22. Тиганов А.С. Дискуссионные проблемы клинической психиатрии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(12):8–11.
23. Субботская Н.В. Острые парифрентные состояния в клинике приступообразно-прогредиентной шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2015;115(11):49–56. doi: 10.17116/jnevro201511511249-56
24. Алексеева А.Г. Клинические особенности шизофрении, протекающей с онейроидно-кататоническими приступами. *Психиатрия*. 2016;71(3):11–16.
25. Андриенко Е.В., Платонова Т.П., Тиганов А.С. Некоторые виды доманифестных расстройств при приступообразно-прогредиентной шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(12):31–35.
26. Смуглевич А.Б., Мухорина А.К., Воронова Е.И., Романов Д.В. Современные концепции негативных расстройств при шизофрении и заболеваниях шизофренического спектра. *Психиатрия*. 2016;72(4):5–12.
27. Смуглевич А.Б., Романов Д.В., Воронова Е.И., Мухорина А.К., Читлова В.В., Сорокина О.Ю. Эволюция учения о шизофреническом дефекте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(9):4–14.
28. Морозова М.А., Рупчев Г.Е., Бурминский Д.С. Динамика выраженности стойкого первичного негативного расстройства у больных приступообразной шизофренией. *Психиатрия*. 2015;71(3):5–15.
29. Смуглевич А.Б., Романов Д.В., Мухорина А.К., Атаджикова Ю.А. Феномен «фершробен» при шизофрении и расстройствах шизофренического спектра (типологическая дифференциация). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(1):5–15.
30. Бархатова А.Н. Клинико-психопатологические аспекты дефицитарных расстройств в структуре начальных этапов юношеского эндогенного психоза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(9):8–16.
31. Врон М.Ш. Шизофрения у детей и подростков (особенности клиники и течения). М.: Медицина; 1971.
32. Башина В.М. Ранняя детская шизофрения: статика и динамика. М.: Медицина, 1980.
33. Козлова И.А. О формах течения ранней детской шизофрении. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1967;67(10):1516–1521.
34. Башина В.М. *Аутизм в детстве*. М.: Медицина, 1999.
35. Симашкова Н.В., Ключник Т.П., Коваль-Зайцев А.А., Якупова Л.П. Клинико-биологические подходы к диагностике детского аутизма и детской шизофрении. *Аутизм и нарушения развития*. 2016;14(4):51–67. doi: 10.17759/autdd.2016140408
36. Мазаева Н.А. Шизофрения периода adolescence. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(11):20–25. doi: 10.17116/jnevro201511511220-25
37. Наджаров Р.А., Штернберг Э.Я. Клиника и течение шизофрении в возрастном аспекте. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1975;75(9):1374–1379.
38. Штернберг Э.Я. Течение и исходы шизофрении в позднем возрасте. М., 1981.
- Smulevich A.B. Maloprogredientnaja shizofrenija i pograničnyje sostojanij. 3-e izd., dop. i pererab. M.: 2017. (In Russ.)
- Smulevich A.B. Depressii i shizofrenija. *Zhurnal neurologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2003;103(4):4–13.
- Tiganov A.S. Diskussionnye problemy klinicheskoy psihiatrii. *Zhurnal neurologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;114(12):8–11. (In Russ.)
- Subbotskaja N.V. Ostrie parafrennye sostojanija v klinike pristupoobrazno-progredientnoj shizofrenii *Zhurnal neurologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova. Specvypuski*. 2015;115(11):49–56. doi: 10.17116/jnevro201511511249-56. (In Russ.)
- Alekseeva A.G. Klinicheskie osobennosti shizofrenii, protekajushhej s onejroidno-katatoničeskimi pristupami. *Psihiatrija*. 2016;71 (3):11–16. (In Russ.)
- Andrienko E.V., Platonova T.P., Tiganov A.S. Nekotorye vidy domanifestnyh rasstrojstv pri pristupoobrazno-progredientnoj shizofrenii. *Zhurnal neurologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;114(12):31–35. (In Russ.)
- Smulevich A.B., Muhorina A.K., Voronova E.I., Romanov D.V. Sovremennye koncepcii negativnyh rasstrojstv pri shizofrenii i zabojevanijah shizofreničeskogo spektra. *Psihiatrija*. 2016;72(4):5–12. (In Russ.)
- Smulevich A.B., Romanov D.V., Voronova E.I., Muhorina A.K., Chitlova V.V., Sorokina O.Ju. Jevoljucija učenija o shizofreničeskom defekte. *Zhurnal neurologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(9):4–14. (In Russ.)
- Morozova M.A., Rupchev G.E., Burminskij D.S. Changes in severity of enduring primary negative symptoms in patients with episodic schizophrenia. *Psychiatry*. 2015;71(3):5–15. (In Russ.)
- Smulevich A.B., Romanov D.V., Muhorina A.K., Atadzhikova Ju.A. Fenomen «fershroben» pri shizofrenii i rasstrojstvah shizofreničeskogo spektra (tipologičeskaja differenciacija). *Zhurnal neurologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(1):5–15. (In Russ.)
- Barhatova A.N. Kliniko-psihopatologičeskie aspekty deficitarnyh rasstrojstv v strukture načal'nyh jetapov junosheskogo jendogenного psihoza. *Zhurnal neurologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015;115(9):8–16. (In Russ.)
- Vrono M. Sh. Shizofrenija u detej i подроствков (osobennosti kliniki i techenija). M.: Medicina; 1971. (In Russ.)
- Bashina V.M. Early schizophrenia in children (clinical picture and development). M., 1989.
- Kozlova I.A. O formah techeniya rannej detskoj shizofrenii. *Zhurnal nevropatologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 1967;67(10):1516–1521. (In Russ.)
- Bashina V.M. *Autizm v detstve*. M.: Medicina, 1999. (In Russ.)
- Simashkova N.V., Kljushnik T.P., Koval'-Zajcev A.A., Jakupova L.P. Kliniko-biologičeskie podhody k diagnostike detskogo autizma i detskoj shizofrenii. *Autizm i narushenija razvitija*. 2016;14(4):51–67. (In Russ.) doi: 10.17759/autdd.2016140408
- Mazaeva N.A. Shizofrenija perioda adolescencii. *Zhurnal neurologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015;115(11):20–25 (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro201511511220-25
- Nadzharov R.A., Shternberg Je.Ja. Klinika i techenie shizofrenii v vozrastnom aspekte. *Zhurnal nevropatologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 1975;75(9):1374–1379. (In Russ.)
- Shternberg Je.Ja. Techenie i ishody shizofrenii v pozdnem vozraste. M., 1981. (In Russ.)

39. Концевой В.А. Шизофрения в позднем возрасте. В кн.: Руководство по психиатрии. Под ред. А.С. Тиганова. М., 1999;1:488–498.
40. Концевой В.А., Медведев А.В. К проблеме классификации функциональных психических расстройств в позднем возрасте. *Психиатрия*. 2005;4(16):7–11.
41. Концевой В.А., Медведев А.В. К вопросу о шизофрении и бредовых психозах (сравнительно-возрастное исследование). *Психиатрия*. 2004;11(4):35–41.
42. Медведев А.В. О бредовых и галлюцинаторных расстройствах при поздних психозах. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1990;90(9):62–67.
43. Пятницкий А.Н. Параноийальные расстройства в дебюте и дальнейшем течении поздней шизофрении. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1980;80(1):84–90.

Koncevoj V.A. Shizofrenija v pozdnem vozraste. V kn.: Rukovodstvo po psihiatrii. Pod red. A.S. Tiganova. M., 1999;1:488–498. (In Russ.)

Koncevoj V.A., Medvedev A.V. K probleme klassifikacii funkcional'nyh psihicheskikh rasstrojstv v pozdnem vozraste. *Psihiatrija*. 2005;4(16):7–11. (In Russ.)

Koncevoj V.A., Medvedev A.V. K voprosu o shizofrenii i bredovyh psihozah (sravnitel'no-vozrastnoe issledovanie). *Psihiatrija*. 2004;11(4):35–41.

Medvedev A.V. O bredovyh i galljucinatornyh rasstrojstvah pri pozdnyh psihozah. *Zhurnal nevropatologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 1990;90(9):62–67. (In Russ.)

Pjatnickij A.N. Paranojjal'nye rasstrojstva v debjute i dal'nejshem techenii pozdnej shizofrenii *Zhurnal nevropatologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 1980;80(1):84–90. (In Russ.)

Тиганов Александр Сергеевич, академик РАН, профессор, научный руководитель ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ
E-mail: atiganov@yandex.ru

Tiganov Alexander S., academician of RAS, professor, scientific chief of FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, RF
E-mail: atiganov@yandex.ru

УДК 616.895.1; 616.895.4

DOI: 10.30629/2618-6667-2018-78-17-24

Клинико-биологические подходы к диагностике и обоснованию персонализированной терапии у пациентов с расстройствами аутистического спектра

Clinical and biological approaches to the diagnostics and substantiation of personalized therapy in patients with autism spectrum disorders

Симашкова Н.В., Ключник Т.П., Якупова Л.П.
ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ

Simashkova N.V., Klyushnik T.P., Yakupova L.P.
FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, RF



17

Цель исследования: определить эффективность раннего назначения дифференцированной персонализированной терапии на основе биологических данных на момент осмотра больного психиатром уточнить прогноз дальнейшего течения заболевания. При этом объективность выраженности симптоматики осуществлялась на основании лабораторной диагностики с применением метода «Нейро-Иммуно-Тест» и ЭЭГ-картирования.

Пациенты: 250 больных в возрасте 3–15 лет (средний возраст — 6,3 года) были обследованы. Критериями включения в исследование пациентов служили: наличие психотического приступа (или становление ремиссии) с преобладанием нозологически неспецифических кататонических расстройств и когнитивных нарушений; при непсихотических (эволютивных) формах расстройств аутистического спектра (РАС) — отсутствие способности к социальному взаимодействию, стереотипность поведения, наличие когнитивного дефицита; необходимость проведения больным фармакотерапии; информированное согласие родителя или опекуна ребенка на участие в исследовании.

Методы: клинико-психопатологический; клинико-динамический, нейроиммунологический, нейрофизиологический.

Результаты и заключение: разработанный мультидисциплинарный метод, определяющий необходимость использования психофармакотерапии у пациентов с РАС на момент их обследования, включает клиническое обследование пациентов с нозологической диагностикой заболевания по МКБ-10 и DSM-V. Дополнительное нейрофизиологическое исследование биоэлектрической активности мозга пациентов позволяет оценивать корреляции отдельных электроэнцефалографических параметров (преимущественно бета- и тета-ритмов) с особенностями структуры клинических проявлений. Новый мультидисциплинарный метод включает иммунологическое исследование пациентов с определением в сыворотке периферической крови ферментативной активности лейкоцитарной эластазы (ЛЭ), функциональной активности α_1 -протеиназного ингибитора (α_1 -ПИ) и уровня аутоантител (аАТ) к нейроспецифическим антигенам — S-100b и основному белку миелина (ОБМ). Психофармакотерапию пациенту назначают по результатам клинического обследования при достоверном превышении значений одного или всех исследуемых биологических показателей в сравнении со здоровыми детьми соответствующего возраста.

Ключевые слова: РАС; клинические маркеры; иммунная активация; воспалительные маркеры; нейрофизиологические маркеры; психотропная терапия

The objective of the study was to determine the efficacy of the early prescription of differentiated personalized therapy based on biological data at the moment of the examination of the patient by a psychiatrist, to specify the prognosis of the further course of the disease. In this case, the objectivity of the severity of symptoms was carried out on the basis on the laboratory diagnostics using «Neuro-Immuno-Test» and EEG mapping.

Patients and methods: 250 patients aged 3–15 years (mean age 6,3 years) were examined using psychopathological, neuro-immunological and neuro-physiological tests. Criteria of inclusion into the study were as follows: the presence of a psychotic episode (or formation of remission) with a predominance of nosologically non-specific catatonic disorders and cognitive disorders, as well as the lack of social interaction, stereotyped behavior and the presence of cognitive deficit in a case of non-psychotic (evolutionary) forms of ASD; the necessity of pharmacotherapy and informed consent of the parent or guardian of the child to participate in the study.

Results and conclusion: the new developed multidisciplinary method determining the need for the use of psychopharmacotherapy in patients with autism spectrum disorders at the time of their examination, include clinical examination of patients and nosological definition of the disease according to ICD-10 and DSM-V. The additional neurophysiological examination of bioelectric activity of the patient's brain allows evaluating of separate EEG parameters (predominantly beta and theta rhythms) with specificities of structure of the clinical manifestations. New multidisciplinary method includes immunological examination of patients with determining of enzymatic activity of leukocyte elastase (LE), functional activity of α_1 -proteinase inhibitor (α_1 -PI), and the level of autoantibodies to neurospecific antigens S100b and myelin basic protein (MBP) in peripheral blood serum. Psychopharmacotherapy is prescribed to the patient according to the results of clinical examination with reliable excess of one, or all of the values of the investigated biological indices in comparison with healthy children of the appropriate age.

Keywords: autism spectrum disorders; clinical markers; immune activation; inflammatory markers; neurophysiological markers; psychotropic therapy

АДП нуждаются в длительной психофармакотерапии нейрорепарантами и немедикаментозной коррекции, социальном сопровождении.

Варианты применения фармакотерапии и немедикаментозной коррекции с учетом клинко-биологических показателей приведены в табл. 1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ФГНБУ «Научный центр психического здоровья» впервые для оценки активности патологического процесса

были использованы наряду с клиническими биологические маркеры — нейрофизиологические и нейроиммунологические, которые с доказательных патогенетических позиций могут служить для мультидисциплинарного подтверждения диагноза, тяжести и активности текущего процесса у детей с РАС, и главное — необходимости введения медикаментозной терапии на конкретном этапе течения болезни.

Авторы статьи заявляют об отсутствии финансовой поддержки исследования и конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Всемирная организация здравоохранения. Шестидесят седьмая сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения. А67/17. Пункт 13.4 предварительной повестки дня 21 марта 2014 г. Комплексные и согласованные усилия по ведению расстройств аутистического спектра. URL: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA67/A67_17-ru.pdf (дата обращения: 29.03.2018).
2. Schopler E., Reichler R.J., DeVellis R.F., Daly K. Toward objective classification of childhood autism: Childhood Autism Rating Scale (CARS). *J. Autism. Dev. Disord.* 1980;10(1):91–103.
3. Башина В.М. Ранняя детская шизофрения (статика и динамика). 2-е изд., перераб. и доп. М., 1989.
4. Bush-Francis Catatonia Rating Scale (Bush G., Fink M., Petrides G., Dowling F., Francis A. Catatonia. I. Rating scale and standardized examination). *Acta Psychiatr. Scand.* 1996;93(2):129–136. doi.org/10.1111/jar.12216
5. Доценко В.Л., Нешкова Е.А., Яровая Г.А. Выявление лейкоцитарной эластазы человека из комплекса с плазменным α_1 -протеиназным ингибитором по ее энзиматической активности с синтетическим субстратом. *Вопр. мед. хим.* 1994;40(3):20–25.
6. Ключник Т.П., Андросова Л.В., Симашкова Н.В., Зозуля С.А., Отман И.Н., Коваль-Зайцев А.А. Состояние врожденного и приобретенного иммунитета у детей с психотическими формами расстройств аутистического спектра. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2011;111(8):41–45.
7. Ключник Т.П., Андросова Л.В., Симашкова Н.В., Зозуля С.А., Отман И.П., Шушпанова О.В., Брусов О.С. Клинико-лабораторная диагностика расстройств аутистического спектра у детей. *Лабораторная служба.* 2016;5(2):22–27. doi: 10.17116/labs20165222-27.
8. Ключник Т.П., Андросова Л.В., Симашкова Н.В., Зозуля С.А., Отман И.Н., Шушпанова О.В., Макарова Л.О., Дупин А.М. Состояние иммунной системы в континууме расстройств аутистического и шизофренического спектра. *Вестник Совета молодых ученых и специалистов Челябинской области.* 2016;3(13,2):62–65.
9. Клинико-биологические аспекты расстройств аутистического спектра. Под ред. Н.В. Симашковой, Т.П. Ключник. М.: Изд. группа «ГЕОТАР-Медиа»; 2016:11–43.
10. Якупова Л.П., Симашкова Н.В. Связь нарушений ЭЭГ с клиническими особенностями расстройств аутистического спектра. *Вестник Совета молодых ученых и специалистов Челябинской области.* 2016;3(13,2):134–137.
- World Health Organization. Sixty-seventh World Health Assembly A67/17. Provisional agenda item 13.4 21 March 2014. Comprehensive and coordinated efforts for the management of autism spectrum disorders. URL: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA67/A67_17-en.pdf
- Schopler E., Reichler R.J., DeVellis R.F., Daly K. Toward objective classification of childhood autism: Childhood Autism Rating Scale (CARS). *J. Autism. Dev. Disord.* 1980;10(1):91–103.
- Bashina V.M. Early schizophrenia in children (clinical picture and development). М., 1989.
- Bush-Francis Catatonia Rating Scale (Bush G., Fink M., Petrides G., Dowling F., Francis A. Catatonia. I. Rating scale and standardized examination). *Acta Psychiatr. Scand.* 1996;93(2):129–136.
- Dotsenko V.L., Neshkova E.A., Yarovaya G.A. Detection of leukocyte elastase from complexes with plasmin inhibitor by its enzymatic activity with a synthetic substrate. *Vopr. med. khimii.* 1994;40(3):20–25. (In Russ.)
- Klyushnik T.P., Androsova L.V., Simashkova N.V., Zozulya S.A., Otman I.N., Koval'-Zaytsev A.A. [Innate and adaptive immunity in children with psychotic forms of autism-spectrum disorders]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2011;111(8 Pt. 1):41–45. (In Russ.)
- Klyushnik T.P., Androsova L.V., Simashkova N.V., Zozulya S.A., Otman I.N., Shushpanova O.V., Brusov O.S. Clinical and laboratory diagnosis of autism spectrum disorders in children. *Laboratornaya sluzhba.* 2016;5(2):22–27. <https://doi.org/10.17116/labs20165222-27>
- Klyushnik T.P., Androsova L.V., Simashkova N.V., Zozulya S.A., Otman I.N., Shushpanova O.V., Makarova L.O., Dupin A.M. Status of the immune system in the continuum of autistic disorders and schizophrenia spectrum. *Vestnik soveta molodyh uchyonih i specialistov Chelyabinskoy oblasti.* 2016;3(13,2):62–65. (In Russ.)
- Autistic spectrum disorders. In: Clinical and biological aspects of autistic spectrum disorders. Eds. N.V. Simashkova, T.P. Klyushnik. Moscow: «GEOTAR-Media» Publishing Group; 2016: 11–43. (In Russ.)
- Yakupova L.P., Simashkova N.V. Correlation between EEG abnormalities and clinical features of autism spectrum disorders. *Vestnik soveta molodyh uchyonih i specialistov Chelyabinskoy oblasti.* 2016;3(13,2):134–137. (In Russ.)

11. Яровая Г.А., Доценко В.Л., Нешкова Е.А. Патогенетическая роль лейкоцитарной эластазы. Новый спектрофотометрический метод ее определения в плазме крови человека. *Информационный бюллетень*. М., 1995;1:16–18.
12. Jankovic B.C., Djordjijevic D. Differential appearance of auto- antibodies to human brain S100 protein, neuron specific enolase and myelin basic protein in psychiatric patients. *Int. J. Neurosci.* 1991;60(1–2):119–127.
13. Klyushnik T.P., Androsova L.V., Simashkova N.V., Zozulya S.A., Otman I.N., Koval-Zaytsev A.A. The State of innate and acquired immunity in children with psychotic forms of autistic spectrum disorders. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2013;43(1):84–88.

Yarovaya G.A., Docenko V.L., Neshkova E.A. Patogeneticheskaya rol' lejkocitarnoj ehlastazy. Novyj spektrofotometricheskij metod ee opredeleniya v plazme krovi cheloveka. *Informacionnyj byulleten'*. M., 1995;1:16–18.

Jankovic B.C., Djordjijevic D. Differential appearance of auto- antibodies to human brain S100 protein, neuron specific enolase and myelin basic protein in psychiatric patients. *Int. J. Neurosci.* 1991;60(1–2):119–127.

Klyushnik T.P., Androsova L.V., Simashkova N.V., Zozulya S.A., Otman I.N., Koval-Zaytsev A.A. The State of innate and acquired immunity in children with psychotic forms of autistic spectrum disorders. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2013;43(1):84–88.

Симашкова Наталья Валентиновна, профессор, доктор медицинских наук, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ

E-mail: simashkovanv@mail.ru

Ключник Татьяна Павловна, профессор, доктор медицинских наук, директор, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ

E-mail: klushnik2004@mail.ru

Якупова Любовь Петровна, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ

E-mail: yakupoval@mail.ru

Simashkova Nataliya V., PhD, MD, professor, FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, RF

E-mail: simashkovanv@mail.ru

Klyushnik Tatyana P., PhD, MD, professor, director, FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, RF

E-mail: klushnik2004@mail.ru

Yakupova Lyubov P., FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, RF

E-mail: yakupoval@mail.ru

УДК 616.89-008-053.2

DOI: 10.30629/2618-6667-2018-78-25-30

Клинико-психологический подход к реабилитации детей с расстройствами аутистического спектра с учетом вида когнитивного дизонтогенеза

Clinical and psychological approach to the rehabilitation of children with autism spectrum disorders depending on cognitive dysontogenesis type

Коваль-Зайцев А.А.

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ

Koval-Zaytsev A.A.

FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, RF



25

Цель: представить концепцию системного клинико-психологического подхода к реабилитации детей с расстройствами аутистического спектра (РАС) в зависимости от вида когнитивного дизонтогенеза.

Пациенты и методы исследования: в статье рассматриваются ключевые задачи и принципы, необходимые для успешной реабилитации детей с РАС. Особое внимание уделяется методическому инструментарию, используемому клиническим психологом для эффективной оценки состояния психических функций пациента, описания патопсихологического регистра-синдрома и квалификации вида когнитивного дизонтогенеза у детей с РАС. Отмечается значимость психологической оценки выраженности и вида когнитивного дизонтогенеза в разработке персонализированного подхода, необходимого для успешной реабилитации детей, больных РАС.

Вывод: представленная модель видов когнитивного дизонтогенеза дает возможность сделать заключение о картине когнитивных нарушений у детей, больных РАС. Полученные данные эффективно используются при разработке персонализированного подхода, необходимого для успешной реабилитации детей с нарушениями психического развития.

Ключевые слова: дети; расстройства аутистического спектра; клинико-психологические подходы; диагностика; реабилитация; когнитивный дизонтогенез

The aim was to present the conception of the systemic clinical and psychological approach to the rehabilitation of children with autism spectrum disorders depending on the type of cognitive dysontogenesis.

Patients and methods: the article deals with the key tasks and principles necessary for successful rehabilitation of children with autism spectrum disorders. Particular attention is paid to the methodological tools used by a clinical psychologist to effectively assess the state of mental functions of the patient, the description of the pathopsychological register syndrome and the qualification of the type of cognitive dysontogenesis in children with autism spectrum disorders. The importance of psychological qualification of the expression and type of cognitive dysontogenesis in the development of a personalized approach necessary for the successful rehabilitation of children with autism spectrum disorders is noted.

Conclusion: the presented model of qualification types of cognitive dysontogenesis makes it possible to make a conclusion about the picture of cognitive disorders in children with autism spectrum disorders. The obtained data are effectively used in the development of a personalized approach necessary for the successful rehabilitation of children with mental disabilities.

Keywords: children; autism spectrum disorders; clinical and psychological approaches; diagnostics; rehabilitation; cognitive dysontogenesis

Ведущая роль мультидисциплинарного подхода к исследованию РАС на современном этапе развития науки обуславливается, с одной стороны, значительным увеличением их распространенности, а с другой — недостаточной ясностью понимания механизмов возникновения и формирования РАС. При этом для многих форм РАС выявлены генетические факторы риска и показана роль таких факторов, как окружающая среда, инфекции, травмы и т.п., в увеличении риска развития аутистических расстройств.

В научном сообществе специалистов, занимающихся проблематикой РАС, в настоящее время не существует общепризнанной концепции их этиологии. Выделяются

лишь различные гипотезы этиологии РАС: социальные, психологические, биологические и даже экологические. Следует иметь в виду, что существующие гипотезы не взаимоисключающие и скорее описывают нарушения в разных системах. Кроме того, причины РАС могут заключаться в одновременном влиянии различных этиологических факторов, например генетической предрасположенности в сочетании с действием какого-либо вируса или микроорганизма на определенной стадии внутриутробного развития. Патогенез аутистических расстройств до сих пор неизвестен. В группу биологических теорий включены генетические концепции, теории нарушения развития головного мозга, связанные

of Autistic and related Communication handicapped Children [Schopler E., Mesibov G.B., Hearsey K.A., 1983, 1995]), адаптированная во многих странах и частично применяемая в ряде учреждений Российской Федерации. Равновесная по значимости и также признанная во всем мире собственно и сама методика поведенческой терапии — Прикладной анализ поведения (англ. ABA — Applied behavior analysis [Lovaas O.I., 1987]). Основные подходы к абилитации в них сходные, применяются в психолого-педагогических центрах [10].

Помимо ESDM, TEACCH и ABA, используются всевозможные виды анималотерапии (дельфинотерапия, иппотерапия, канистерапия и др.), однако они не имеют научного обоснования.

Реабилитационные мероприятия должны включать, помимо психотерапии, стимуляцию физической и социальной активности, разъяснительную работу с членами семьи, психологическую поддержку людей, ухаживающих за ребенком, страдающим РАС. Этот аспект лежит в основе семейной терапии, главным методом которой является психолого-педагогическая работа с родственниками больных, в результате которой возникает групповое взаимодействие, направленное на изменение межличностных отношений в семье. Необходим правильный выбор формы и вида обучения, рода занятий, создание благоприятного климата в семье и детском коллективе.

Психосоциальная терапия не может обходиться только методами и способами воздействия, которыми располагают учреждения психиатрического профиля. Необходимо психолого-медико-социальное сопровождение ребенка или подростка вместе с его семьей на основе межведомственного и межпрофессионального взаимодействия. Специалист по социальной работе (социальный работник) с момента первичного обращения (поступления) пациента в учреждение, оказывающего психиатрическую помощь, и на всем протяжении дальнейшего ведения случая оценивает особенности его социального положения и социального функционирования. Следует отмечать не только проблемы и трудности, но и благоприятные и положительные особенности ребенка с РАС. Сведения отмечаются как на настоящий момент, так и по данным истории жизни пациента.

Данные группируются по следующим категориям: семейное положение и особенности семьи; ближайшее (лично-значимое) окружение; материальное положение; самообслуживание; жилищные условия; досуг; проблемы медицинского обслуживания; характеристика периода обучения (в прошлом и настоящем) и уровень соответствия полученных знаний возрастным нормам.

Указанные сведения являются социальными составляющими функционального диагноза и учитываются

в работе полипрофессиональной бригады. Дневниковые записи по мере заполнения прилагаются к истории болезни пациента. На основании выявленных данных разрабатывается план психосоциальных мероприятий и поэтапного ведения случая с выделением целей и форм вмешательства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинико-психологическая модель реабилитации детей и подростков, страдающих РАС, позволяет реализовывать важнейшие принципы современного здравоохранения — персонализацию, предикативность, превентивность и партисипативность. Ключевой момент данного подхода основан на психологической диагностике различных видов когнитивного дизонтогенеза у детей и подростков с РАС. Необходимость их квалификации продиктована наличием как общих, так и персонализированных методов реабилитации больных с РАС, в зависимости от вида когнитивного дизонтогенеза. При этом персонализированный подход строится на выделении зоны ближайшего развития ребенка, страдающего аутизмом. Своевременное начало реабилитационных мероприятий позволяет улучшить социализацию больного, повысить качество жизни ребенка с РАС и в целом способствует более благоприятному прогнозу. Вовлеченность родственников и больного в процесс лечения, несомненно, также важна для успешной реабилитации детей и подростков с РАС.

Важно подчеркнуть, что недооценка клинических подходов к исследованиям РАС отражается на качестве оказания реабилитационной помощи детям с нарушениями психического развития, сказывается на эффективности абилитационных программ и профилактических стратегий. В связи с этим врачебная клиническая верификация РАС в мультидисциплинарном подходе является крайне необходимой и играющей ключевую роль при подборе персонализированной терапии, маршрута оказания помощи больным РАС. Взаимодополняющее использование медикаментозных и немедикаментозных методов лечения в сочетании с нейропсихологической и психолого-педагогической коррекцией, социальной работой с семьей и пациентом является одним из основополагающих принципов реабилитации больных с РАС. Высокая эффективность данного подхода возможна только при многоцелевом всестороннем взаимодействии высококвалифицированных специалистов психиатров, психологов, психотерапевтов, неврологов, педагогов и социальных работников, что способствует развитию паритетного медико-психолого-педагогического сопровождения детей и подростков с РАС для проведения эффективной реабилитации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинико-биологические аспекты расстройств аутистического спектра. Под ред. Н.В. Симашковой, Т.П. Ключник. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016:11–43.

Klinical and biological aspects of autistic spectrum disorders. Eds. N.V. Simashkova, T.P. Klyushnik. M.: GEOTAR-Media Publishing Group; 2016:11–43. (In Russ.)

2. Зверева Н.В., Горячева Т.Г. Клиническая психология детей и подростков. М.: Академия; 2013.
 3. Зверева Н.В., Хромов А.И., Сергиенко А.А., Коваль-Зайцев А.А. Клинико-психологические методики оценки когнитивного развития детей и подростков при эндогенной психической патологии (память и внимание). М.: Сам полиграфист; 2017.
 4. De Giacomo A., Craig F., Cristella A., Terenzio V., Buttiglione M., Margari L. Can PEP-3 provide a cognitive profile in children with ASD? A comparison between the developmental ages of pep-3 and IQ of leiter-R. *J. Appl. Res. Intellect. Disabil.* 2015. <https://doi.org/10.1111/jar.12216>
 5. Зверева Н.В., Коваль-Зайцев А.А., Хромов А.И. Патопсихологические методики оценки когнитивного развития детей и подростков при эндогенной психической патологии (зрительное восприятие и мышление). Методические рекомендации. М.: Издательство МБА; 2014.
 6. Reber M.E. The autism spectrum. Cambridge University Press, 2012. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511978616.001>
 7. Зверева Н.В., Коваль-Зайцев А.А. Диагностика когнитивного дизонтогенеза при расстройствах шизофренического спектра в детском возрасте. *Мир психологии.* 2010;1:145–156.
 8. Зверева Н.В., Коваль-Зайцев А.А. Когнитивный дизонтогенез при расстройствах аутистического спектра и эндогенной психической патологии у детей и подростков. *Вестник Совета молодых ученых и специалистов Челябинской области.* 2016;4(2):12–18.
 9. Зверева Н.В., Хромов А.И. Варианты когнитивного развития при различных формах шизофрении у детей и подростков. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2014;114(12–1):42–47. doi.org/10.17116/jnevro201411412142-47
 10. Симашкова Н.В., Ключник Т.П., Коваль-Зайцев А.А., Якупова Л.П. Клинико-биологические подходы к диагностике детского аутизма и детской шизофрении. *Аутизм и нарушения развития.* 2016;14(4):51–67. [doi: 10.17759/autdd.2016140408](https://doi.org/10.17759/autdd.2016140408)
- Zvereva N.V., Goryacheva T.G. *Klinicheskaya psikhologiya detei i podrostkov.* M.: Akademiya; 2013. (In Russ.)
- Zvereva N.V., Khromov A.I., Sergienko A.A., Koval-Zaytsev A.A. *Kliniko-psikhologicheskie metodiki otsenki kognitivnogo razvitiya detei i podrostkov pri endogennoi psikhicheskoi patologii (pamyat' i vnimanie).* M.: Sam poligrafist; 2017. (In Russ.)
- De Giacomo A., Craig F., Cristella A., Terenzio V., Buttiglione M., Margari L. Can PEP-3 provide a cognitive profile in children with ASD? A comparison between the developmental ages of pep-3 and IQ of leiter-R. *J. Appl. Res. Intellect. Disabil.* 2015. <https://doi.org/10.1111/jar.12216>
- Zvereva N.V., Koval-Zaytsev A.A., Khromov A.I. *Patopsikhologicheskie metodiki otsenki kognitivnogo razvitiya detei i podrostkov pri endogennoi psikhicheskoi patologii (zritel'noe vospriyatie i myshlenie).* Metodicheskie rekomendatsii. M.: Izdateľstvo MBA; 2014. (In Russ.)
- Reber M.E. *The autism spectrum.* Cambridge University Press, 2012. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511978616.001>
- Zvereva N.V., Koval-Zaytsev A.A. *Cognitive disontogenesis diagnostics at schizophrenic spectrum frustration at childhood.* *Mir psikhologii.* 2010;1:145–156. (In Russ.)
- Zvereva N.V., Koval-Zaytsev A.A. *Cognitive dizontogenezis with autism spectrum disorders and endogenous mental disorders in children and adolescents.* *Vestnik Soveta molodykh uchenykh i spetsialistov Chelyabinskoi oblasti.* 2016;4(2):12–18. (In Russ.)
- Zvereva N.V., Khromov A.I. *Variants of cognitive development in children and adolescents with different forms of schizophrenia.* *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2014;114(12–1):42–47. (In Russ.) doi.org/10.17116/jnevro201411412142-47
- Simashkova N.V., Klyushnik T.P., Koval-Zaytsev A.A., Yakupova L.P. *Multidisciplinary clinical and psychological aspects of diagnosis of infantile autism and early-onset schizophrenia.* *Autism and Developmental Disorders (Russia).* 2016;14(4):51–67. [doi: 10.17759/autdd.2016140408](https://doi.org/10.17759/autdd.2016140408)

Коваль-Зайцев Алексей Анатольевич, кандидат психологических наук, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ
E-mail: koval-zaitsev@mail.ru

Koval-Zaytsev Alexey A., PhD, candidate of psychological science, department of childhood FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, RF
E-mail: koval-zaitsev@mail.ru

УДК 616.895; 159.92; 159.95

DOI: 10.30629/2618-6667-2018-78-31-40

Концепция когнитивного дизонтогенеза: история разработки и результаты исследований нарушений мышления***The concept of cognitive dysontogenesis: the history of development and the results of studies of thought disorders*****Зверева Н.В.**

ФБГНУ «Научный центр психического здоровья», ФБГОУ ВО «Московский государственный психолого-педагогический университет», Москва, РФ

Zvereva N.V.

FSBSI «Mental Health Research Centre», FSBEI HE «Moscow State University of Psychology and Education», Moscow, RF



31

Цель и задачи статьи: анализ нарушений мышления у детей и подростков при психической патологии в контексте концепции когнитивного дизонтогенеза. В статье рассматриваются подходы к оценке нарушений мышления при психической патологии в детском и подростковом возрасте. Сопоставляется отечественный и зарубежный подход к оценке когнитивных нарушений. Представлена история разработки концепции когнитивного дизонтогенеза в «Научном центре психического здоровья».

Материал и методы: приведены результаты экспериментально-психологических исследований детей и подростков с заболеваниями шизофренического спектра (шизофрения, детский тип; шизотипическое расстройство), проведенных в отделе медицинской психологии «Научного центра психического здоровья». Выборки составили дети и подростки с психической эндогенной патологией (свыше 150 детей) и нормативным развитием в широком возрастном диапазоне от 7 до 16 лет. Материал собран и проанализирован в разные временные периоды на фоне изменения социальной ситуации развития. Применялись отечественные патопсихологические методики (малая предметная классификация, сравнение понятий, конструирование объектов) и общепринятые средства психодиагностики (тест Векслера).

Результаты и выводы: предложены новые модифицированные способы оценки использованных средств патопсихологической диагностики. Сопоставлены количественные и качественные методы оценки, уточнено их комплексное применение в диагностике нарушенного познавательного развития (когнитивного дизонтогенеза). Обнаружена близость полученных оценок уровня мыслительной деятельности с позиции психометрического и классического патопсихологического подходов. Показано, что общая характеристика возрастной динамики в клинической группе при расстройствах круга шизофрении оказалась сходной в исследовании 1970–1980-х гг. и на современном этапе. Методический инструментарий, применяемый в рассматриваемых исследованиях, составляет основу диагностики нарушений мышления в операционном компоненте (уровень обобщения, владения операциями анализа и синтеза и др.), по динамическим параметрам (продуктивность деятельности, темп работы), а также в мотивационно-личностном аспекте (возможность принятия задачи и разработки программы ее выполнения, критичность и др.).

Ключевые слова: дети и подростки; психическая патология; шизофренический спектр; нарушения мышления; когнитивный дизонтогенез, когнитивный дефицит; психологическая диагностика

Objectives: the analysis of mental disorders in children and adolescents with mental pathology in the context of the concept of cognitive dysontogenesis. In the article approaches to an estimation of disturbances of thinking at a mental pathology in children and teenage age are considered. The domestic and foreign approach to the assessment of cognitive impairments is compared. The history of development of the concept of cognitive dysontogenesis in the Mental Health Research Centre.

Material and methods: the results of experimental psychological studies of children and adolescents with diseases of the schizophrenic spectrum (schizophrenia of children's type, schizotypic disorder) are given in the Department of Medical Psychology of the Mental Health Research Centre. Samples of children and adolescents with a psychogenic endogenous pathology (over 150 children) and normative development in a wide age range from 7 to 16 years have been investigated, the material was collected and analyzed in different time periods against the background of changes in the social situation of development. Domestic pathopsychological techniques were used (small subject classification, comparison of concepts, design of objects) and conventional means of psychodiagnostics (Wechsler test).

Results and conclusions: new modified methods for evaluating the use of pathopsychological diagnostic tools are proposed. Quantitative and qualitative methods of estimation are compared, their complex application in diagnostics of the disturbed cognitive development (cognitive dysontogenesis) is specified. The proximity of the received estimates of the level of cognitive activity from the position of psychometric and classical pathopsychological approaches has been revealed. It is shown that the general characteristic of the age-related dynamics in the clinical group in disorders of the schizophrenia circle turned out to be similar in the study of 1970-80s and at the present stage. The tools used in the studies were considered the basis of the technology for diagnosing disturbances in thinking in the operational component (the level of generalization, possession of analysis and synthesis operations, etc.), dynamic parameters (productivity, pace of work), and also in the motivational and personal aspect (the possibility of making a task and developing a program for its implementation, criticality, etc.).

Keywords: children and adolescents; mental pathology; schizophrenic spectrum; thought disorders; cognitive dysontogenesis; cognitive deficiency; psychological diagnostics

3. Обнаружена стойкость нарушений мышления, независимо от IQ при относительно благоприятных формах ШДТ и стертость при выраженной патологии.
4. Изучение разных видов мышления: вербально-логическое, наглядно-действенное должно быть дополнено и наглядно-образным, в соответствии с возрастом исследуемых детей с психической патологией, в этом контексте большое значение имеет психолого-образовательный профиль, а также другие методики (доска Сегена, кубики Кооса и пр.).
5. Комплексная оценка состояния мыслительной деятельности по патопсихологическому профилю

возможна, она выявляет значение динамических и мотивационных параметров, лежащих в основе нарушений мышления, а также дополнительно подтверждает влияние синдромальных и других клинических факторов на выраженность нарушений когнитивного развития и проявлений когнитивного дизонтогенеза.

6. Для всех вариантов оценки мышления у детей и подростков при психической патологии важнейшее значение имеет динамический аспект наблюдения (диагностики) с учетом возрастной специфики и выраженности клинических факторов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алфимова М.В. Оценка когнитивного дефицита при шизофрении: современные задачи. В кн.: Экспериментальные методики патопсихологии и опыт их применения. К 100-летию С.Я. Рубинштейн: Материалы конференции. М., 2011:25–28.
2. Башина В.М. Ранняя детская шизофрения (статика и динамика). 2-е изд. М.: Медицина, 1989.
3. Вроно М.Ш. Детская шизофрения и дизонтогенез (клинический аспект). В кн.: Проблема шизофрении детского и подросткового возраста. М.; 1986:3–12.
4. Иванов М.В., Незнанов Н.Г. Негативные и когнитивные расстройства при эндогенных психозах: диагностика, клиника, терапия. СПб.: Изд. НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 2008.
5. Ковалев В.В. Психиатрия детского возраста: Руководство для врачей. М.: Медицина, 1979.
6. Чередникова Т.В. Экспериментальные исследования нарушений мышления при шизофрении. Обзор зарубежной литературы конца XX — начала XXI в.: Ч. 2. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2011;64(1):77–83.
7. Экспериментально-психологические исследования патологии психической деятельности при шизофрении. Под ред. Ю.Ф. Полякова. Труды института психиатрии АМН СССР. Под общ. ред. академика АМН СССР А.В. Снежневского. Т. 1. М., 1982.
8. De Bruin E.I. et al. Assessment of formal thought disorder: The relation between the Kiddie Formal Thought Disorder Rating Scale and clinical judgment. *Psychiatry research*. 2007;149(1):239–246.
9. Harvey P.D. Cognitive deficits as a core feature of schizophrenia. In: Thinking about Cognition: concepts, targets and therapeutics. Eds. C.G. Kruse et al. Amsterdam, 2006.
10. Yalincetin B. et al. Formal thought disorder in schizophrenia and bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr. res*. 2017;185:2–8.
11. Lesh Tyler A. et al. Cognitive control deficits in schizophrenia: mechanisms and meaning. *Neuropsychopharmacology*. 2011;36(1):316–338.
12. Ziermans T. et al. Formal thought disorder and executive functioning in children and adolescents with autism spectrum disorder: Old leads and new avenues. *J. Autism. Dev. Disord*. 2017. Jun;47(6):1756–1768.
13. Исаева Е.Р., Лебедева Г.Г. Сравнительный анализ отечественного и зарубежного подходов к изучению когнитивных процессов у пациентов с шизофренией. В кн.: Диагностика в медицинской (клинической) психологии: современное состояние и перспективы. Коллективная монография. Москва. 2016;13:65–82.
- Alfimova M.V. Ocenka kognitivnogo deficita pri shizofrenii: sovremennyye zadachi. V kn.: E`ksperimental`ny`emetodiki-patopsixologii i opy`t ix primeneniya. K 100-letiyu S.Ya. Rubinshtejn: Materialy` konferencii. M., 2011:25–28. (In Russ.)
- Bashina V.M. Rannaya detskaya shizofreniya (statika i dinamika). 2-e izd. M.: Medicina, 1989. (In Russ.)
- Vrono M.Sh. Detskaya shizofreniya i dizontogenez (klinicheskij aspekt). V kn.: Problema shizofrenii detskogo i podrostkovogo vozrasta. M.; 1986:3–12. (In Russ.)
- Ivanov M.V., Neznarov N.G. Negativny`e i kognitivny`e rasstrojstva pri e`ndogenny`x psixozax: diagnostika, klinika, terapiya. SPb.: Izd. NIPNI im. V.M. Bextereva, 2008. (In Russ.)
- Kovalev V.V. Psixiatriya detskogo vozrasta: Rukovodstvo dlya vrachej. M.: Medicina, 1979. (In Russ.)
- Cherednikova T.V. E`ksperimental`ny`e issledovaniya narushenij my`shleniya pri shizofrenii. Obzor zarubezhnoj literatury` koncza XX — nachala XXI veka: Chast` 2. *Sibirskij vestnik psixiatrii i narkologii*. 2011;64(1):77–83. (In Russ.)
- E`ksperimental`no-psixologicheskie issledovaniya patologii psixicheskoy deyatel`nosti pri shizofrenii. Pod red. Yu.F. Polyakova. Trudy` institutapsixiatrii AMN SSSR. Pod obshh. red. akademika AMN SSSR A.V. Snezhnevskogo. T. 1. M., 1982. (In Russ.)
- De Bruin E.I. et al. Assessment of formal thought disorder: The relation between the Kiddie Formal Thought Disorder Rating Scale and clinical judgment. *Psychiatry research*. 2007;149(1):239–246.
- Harvey P.D. Cognitive deficits as a core feature of schizophrenia. In: Thinking about Cognition: concepts, targets and therapeutics. Eds. C.G. Kruse et al. Amsterdam, 2006.
- Yalincetin B. et al. Formal thought disorder in schizophrenia and bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr. res*. 2017;185:2–8.
- Lesh Tyler A. et al. Cognitive control deficits in schizophrenia: mechanisms and meaning. *Neuropsychopharmacology*. 2011;36(1):316–338.
- Ziermans T. et al. Formal thought disorder and executive functioning in children and adolescents with autism spectrum disorder: Old leads and new avenues. *J. Autism. Dev. Disord*. 2017. Jun;47(6):1756–1768.
- Isaeva E.R., Lebedeva G.G. Sravnitel`ny`j analiz otechestvennogo i zarubezhnogo podxodov k izucheniyu kognitivny`x processov u pacientov s shizofreniej. V kn.: Diagnostika v medicinskoj (klinicheskoy) psixologii: sovremennoesostoyaniye i perspektivy`. Kollektivnaya monografiya. Moscow. 2016;13:65–82. (In Russ.)

14. Кобзова М.П., Николаева Н.О. Влияние культурно-исторической среды на изменение актуализированных признаков в методике «Четвертый лишний» в современной выборке здоровых испытуемых. Материалы научно-практической конференции 1415 февраля 2013 г. «Теоретические и прикладные проблемы медицинской (клинической) психологии». Под общ. ред. Н.В. Зверевой, И.Ф. Рожиной. 2013:64.
15. Султанова А.С., Иванова И.А. К проблеме нормативных показателей в патопсихологической диагностике [Электронный ресурс]. *Клиническая и специальная психология*. 2017;6(2):83–96. doi: 10.17759/cpse.2017060207
16. Лебединская К.С. Лебединский В.В. Нарушение психического развития в детском и подростковом возрасте. М.: Академический проект; Трикта, 2011.
17. Симашкова Н.В., Ключник Т.П. Клинико-биологические аспекты расстройств аутистического спектра. М., 2016.
18. Рубинштейн С.Я. Психология умственно отсталого школьника. 3-е изд., перераб. и доп. М.: Просвещение, 1986.
19. Зверева Н.В. Патопсихология детского и юношеского возраста. Н.В. Зверева, О.Ю. Казьмина, Е.Г. Каримулина. М.: Академия, 2008.
20. Иванова А.Я. Сборник трудов по патопсихологии детского возраста. А.Я. Иванова, Э.С. Мандрусова; под ред. Э.С. Мандрусовой. М.; Берлин: Директ-Медиа, 2015.
21. Белопольская Н.Л. Исключение предметов (четвертый лишний): модифицированная психодиагностическая методика. М.: Когито-центр, 2006.
22. Зейгарник Б.В. Основы патопсихологии. М.: Изд-во Московского университета, 1973.
23. Выготский Л.С. Мышление и речь. Под ред. Г.В. Шелгурова. М.: Лабиринт, 2005.
24. Критская В.П. Патология психической деятельности при шизофрении: мотивация, общение, познание. В.П. Критская, Т.К. Мелешко, Ю.Ф. Поляков. М., 1991.
25. Алейникова С.М. Сравнительное исследование формирования мышления у детей, больных шизофренией с разными типами дизонтогенеза. Экспериментально-психологические исследования патологии психической деятельности при шизофрении. Под ред. Ю.Ф. Полякова. Труды института психиатрии АМН СССР; под общ. ред. академика АМН СССР А.В. Снежневского. М., 1982;1:106–122.
26. Щербак Н.П. Сравнительное изучение особенностей мышления у подростков, здоровых и больных шизофренией. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1976;76(12):1834–1839.
27. Зверева Н.В. Дисгармоничность как специфический признак когнитивного дизонтогенеза при шизофрении в детском возрасте. В.М. Бехтерев и современная психология: Материалы докладов на Российской научно-практической конференции. Казанский госуниверситет, 29–30 сентября 2005 г. Казань, 2005:138–144.
28. Власенкова И.Н., Зверева Н.В. Избирательность мышления и особенности ассоциативной деятельности в разных модальностях у детей 8–11 лет в норме и при шизофрении [Электронный ресурс]. *Клиническая и специальная психология*. 2017;6(2):17–29. doi: 10.17759/cpse.2017060203
29. Зверева Н.В., Коваль-Зайцев А.А., Хромов А.И. Патопсихологические методики оценки когнитивного развития детей и подростков при эндогенной психической патологии (зрительное восприятие и мышление): Методические рекомендации. М.: Издательство МБА, 2014.
- Kobzova M.P., Nikolaeva N.O. Vliyanie kul'turno-istoricheskoy sredy na izmenenie aualizirovanny`x priznakov v metodike «Chetverty`j lishnij» v sovremennoj vy`borke zdorovy`x ispy`tuemy`x. Materialy nauchno-prakticheskoy konferencii 14–15 fevralya 2013 g. «Teoreticheskie i prikladny`eproblemy` medicinskoj (klinicheskoy) psixologii». Pod obshh. red. N.V. Zverevoy, I.F. Roshhinoj. 2013:64. (In Russ.)
- Sultanova A.S., Ivanova I.A. K probleme normativny`x pokazatelej v patopsixologicheskoy diagnostike [E`lektronny`j resurs]. *Klinicheskaya i special`naya psixologiya*. 2017;6(2):83–96. (In Russ.) doi: 10.17759/cpse.2017060207
- Lebedinskaya K.S., Lebedinskij V.V. Narushenie psixicheskogo razvitiya v detskom i podrostkovom vozraste. M.: Akademicheskij proekt; Triksa, 2011. (In Russ.)
- Simashkova N.V., Klyushnik T.P. Kliniko-biologicheskie aspekty` rasstrojstv autisticheskogo spektra. M., 2016. (In Russ.)
- Rubinshtejn S.Ya. Psixologiya umstvenno otstalogo shkol`nika. 3-e izd., pererab. i dop. M.: Prosveshhenie, 1986. (In Russ.)
- Zvereva N.V. Patopsixologiyadetskogo i yunosheskogo vozrasta. N.V. Zvereva, O.Yu. Kaz`mina, E.G. Karimulina. M.: Akademiya, 2008. (In Russ.)
- Ivanova A.Ya. Sbornik trudov popatopsixologii detskogo vozrasta. A.Ya. Ivanova, E`S. Mandrusova; podr ed. E.S. Mandrusovoj. M.; Berlin: Direkt-Media, 2015. (In Russ.)
- Belopol`skaya N.L. Isklyuchenie predmetov (chetverty`jlishnij): modifitsirovannaya psixodiagnosticheskaya metodika. M.: Kogito-centr, 2006. (In Russ.)
- Zeigarnik B.V. Osnovy` patopsixologii. M.: Izd-vo Moskovskogo universiteta, 1973. (In Russ.)
- Vy`gotskij L.S. My`shlenie i rech`. Pod red. G.V. Shelgurova. M.: Labirint, 2005. (In Russ.)
- Kritskaya V.P. Patologiya psixicheskoy deyatel`nosti pri shizofrenii: motivaciya, obshhenie, poznanie. V.P. Kritskaya, T.K. Melleshko, Yu.F. Polyakov. M., 1991. (In Russ.)
- Alejnikova S.M. Sravnitel`noe issledovanie formirovaniya my`shleniya u detej, bol`ny`x shizofreniej s razny`mi tipami dizontogeneza. E`ksperimental`no-psixologicheskie issledovaniya patologii psixicheskoy deyatel`nosti pri shizofrenii. Pod red. Yu.F. Polyakova. Trudy` instituta psixiatrii AMN SSSR. Pod obshh. red. akademika AMN SSSR A.V. Snezhnevskogo. M., 1982;1:106–122. (In Russ.)
- Sherbakova N.P. Sravnitel`noe izuchenie osobennostej my`shleniya u podrostkov, zdorovy`x i bol`ny`x shizofreniej. *Zhurnal nevropatologii i psixiatrii im. S.S. Korsakova*. 1976;76(12):1834–1839. (In Russ.)
- Zvereva N.V. Disgarmonichnost` kak specificheskij priznak kognitivnogo dizontogeneza pri shizofrenii v detskom vozraste. V.M. Bexterev i sovremennaya psixologiya: Materialy` dokladov na Rossijskoj nauchno-prakticheskoy konferencii. Kazanskij gosuniversitet, 29–30 sentyabrya 2005 g. Kazan`, 2005:138–144. (In Russ.)
- Vlasenkova I.N., Zvereva N.V. Izbiratel`nost` my`shleniya i osobennosti associativnoj deyatel`nosti v razny`x modal`nostyax u detej 8–11let v norme i pri shizofrenii [E`lektronny`j resurs]. *Klinicheskaya i special`naya psixologiya*. 2017;6(2):17–29. (In Russ.) doi: 10.17759/cpse.2017060203
- Zvereva N.V., Koval`-Zajcev A.A., Khromov A.I. Patopsixologicheskije metodiki ocenki kognitivnogo razvitiya detej i podrostko v pri e`ndogennoj psixicheskoy patologii (zritel`noe vospriyatie i my`shlenie). Metodicheskie rekomendacii. M.: «Izdatel`stvo MBA», 2014. (In Russ.)

30. Зверева Н.В., Хромов А.И. Возрастная динамика мыслительной деятельности детей и подростков с эндогенной психической патологией на примере методик «Малая предметная классификация» и «Конструирование объектов» [Электронный ресурс]. *Психолого-педагогические исследования*. 2011;4:60–70. URL: http://psyjournals.ru/psyedu_ru/2011/n4/48744.shtml (дата обращения: 15.01.2018)
31. Зверева Н.В., Коваль-Зайцев А.А. Диагностика когнитивного дизонтогенеза при расстройствах шизофренического спектра в детском возрасте. *Мир психологии*. 2010;1:145–156.
32. Строгова С.Е. Психометрический метод в оценке видов когнитивного дефекта при шизофрении у детей и подростков. *Вестник ЮУрГУ. Серия: Психология*. 2014;4:37–43.
33. Мелешко Т.К., Алейникова С.М., Захарова Н.В. Особенности формирования познавательной деятельности у детей, больных шизофренией. В кн.: Проблемы шизофрении детского и подросткового возраста. Под ред. М.Ш. Вроно. М., 1986:147–160.
34. Строгова С.Е., Зверева Н.В., Хромов А.И. Клинические характеристики болезни и особенностей патопсихологического профиля при прогрессивной детской шизофрении. *Медицинская психология в России: электрон. науч. журн.* 2016;4(39) [Электронный ресурс]. URL: <http://mprj.ru> (дата обращения 15.01.2018).
35. Зверева Н.В., Хромов А.И. Специфика когнитивного дефицита у детей и подростков при шизофрении: клинические и возрастные факторы. *Медицинская психология в России: электрон. науч. журн.* 2014;1(24) [Электронный ресурс]. URL: <http://mprj.ru> (дата обращения: 16.01.2018).
36. Зверева Н.В., Строгова С.Е., Хромов А.И. Методика «сравнение понятий» как средство изучения нарушений мышления при шизофрении у детей и подростков. Мышление и речь: подходы, проблемы, решения: Материалы XV Международных чтений памяти Л.С. Выготского. 2014;2:45–51.
- Zvereva N.V., Khromov A.I. Vozrastnaya dinamika myslitel'noj deyatel'nosti detej i podrostkov s endogennoj psixicheskoj patologiej na primere metodik «Malaya predmetnaya klassifikaciya» i «Konstruirovaniye ob`ektov» [Elektronnyj resurs]. *Psixologo-pedagogicheskie issledovaniya*. 2011;4:60–70. URL: http://psyjournals.ru/psyedu_ru/2011/n4/48744.shtml (data obrashheniya: 15.01.2018). (In Russ.)
- Zvereva N.V., Koval'-Zajcev A.A. Diagnostika kognitivnogo dizontogeneza pri rasstrojstvah shizofrenicheskogo spektra v detskom vozraste. *Mir psihologii*. 2010;1:145–156. (In Russ.)
- Strogova S. E. Psihometricheskij metod v ocenke vidov kognitivnogo defekta pri shizofrenii u detej i podrostkov. *Vestnik YUUrGU. Seriya: Psihologiya*. 2014;4:37–43. (In Russ.)
- Meleshko T.K., Alejnikova S.M., Zakharova N.V. Osobennosti formirovaniya poznavatel'noj deyatel'nosti u detej, bol'ny'x shizofreniej. Problemy` shizofrenii detskogo i podrostkovogo vozrasta. Pod red. M.Sh. Vrono. M., 1986:147–160. (In Russ.)
- Strogova S.E., Zvereva N.V., Khromov A.I. Klinicheskie xarakteristiki bolezni i osobennostej patopsixologicheskogo profilya pri progredientnoj detskoj shizofrenii. *Medicinskaya psixologiya v Rossii: e`lektron. nauch. zhurn.* 2016;4(39) [Elektronnyj resurs]. URL: <http://mprj.ru> (data obrashheniya: 15.01.2018). (In Russ.)
- Zvereva N.V., Hromov A.I. Specifika kognitivnogo deficita u detej i podrostkov pri shizofrenii: klinicheskie i vozrastnye faktory. *Medicinskaya psihologiya v Rossii: ehlektron. nauch. zhurn.* 2014;1(24) [Elektronnyj resurs]. URL: <http://mprj.ru> (data obrashheniya: 16.01.2018). (In Russ.)
- Zvereva N.V., Strogova S.E., Khromov A.I. Metodika «sравnenie-ponyatij» kak sredstvo izucheniya narushenij my`shleniya pri shizofrenii u detej i podrostkov. My`shlenie i rech`: podxody`, problemy`, resheniya: Materialy` XV Mezhdunarodny`x chtenij pamyati L.S. Vy`gotskogo. 2014;2:45–51. (In Russ.)

Зверева Наталья Владимировна, кандидат психологических наук, профессор ФГБНУ НЦПЗ, ФГБОУ ВО МГППУ, Москва, РФ
E-mail: nwzvereva@gmail.com

Zvereva Natalia V., PhD, candidate of psychological sciences, FSBSI «Mental Health Research Centre», FSBEI HE «Moscow State University of Psychology and Education», Moscow, RF
E-mail: nwzvereva@gmail.com

УДК 616.89; 616-056.4

DOI: 10.30629/2618-6667-2018-78-41-47

Отдаленный катамнез детей из группы высокого риска развития шизофрении**Long-term follow up of children with high risk of schizophrenia**

Калинина М.А.

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ

Kalinina M.A.

FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, RF



41

Цель: изучить возрастную динамику начавшихся в раннем возрасте психических нарушений у детей из группы высокого риска (ГВР) по шизофрении с оценкой их прогностической значимости.

Пациенты и методы: когорту проспективного наблюдения составили 140 детей из семей, где один или оба родителя имеют расстройства шизофренического спектра. Группу контроля составили 50 здоровых детей, отобранных при скрининге детской популяции в одном из районов Москвы в 1985–1995 гг. Состояние всех обследованных оценивалось проспективно на протяжении 10–15 лет. В исследовании применялись клинические и параклинические методы с использованием шкал ГНОМ, PANSS, CARS.

Результаты: по тяжести психического состояния на первом году жизни дети из ГВР были разделены на три группы: 1) с отдельными стигмами генетической предрасположенности к шизофрении, 2) с форпост-симптомами аффективного и невротического уровня и 3) форпост-симптомами психотического уровня. В дальнейшем у 40 детей были диагностированы РАС, у 40 — шизофрения, у 60 — оставались отдельные симптомы шизотипальной стигматизации. За 10–15 лет катамнеза у большинства детей отмечалась положительная динамика психических нарушений. Однако у 34,3% детей, имевших в раннем возрасте форпост-симптомы психических расстройств, сохранялись тяжелые аутистические нарушения или развивалась шизофрения. В контрольной группе все дети оставались здоровыми.

Выводы: раннее выявление детей с состояниями риска развития эндогенных расстройств дает возможность проведения профилактических мероприятий и — при необходимости — адекватной терапии.

Ключевые слова: детский возраст; высокий риск шизофрении; катамнез; проспективное наблюдение; маркеры

Aim: description of the age-related dynamics of mental disorders in children at high risk (HWR) for schizophrenia, started at an early age with an assessment of their prognostic significance.

Materials and methods: cohorts of observation comprised 140 children from parents with schizophrenic disorders, and 50 healthy children collected during the screening of a children's population in one of the districts of Moscow in 1985–1995 were traced prospectively within 10–15 years. Children were examined using clinical and paraclinical methods, including scales GNOM, PANSS, CARS.

The results obtained: according to the severity of the mental state in the first year of life, the cases were divided into cases with separate stigmas of the genetic predisposition to schizophrenia, cases with outpost-symptoms of the affective and neurosis-like level and outpost-symptoms of the psychotic level. Subsequently, 40 children were diagnosed with RAS, 40 with schizophrenia, and 60 had some symptoms of schizotypal stigmatization. In the 10 to 15-year period, most children showed a positive dynamics of mental disorders, only 34,3% of children who had an outpost symptom of mental disorders at an early age had severe autistic disorders or schizophrenia. In the control group all children remained healthy.

Conclusions: early detection of children with endogenous developmental risk factors creates opportunities for early initiation of preventive measures, and, if necessary, adequate therapy.

Keywords: children; high risk group for schizophrenia; prospective observation; clinical precursors; markers; follow up

ВВЕДЕНИЕ

Изучение психических нарушений детского возраста остается актуальной задачей современной психиатрии. Распространенность психических нарушений у детей в настоящее время составляет 15–17% в популяции [1, 2]. Согласно данным многочисленных исследований, истоки большинства эндогенных психических заболе-

ваний, прежде всего шизофрении, лежат в раннем детстве. Сторонники теории дизонтогенеза относят начало эндогенных психических нарушений к времени раннему антенатальному периоду [2–4].

В разное время исследователи в области детской психиатрии, основываясь на современных им данных, вели поиск причин возникновения таких тяжелых заболеваний, как шизофрения. В соответствии

у этих детей, касались транзиторных невротических реакций на ситуационные проблемы в рамках формирующейся акцентуации. Степень выраженности этих нарушений не достигала уровня тяжелых регистров.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ результатов наблюдения показывает, что ШД как гипотетическое выражение генетического носительства шизофрении может быть предшественником разных форм расстройств эндогенного круга — шизофрении, аутизма, но также может оказаться вариантом раннего развития, которое к пубертатному возрасту может перейти в практическое здоровье. Обращает внимание преобладание лиц мужского пола среди детей, заболевших РАС, шизофренией. Кроме того, у этих пациентов появление первых симптомов психических нарушений отмечалось уже на первом году жизни.

Расстройства аутистического спектра, имевшие место в раннем возрасте, в последующем, к 1–1,5 годам жизни и старше могут быть представлены непсихотическими и психотическими формами (типичный инфантильный и атипичный детский психоз). Результаты проспективного наблюдения пациентов с РАС, отобранных за целый ряд лет из городской популяции детей, в отдаленном катамнестическом периоде определяют более тяжелый прогноз в сравнении с общей ГВП по эндогенной патоло-

гии. Помимо генетической предрасположенности прогноз ухудшали определенные эпигенетические факторы. Эти дети демонстрировали также большую иммунологическую уязвимость по отношению к инфекционным заболеваниям, вакцинированию. Вместе с тем большая выраженность симптомов специфического диатеза, наличие перинатальных и соматовегетативных отклонений дает основание предполагать, что в анамнезе детей с РАС имело место воздействие большого числа неблагоприятных факторов. Можно допустить, что эти вредности периода эмбрионального развития служат факторами, которые вызывают эндогенную патологию и заболевание шизофренией, как предполагалось в предшествующих исследованиях [5, 6, 9, 10].

Вывод. Выявление в раннем детском возрасте специфической эндогенной симптоматики важно для мер профилактики у детей ГВП по шизофрении. Такие дети требуют внимательного, щадящего обращения, нуждаются в избегании стрессов, в том числе и возникающего под воздействием биологических факторов, включая индивидуальный подход к проведению профилактических вакцинаций. Более длительный период наблюдения, возможно, позволит проследить дальнейшую судьбу и психическое здоровье этих пациентов.

Конфликт интересов отсутствует. Исследование проводилось без дополнительной финансовой поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Козловская Г.В., Калинина М.А. Шизотипический диатез в раннем возрасте как предиктор шизофрении. *Психиатрия*. 2013;60(4):27–31.
2. Fryers T., Brugha T. Childhood determinants of adult psychiatric disorder. *Clinical Practice & Epidemiology in Mental Health*. 2013;9:1–50. doi: 10.2174/1745017901309010001
3. Fish B. Infant predictors of the longitudinal course of schizophrenic development. *Schizophr. bull.* 1987;13(3):395–409.
4. Rapoport J.L., Giedd J.N., Gogtay N. Neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2012. *Mol. Psychiatry*. 2012;17(12):1228–1238. doi: 10.1038/mp
5. Вроно М.Ш. О возможностях профилактики детской шизофрении. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1986;86(10):1514–1517.
6. Mednick S.A., Parnas J., Schulsinger. F. The Copenhagen High-Risk Project, 1962–1986. *Schizophr. bull.* 1987;13(3):485–495.
7. Горюнова А.В. Двигательные нарушения и их коррекция у детей из группы высокого риска по шизофрении в раннем возрасте. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1994;94(4):72–76.
8. Козловская Г.В., Скобло Г.В., Горюнова А.В., Римашевская Н.В. Клинико-психопатологические аспекты пограничных психических расстройств в младенчестве. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1991;91(8):62–66.
9. Bender L. Childhood schizophrenia. *Psychiatr. Q.* 1953;27(4):663–681.
10. Kozlovskaya G.V., Kalinina M.A. Shizotipicheskiy diatez v rannem vozraste kak prediktor shizofrenii. *Psihiatriya*. 2013;60(4):27–31. (In Russ.)
11. Fryers T., Brugha T. Childhood determinants of adult psychiatric disorder. *Clinical Practice & Epidemiology in Mental Health*. 2013;9:1–50. doi: 10.2174/1745017901309010001
12. Fish B. Infant predictors of the longitudinal course of schizophrenic development. *Schizophr. bull.* 1987;13(3):395–409.
13. Rapoport J.L., Giedd J.N., Gogtay N. Neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2012. *Mol. Psychiatry*. 2012;17(12):1228–1238. doi: 10.1038/mp
14. Vrono M.Sh. O vozmozhnostyakh profilaktiki detskoi shizofrenii. *Zhurnal nevropatologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 1986;86(10):1514–1517. (In Russ.)
15. Mednick S.A., Parnas J., Schulsinger. F. The Copenhagen High-Risk Project, 1962–1986. *Schizophr. bull.* 1987;13(3):485–495.
16. Gorunova A.V. Dvigatel'nye narusheniya i ikh korrektsiya u detei iz gruppy vysokogo riska po shizofrenii v rannem vozraste. *Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 1994;94(4):72–76. (In Russ.)
17. Kozlovskaya G.V., Skoblo G.V., Gorunova A.V., Rimashevskaya N.V. Kliniko-psikhopatologicheskie aspekty pogranichnykh psikhicheskikh rasstroystv v mladenchestve. *Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 1991;91(8):62–66. (In Russ.)

10. Waddington J.L. Neuroimaging and other neurobiological indices in schizophrenia: relationship to measurement of functional outcome. *Br. J. Psychiatry*. 2007;191(50):52–57. doi: 10.1192/bjp.191.50.s52
11. Снежневский А.В. Клиническая психиатрия (избранные труды). М.: Издательство «Медицина», 2004:200–213.
12. Циркин С.Ю. Аналитическая психопатология. 3-е изд. Москва: Изд-во Бином, 2012.
13. Clemmensen L., Vernal D.L., Steinhausen H.C. A systematic review of the long-term outcome of early onset schizophrenia. *BMC Psychiatry*. 2012;12:150. doi: 10.1186/1471-244X-12-150
14. Niemi L.T., Niemi J.M., Suvisaari J.K., Haukka J.K.L. Childhood predictors of future psychiatric morbidity in offspring of mothers with psychotic disorder: Results from the Helsinki High-Risk Study. *BJP*. 2005;186:108–114. doi: 10.1192/bjp.186.2.108
15. Cannon T.D., Rosso I.M., Beaden C.E., Sanche L.E., Hadley T. A prospective cohort study of neurodevelopmental processes in the genesis and epigenesis of schizophrenia. *Development and Psychopathology*. 1999;11:467–485.
16. Шимонова Г.Н., Иванов М.В., Козловская Г.В. Исследование темперамента в раннем возрасте и связь с риском психопатологии. В сб.: Психическое здоровье детей страны — будущее здоровье нации: сборник материалов Всероссийской конференции по детской психиатрии и наркологии. 2016:439–440.
17. Боровова А.И., Галкина Н.С., Козловская Г.В., Калинина М.А. Нарушения ЭЭГ сна у детей с высоким риском по эндогенным психозам. *Психиатрия*. 2007;30(6):34–38.
- Waddington J.L. Neuroimaging and other neurobiological indices in schizophrenia: relationship to measurement of functional outcome. *Br. J. Psychiatry*. 2007;191(50):52–57. doi: 10.1192/bjp.191.50.s52
- Snezhnevskii A.V. Klinicheskaya psihiatriya (izbrannye trudy). M.: Izdatel'stvo «Meditsina», 2004:200–213. (In Russ.)
- Cirkin S.Ju. Analiticheskaja psihopatologiya. 3-e izd. Moskva: Izd-vo Binom, 2012. (In Russ.)
- Clemmensen L., Vernal D.L., Steinhausen H.C. A systematic review of the long-term outcome of early onset schizophrenia. *BMC Psychiatry*. 2012;12:150. doi: 10.1186/1471-244X-12-150
- Niemi L.T., Niemi J.M., Suvisaari J.K., Haukka J.K.L. Childhood predictors of future psychiatric morbidity in offspring of mothers with psychotic disorder: Results from the Helsinki High-Risk Study. *BJP*. 2005;186:108–114. doi: 10.1192/bjp.186.2.108
- Cannon T.D., Rosso I.M., Beaden C.E., Sanche L.E., Hadley T. A prospective cohort study of neurodevelopmental processes in the genesis and epigenesis of schizophrenia. *Development and Psychopathology*. 1999;11:467–485.
- Shimonova G.N., Ivanov M.V., Kozlovskaya G.V. Issledovanie temperamenta v rannem vozraste i svjaz' s riskom psihopatologii. V sb.: Psihicheskoe zdorov'e detej strany — budushchee zdorov'e narii: sbornik materialov Vserossijskoj konferencii po det-skoi psihiatrii i narkologii. 2016:439–440. (In Russ.)
- Boravova A.I., Galkina N.S., Kozlovskaya G.V., Kalinina M.A. Narusheniya EEG sna u detei s vysokim riskom po endogennym psikhozam. *Psihiatriya*. 2007;30(6):34–38. (In Russ.)

Калинина Марина Анатольевна, кандидат медицинских наук, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ
E-mail: marina-k-13@yandex.ru

Kalinina Marina A., PhD, MD, candidate of medical sciences, FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, RF
E-mail: marina-k-13@yandex.ru

УДК 612.821

DOI: 10.30629/2618-6667-2018-78-48-54

Особенности спектральных характеристик ЭЭГ у лиц с расстройствами аутистического спектра**Specificities of EEG spectral characteristics in individuals with autism spectrum disorders**Горбачевская Н.Л.^{1,2}, Мамохина У.А.², Вершинина Н.В.¹, Переверзева Д.С.², Кобзова М.П.¹, Митрофанов А.А.¹, Сорокин А.Б.^{2,3}¹ ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ² ФРЦ по организации комплексного сопровождения детей с расстройствами аутистического спектра МГППУ, Москва, РФ³ Университетская клиника ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России, Нижний Новгород, РФGorbachevskaya N.L.^{1,2}, Mamokhina U.A.², Vershinina N.V.¹, Pereverzeva D.S.², Kobzova M.P.¹, Mitrofanov A.A.¹, Sorokin A.B.^{2,3}¹ FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, RF² Federal Resource Center for Organization of Comprehensive Support to Children with Autism Spectrum Disorders MSUPE, Moscow, RF³ University Clinic PIMU, Nizhny Novgorod, RF

48

Обоснование: разработки в области нейробиологических основ расстройств аутистического спектра (РАС) могут способствовать внедрению более объективных методов ранней диагностики и значительно улучшить выявление синдромальных форм РАС. В качестве таких возможных нейробиологических маркеров аутизма на ранних стадиях онтогенеза рассматриваются различные количественные параметры электроэнцефалограммы (ЭЭГ).

Цель работы: изучение комплекса количественных характеристик ЭЭГ при патологически протекающем онтогенезе у лиц с расстройствами в спектре аутизма и без таковых путем сравнения показателей с нормативной базой ЭЭГ-данных и определение наиболее существенных ЭЭГ-параметров, коррелирующих с тяжестью состояния и возрастной динамикой.

Пациенты и методы исследования: исследованы 100 пациентов в возрасте от 3 до 26 лет с ограниченными возможностями здоровья (ОВЗ) с низким уровнем адаптивных навыков. Одна группа включала 70 пациентов с аутизмом (F84.0 по МКБ-10), вторая — 30 пациентов с ОВЗ без аутистических расстройств. В качестве нормативных показателей использовали записи ЭЭГ 700 здоровых испытуемых того же возраста. Проводились регистрация, спектральный анализ ЭЭГ и сравнительное ЭЭГ-картирование (с нормативной группой) у всех испытуемых двух групп.

Результаты исследования: в результате анализа комплекса количественных клинических и нейрофизиологических данных были получены данные, позволяющие прогнозировать наличие особых нарушений функционирования нервной системы у лиц с ОВЗ. У пациентов с РАС было достоверно повышена спектральная мощность β_2 -активности, тогда как у пациентов с ОВЗ без РАС повышена спектральная мощность медленной активности дельта и θ -диапазонов частот.

Вывод: результаты исследования подтверждают предположение о том, что РАС могут быть ассоциированы с дефицитом тормозных процессов.

Ключевые слова: аутизм; стандартизированные методы психологического тестирования; количественная электроэнцефалография; сравнительное ЭЭГ-картирование

Background: developments in the field of neurobiological bases of autism spectrum disorders (ASD) can facilitate the introduction of more objective methods of early diagnostics, early identification of ASD syndromal forms, which can significantly improve the quality of adaptation. Various electroencephalogram quantitative parameters were considered as such possible neurobiological markers of autism at the early ontogeny stages.

The aim of the study was to investigate the complex of quantitative EEG characteristics in a case of pathologically proceeding ontogenesis in individuals with or without autism spectrum disorders by comparing indices with normative EEG database and to determine the most significant EEG parameters that correlate with the severity of the condition and age dynamics.

Patients and methods: 100 patients with the limited possibilities of health (LPH) aged from 3 to 26 years with a low level of adaptive skills were studied. One group included 70 patients with autism (F84.0 according to ICD-10), the second group comprised 30 patients with LPH with no autistic disorders. The control group included EEG recordings of 700 healthy subjects of the same age interval. The registration, EEG spectral analysis and comparative EEG mapping (with normative group) were conducted for all the subjects of the two groups.

Results: as a result of the analysis of quantitative clinical and neurophysiological data, findings were obtained, which allowed predicting the presence of specific disturbances in nervous system functioning in persons with LPH. In patients with ASD, the spectral power of beta-2 activity was reliably increased, whereas in patients with LPH with no ASD the spectral power of slow activity delta and theta frequency bands was increased.

Conclusion: the results of the study confirm the assumption, that autism spectrum disorders may be associated with inhibitory deficiency.

Keywords: autism; standardized methods of psychological testing; quantitative electroencephalography; comparative EEG mapping

уменьшения дезадаптивных проявлений, улучшения коммуникативных навыков и появления речи, в младшем возрасте демонстрировали достоверно меньший уровень β_2 -активности, чем дети без существенного изменения состояния с возрастом. Таким образом близкий к нормативному уровень β_2 -активности может быть предиктором успешности преодоления поведенческих проблем при аутистических расстройствах. Применение метода индивидуального сравнения количественных показателей ЭЭГ с нормативной базой данных позволяет не только выявлять особенности функционирования ЦНС у конкретного ребенка, но и объективно оценивать возрастную и терапевтическую динамику.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного количественного психологического и нейрофизиологического исследования

у пациентов с нарушением психического развития были зарегистрированы изменения определенных параметров ЭЭГ, указывающие на характерные для расстройств аутистического спектра нарушения функционирования ЦНС. Наличие достоверного увеличения значений спектральной плотности β_2 -активности в лобно-центральных зонах коры в сравнении с нормативными ЭЭГ-данными у детей с РАС в возрасте от 3 до 8 лет может свидетельствовать о нарушении соотношения тормозных и возбуждающих процессов в ЦНС при этом расстройстве.

Соблюдение прав человека. Организация проведения исследования соответствовала Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотренному варианту 2000 г. и одобрена Локальным этическим комитетом НЦПЗ.

Исследование выполнено при отсутствии финансовой поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

- Blumberg S., Bramlett M., Kogan M., Schieve L., Jones J., Lu M. Changes in prevalence of parent-reported autism spectrum disorder in school-aged U.S. children: 2007 to 2011–2012. *National health statistics reports*; no 65. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. 2013.
- Fombonne E. Epidemiology of pervasive developmental disorders. *Pediatric Research*. 2009;65(6):591–598. doi: 10.1203/PDR.0b013e31819e7203
- Newschaffer C.J., Croen L.A., Daniels J. et al. The epidemiology of autism spectrum disorders. *Annual Review of Public Health*. 2007;28(1):235–258. doi: 10.1146/annurev.publhealth.28.02140.144007
- Porokhovnik L.N., Passekov V.P., Gorbachevskaya N.L., Sorokin A.B., Veiko N.N., Lyapunova N.A. Active ribosomal genes, translational homeostasis and oxidative stress in the pathogenesis of schizophrenia and autism. *Psychiatric Genetics*. 2015;25(2):79–87. doi: 10.1097/ypg.0000000000000076
- DePape A.R., Chen A., Hall G.B., Trainor L.J. Use of prosody and information structure in high functioning adults with autism in relation to language ability. *Frontiers in Psychology*. 26 March 2012;3. doi: 10.3389/fpsyg.2012.00072
- Walter E., Mazaika P., Reiss A. Insights into brain development from neurogenetic syndromes: evidence from fragile X syndrome, Williams syndrome, Turner syndrome and velocardiofacial syndrome. *Neuroscience*. 2009;164(1):257–271. doi: 10.1016/j.neuroscience.2009.04.033
- Orehova E.V., Stroganova T.A. Arousal and attention re-orienting in autism spectrum disorders: evidence from auditory event-related potentials. *Frontiers Human Neuroscience*. 2014;8:34. doi: 10.3389/fnhum.2014.00034
- Международная классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств. СПб.: Адис, 1994.
- Горбачевская Н.Л., Вершинина Н.В., Кобзова М.П., Мамохина У.А., Данилина К.К. Возрастные изменения ЭЭГ и психологических показателей при синдромальных и несиндромальных формах расстройств аутистического спектра (РАС). *Материалы XIII Международного междисциплинарного конгресса «Нейронаука для медицины и психологии»*, Судак, 2017:128.
- Blumberg S., Bramlett M., Kogan M., Schieve L., Jones J., Lu M. Changes in prevalence of parent-reported autism spectrum disorder in school-aged U.S. children: 2007 to 2011–2012. *National health statistics reports*; no 65. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. 2013.
- Fombonne E. Epidemiology of pervasive developmental disorders. *Pediatric Research*. 2009;65(6):591–598. doi: 10.1203/PDR.0b013e31819e7203
- Newschaffer C.J., Croen L.A., Daniels J. et al. The epidemiology of autism spectrum disorders. *Annual Review of Public Health*. 2007;28(1):235–258. doi: 10.1146/annurev.publhealth.28.021406.144007
- Porokhovnik L.N., Passekov V.P., Gorbachevskaya N.L., Sorokin A.B., Veiko N.N., Lyapunova N.A. Active ribosomal genes, translational homeostasis and oxidative stress in the pathogenesis of schizophrenia and autism. *Psychiatric Genetics*. 2015;25(2):79–87. doi: 10.1097/ypg.0000000000000076
- DePape A.R., Chen A., Hall G.B., Trainor L.J. Use of prosody and information structure in high functioning adults with autism in relation to language ability. *Frontiers in Psychology*. 26 March 2012;3. doi: 10.3389/fpsyg.2012.00072
- Walter E., Mazaika P., Reiss A. Insights into brain development from neurogenetic syndromes: evidence from fragile X syndrome, Williams syndrome, Turner syndrome and velocardiofacial syndrome. *Neuroscience*. 2009;164(1):257–271. doi: 10.1016/j.neuroscience.2009.04.033
- Orehova E.V., Stroganova T.A. Arousal and attention re-orienting in autism spectrum disorders: evidence from auditory event-related potentials. *Frontiers Human Neuroscience*. 2014;8:34. doi: 10.3389/fnhum.2014.00034
- International Classification of Diseases (10th revision). Klassifikatsiya psichicheskix i povedencheskix rasstrojstv. SPb.: Adis. doi: 10.4135/9781483392271.n276
- Gorbachevskaya N., Vershinina N., Kobzova M., Mamohina U., Danilina K. Vozrastnye izmeneniya EEG i psikhologicheskikh pokazatelei pri sindromal'nykh i nesindromal'nykh formakh rasstrojstv autisticheskogo spektra (RAS). *Materialy XIII Mezhdunarodnogo mezhdistsiplinarnogo kongressa «Neironauka dlya meditsiny i psikhologii»*, Sudak, 2017:128. (In Russ.)

10. Горбачевская Н.Л., Якупова Л.П., Кожушко Л.Ф., Башина В.М., Симашкова Н.В., Амелин С.Н. Топографическое ЭЭГ-картирование в детской психиатрии. *Физиология человека*. 1992;18(6):40–48.
11. Жукова М.А. Особенности ЭЭГ-ритмов у людей с расстройствами аутистического спектра (РАС). *Психологическая наука и образование*. 2016;21(3):47–55. doi: 10.17759/pse.2016210306
12. Kawakubo Y., Kasai K., Okazaki S., Hosokawa-Kakurai M., Watanabe K., Kuwabara H. et al. Electrophysiological abnormalities of spatial attention in adults with autism during the gap overlap task. *Clinical Neurophysiology*. 2007;118(7):1464–1471. doi: 10.1016/j.clinph.2007.04.015
13. Padmanabhan A., Garver K., O'Hearn K., Nawarawong N., Liu R., Minshew N., Sweeney J., Luna B. Developmental changes in brain function underlying inhibitory control in autism spectrum disorders. *Autism Research*. 2014;8(2):123–135. doi: 10.1002/aur.1398
14. Панюшкина С.В., Курова Н.С., Коган Б.М., Аведисова А.С., Матрюшов А.Н., Дроздов А.З., Куканова М.М. Корреляции характеристик спектральной плотности ЭЭГ с показателями катехоламинового и серотонинового обмена. *Физиология человека*. 1995;21(2):5–14.
15. Изнак А.Ф. Нарушения структурно-функциональной организации головного мозга при шизофрении. *Психиатрия*. 2008;33(3):25–31.
16. Pereverzeva D.S., Gorbachevskaya N.L. Neurobiological markers for the early stages of Autism Spectrum Disorders. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. September, 2017;47(7):758–766. doi: 10.1007/s11055-017-0464-5
17. Сайфутдинова Л.Р. Шкала Вайнленд как метод комплексной оценки адаптивного функционирования детей с нарушениями развития. *Известия Российского государственного педагогического университета им. А.И. Герцена. Аспирантские тетради*. СПб. 2007;19(45):418–423.
18. Сорокин А.Б., Зотова М.А., Коровина Н.Ю. Скрининговые методы для выявления целевой группы «Спектр аутизма» педагогами и психологами. *Психологическая наука и образование*. 2016;21(3):7–15. doi: 10.17759/pse.2016210302
19. Раттер М., Бэйли Э., Лорд К. SCQ. Социально-коммуникативный опросник: руководство. Перевод на русский язык и адаптация А. Моховикова, О. Донец, Е. Давыдовой, А. Сорокина [Б.м.]: Western Psychological Services; Giunti O.S. 2014.
20. Schopler E., Reichler R.J., DeVellis R.F., Daly K. Toward objective classification of childhood autism: Childhood Autism Rating Scale (CARS). *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 1980;10(1):91–103. doi: 10.1007/BF02408436
21. Митрофанов А.А. Компьютерная система анализа и топографического картирования электрической активности мозга с нейрометрическим банком ЭЭГ-данных (описание и применение). М., 2005.
22. Строганова Т.А., Орехова Е.В., Галюта И.А. Нейронные механизмы нарушений ориентировки внимания у детей с расстройством аутистического спектра. *Экспериментальная психология*. 2015;8(3):7–23. doi: 10.17759/exppsy.2015080302
- Gorbachevskaya N.L., Yakupova L.P., Kozhushko L.F., Bashina V.M., Simashkova N.V., Amelin S.N. Topograficheskoe EEG-kartirovanie v detskoipsikhiatrii. *Fiziologiya cheloveka*. 1992;18(6):40–48.
- Zhukova M.A. Patterns of EEG activity in individuals with Autism Spectrum Disorders. *Psychological Science and Education*. 2016;21(3):47–55. (In Russ.). doi: 10.17759/pse.2016210306
- Kawakubo Y., Kasai K., Okazaki S., Hosokawa-Kakurai M., Watanabe K., Kuwabara H. et al. Electrophysiological abnormalities of spatial attention in adults with autism during the gap overlap task. *Clinical Neurophysiology*. 2007;118(7):1464–1471. doi: 10.1016/j.clinph.2007.04.015
- Padmanabhan A., Garver K., O'Hearn K., Nawarawong N., Liu R., Minshew N., Sweeney J., Luna B. Developmental changes in brain function underlying inhibitory control in autism spectrum disorders. *Autism Research*. 2014;8(2):123–135. doi: 10.1002/aur.1398
- Panyushkina S.V., Kurova N.S., Kogan B.M., Avedisova A.S., Martuyshov A.N., Drozdov A.Z., Kukanova M.M. Korrelyatsii kharakteristik spektralnoy plotnosti EEG s pokazatelyami katekholaaminovogo i serotoninovogo obmena. *Fiziologiya cheloveka*. 1995;21(2):5–14. (In Russ.)
- Iznak A.F. Narusheniya strukturno-funktsional'noi organizatsii golovnogogo mozga pri shizofrenii. *Psikhiatriya*. 2008;33(3):25–31.
- Pereverzeva D.S., Gorbachevskaya N.L. Neurobiological markers for the early stages of Autism Spectrum Disorders. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. September, 2017;47(7):758–766. doi: 10.1007/s11055-017-0464-5
- Saifutdinova L.R. ShkalaVainlend kak metod kompleksnoi otsenki adaptivnogo funktsionirovaniya detei s narusheniyami razvitiya. *Izvestiya Rossiiskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta im. A.I. Gertsena. Aspirantskie tetradi*. SPb. 2007;19(45):418–423. (In Russ.)
- Sorokin A.B., Zotova M.A., Korovina N.Y. Screening Methods for Identification of the Target Group Autism Spectrum For Special Education Teachers and Psychologists. *Psychological Science and Education*. 2016;21(3):7–15. (In Russ.). doi: 10.17759/pse.2016210302
- Ratter M., Beili E., Lord K. SCQ. Sotsial'no-kommunikativnyi oprosnik: rukovodstvo. Perevod na russkii yazyk i adaptatsiya A. Mokhovikova, O. Donets, E. Davydovoi, A. Sorokina [B.m.]:Western Psychological Services; Giunti O.S. 2014.
- Schopler E., Reichler R.J., DeVellis R.F., Daly K. Toward objective classification of childhood autism: Childhood Autism Rating Scale (CARS). *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 1980;10(1):91–103. doi: 10.1007/BF02408436
- Mitrofanov A.A. Komp'yuternaya sistema analiza i topograficheskogo kartirovaniya elektricheskoi aktivnosti mozga s neyrometricheskim bankom EEG-dannykh (opisanie i primenenie). М., 2005.
- Stroganova T.A., Orekhova E.V., Galyuta I.A. Neural basis of attention orienting abnormalities in children with autism. *Experimental psychology*. 2015;8(3):7–23. (In Russ.). doi: 10.17759/exppsy.2015080302.

23. Филиппова Н.В., Барыльник Ю.Б., Антонова А.А., Бачило Е.В., Деева М.А., Кормилицина А.С. Клинико-диагностические аспекты раннего детского аутизма. *Психическое здоровье*. 2016;14(6):60–71.
24. Касимова Л.Н., Альбицкая Ж.В., Дворянинова В.В. Трудности диагностики аутизма у детей на ранних этапах (анкетирование родителей). *Вопросы психического здоровья детей и подростков*. 2017;1:79–83.

Filippova N.V., Barylnik Yu.B., Antonova A.A., Bachilo E.V., Deeva M.A., Kormilitsyna A.S. Clinical and diagnostic aspects of infantile. *Psikhicheskoe zdorov'ye*. 2016;14(6):60-71. (In Russ.)

Kasimova L.N., Albitskaya Z.V., Dvoryaninova V.V. Difficulties in the diagnosis of autism in children at early stages (survey of parents). *Voprosi psikhicheskogo zdorov'ya detei i podrostkov*. 2017;1:79–83. (In Russ.)

Горбачевская Наталья Леонидовна, доктор биологических наук, профессор, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», кафедра клинической и специальной психологии, МГППУ, Москва, РФ

E-mail: Gorbachevskaya@yandex.ru

Мамохина Ульяна Андреевна, Федеральный ресурсный центр по организации комплексного сопровождения детей с расстройствами аутистического спектра, МГППУ, Москва, РФ

E-mail: uliana.mamokhina@gmail.com

Вершинина Наталья Валерьевна, кандидат медицинских наук, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ

E-mail: ngrig@yandex.ru

Переверзева Дарья Станиславовна, кандидат психологических наук, Федеральный ресурсный центр по организации комплексного сопровождения детей с расстройствами аутистического спектра, МГППУ, Москва, РФ

E-mail: dasha.pereverseva@gm

Кобзова Мария Петровна, кандидат психологических наук, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» Москва, РФ

E-mail: kobzovamp@gmail.com

Митрофанов Андрей Алексеевич, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ

E-mail: 79164844449@ya.ru

Сорокин Александр Борисович, кандидат биологических наук, Федеральный ресурсный центр по организации комплексного сопровождения детей с расстройствами аутистического спектра, МГППУ, Москва, РФ; Университетская клиника ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России, Нижний Новгород, РФ

E-mail: sorokin@gmx.ru

Gorbachevskaya Nataliya L., PhD, doctor es biological sciences, professor, FSBSI «Mental Health Research Centre», chair of clinical and special psychology, MSPPU, Moscow, RF

E-mail: Gorbachevskaya@yandex.ru

Mamokhina Uliana A., Federal Resource Center for Organization of Comprehensive Support to Children with Autism Spectrum Disorders, MSUPE, Moscow, RF

E-mail: uliana.mamokhina@gmail.com

Vershinina Nataliya V., MD, PhD, candidate of medical sciences, FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, RF

E-mail: ngrig@yandex.ru

Pereverseva Dariya S., PhD, candidate of psychological sciences, Federal Resource Center for Organization of Comprehensive Support to Children with Autism Spectrum Disorders, MSUPE, Moscow, RF

E-mail: dasha.pereverseva@gm

Kobzova Maria P., PhD, candidate of psychological sciences, FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, RF

E-mail: kobzovamp@gmail.com

Mitrofanov Andrey A., FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, RF

E-mail: 79164844449@ya.ru

Sorokin Alexandre B., PhD, candidate of biological sciences, Federal Resource Center for Organization of Comprehensive Support to Children with Autism Spectrum Disorders, MSUPE, Moscow, RF; University Clinic PIMU, Nizhny Novgorod, RF

E-mail: sorokin@gmx.ru

УДК 616.89-02-084:614.2

DOI: 10.30629/2618-6667-2018-78-55-63

Бригадный метод оказания специализированной помощи детям раннего возраста**Brigade method of rendering the specialized help to children of early age**Селянина М.Н.^{1,2}, Максимова Н.Е.¹¹ ГБУЗ «Областной клинический психоневрологический диспансер», Тверь, РФ² ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФSelyanina M.N.^{1,2}, Maksimova N.E.¹¹ SBIH «Regional Clinical Psychoneurological Dispensary», Tver, RF² FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, RF

55

Цель: описать систему специализированной комплексной помощи детям в возрасте до 3 лет с различной психической патологией полипрофессиональной бригадой специалистов и провести сравнительный анализ результатов работы за 2010 и 2017 гг.

Пациенты: дети в возрасте от 8 месяцев до 3 лет 11 месяцев с различной психической патологией.

Методы исследования: клинический, клиничко-психологический, клиничко-динамический, клиничко-катамнестический, физикальный, инструментальный, ретроспективный, генеалогический, проведение ЭЭГ.

Результаты и выводы: наличие кабинета по оказанию специализированной помощи детям раннего возраста совместно с комплексной работой бригады специалистов дает возможность на самых ранних этапах развития расстройств проводить диагностику, профилактические и реабилитационно-коррекционные мероприятия для предотвращения тяжелых дефектов и минимизации нарушений. Важным представляется то, что в результате комплексной реабилитационной работы создается дальнейший маршрут медико-психолого-педагогических мероприятий по работе с ребенком как внутри, так и вне семьи, разрабатывается консультативное сопровождение каждой семьи с последующими курсами реабилитации. Как следствие, повышается качество жизни, уровень социального функционирования семей, воспитывающих ребенка с особенностями развития.

Ключевые слова: ранний детский возраст; психическая патология; кабинет микропсихиатра; бригадный метод

The aim: to describe the micropsychiatry unit and the rehabilitation activities carried out within the unit by an interdisciplinary team of specialists. To describe and analyze the results of the work carried out from 2010 to 2017.

Patients: children aged 8 months to 3 years and 11 months with various mental disorders.

Research methods: clinical, clinico-psychological, clinico-dynamic, clinical and follow-up, physical, instrumental, historical, genealogical, conducting EEG.

Results and conclusions: we note that the existence of the unit charged with the provision of specialized assistance to young children, working in collaboration with a team of specialist providing comprehensive care, enables to carry out diagnostic, preventive, and rehabilitation-corrective work aimed at preventing serious disorders as well as at minimizing their symptoms, carried out at the earliest possible stages of their development. It is important that, as a result of comprehensive rehabilitation activities, a further route of medical, psychological, and pedagogical activities, carried out both within and outside the family, is created for the child, coupled with advisory support for every family, which results in further rehabilitation activities. As a result, the quality of life, as well as the level of social functioning of families raising children with special developmental needs, increases.

Keywords: early childhood; mental disorders; micropsychiatry out-patient service; teamwork

ВВЕДЕНИЕ

Психиатрия раннего детского возраста, или микропсихиатрия, в последние годы выделяется в относительно самостоятельный раздел общей детской психиатрии. Это направление довольно быстро развивается как в отечественной, так и в зарубежной научной и практической психиатрии, особенно в исследованиях клинической феноменологии психических расстройств.

Клинические разработки в этой области ставят новые задачи организации специализированной помощи детям раннего возраста с различной психической патологией. И хотя система организации помощи данному

контингенту практически не разработана, амбулаторная психиатрическая практика последних лет диктует необходимость создания новых организационных форм помощи и оценки их результативности [1–5].

В последние десятилетия отмечается улучшение выявления и диагностики психических расстройств у детей раннего детского и дошкольного возраста. По данным разных авторов [1, 2, 6–10], их частота достигает 17–20%. Отмечается изменение структуры общей заболеваемости, а именно увеличение частоты психозов у детей в возрасте до 14 лет и рост распространенности расстройств непсихотического уровня в подростковом возрасте, что свидетельствует о неблагоприятных

В **третьей** группе у всех детей с задержкой речевого развития расширился активный и пассивный словарь, речь стала четкой, осмысленной, появилась фразовая речь у 10 детей (83%). Когнитивные функции (внимание, зрительная и слуховая память) отчетливо улучшились у всех детей. Повысился познавательный интерес, улучшилось понимание обращенной речи.

В **четвертой** группе у 5 из 6 детей с гипердинамическим синдромом отмечено освоение навыков саморегуляции, у одного ребенка наметилась положительная динамика. У всех детей улучшились когнитивные функции — внимание, зрительная и слуховая память. У детей с невротическими расстройствами отмечено ослабление или полная редукция психоэмоционального напряжения, тревоги, формирование адекватной самооценки, развитие познавательных процессов, улучшение когнитивных функций. Таким образом, выраженная положительная динамика отмечена у 11 детей, у одного ребенка положительные изменения в состоянии только наметились.

В результате комплексной реабилитационной работы создается дальнейший маршрут медико-психолого-педагогических мероприятий по работе с ребенком внутри и вне семьи, разрабатывается консультативное сопровождение каждой семьи с последующими курсами реабилитации. Как следствие, повышается качество жизни, уровень социального функционирования семей, воспитывающих ребенка с особенностями раз-

вития. Существует прямая связь между возрастом начала проведения лечебно-коррекционных мероприятий и клинико-социальным прогнозом детей с психической патологией.

Основное внимание при проведении психокоррекционных мероприятий уделяется работе с семьей. При этом актуализируются ресурсы семьи для выхода на новый уровень функционирования, когда семья максимально задействована в реабилитационном процессе. Главная особенность данного вида помощи заключается в ее ранней профилактической направленности, в ряде случаев первичной, направленной на предотвращение развития психической патологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Кабинет микропсихиатрии в диспансерном звене является новой, но уже востребованной формой внебольничной психиатрической помощи детям раннего возраста. Организация работы кабинета бригадным методом с вовлечением нескольких специалистов дает возможность на самых ранних этапах развития расстройств проводить диагностику, профилактические и реабилитационно-коррекционные мероприятия для предотвращения тяжелых дефектов и минимизации нарушений.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волошин В.М., Казаковцев Б.А., Шевченко Ю.С., Северный А.А. Состояние и перспективы развития детской психиатрической службы в России. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2002;12(2):5–9.
2. Дмитриева О.В. Влияние алкоголизма родителей на психическое здоровье потомства. *Вестник последипломного медицинского образования*. 2009;2:48–53.
3. Северный А.А., Шевченко Ю.С. Организационные проблемы системы охраны детского психического здоровья. *Вопросы психического здоровья детей и подростков*. 2013;2(13):5–11.
4. Селянина М.Н., Максимова Н.Е., Козловская Г.В., Симашкова Н.В., Иванов М.В. Новые формы организационно-методического обеспечения медико-социальной реабилитации детей с психическими расстройствами в Твери и Тверской области. *Психическое здоровье*. 2015;139(112):11–17.
5. Ястребов В.С. Психическое здоровье населения накануне третьего тысячелетия. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2001;1:12–15.
6. Козловская Г.В., Кремнева Л.Ф. Эпидемиология психических заболеваний у взрослых и детей: Научный обзор. М., 1981.
7. Макушкин Е.В., Демчева М.К., Творогова Н.А. Психиатрические расстройства в детском и подростковом возрасте у городских и сельских жителей Российской Федерации в 1991–2012 гг. (эпидемиологическое исследование). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(1–2):3–4.
- Voloshin V.M., Kazakovcev B.A., Shevchenko Yu.S., Severnyj A.A. Sostoyanie i perspektivy razvitiya detskoj psixiatricheskoj sluzhby v Rossii. *Sotsial'naya i klinicheskaya psixiatriya*. 2002;12(2):5–9. (In Russ.)
- Dmitrieva O.V. Vlijanie alkogolizma roditelej na psihicheskoe zdorov'e potomstva. *Vestnik poslediplomnogo medicinskogo obrazovaniya*. 2009;2:48–53. (In Russ.)
- Severnyj A.A., Shevchenko Yu.S. Organizacionny'e problemy sistemy oxrany detskogo psixicheskogo zdorov'ya. *Voprosy psixicheskogo zdorov'ya detej i podrostkov*. 2013;2(13):5–11. (In Russ.)
- Selyanina M.N., Maksimova N.E., Kozlovskaya G.V., Simashkova N.V., Ivanov M.V. Novye formy organizacionno-metodicheskogo obespecheniya mediko-social'noj rehabilitacii detej s psichicheskimi rassstrojstvami v Tveri i Tvrskoj oblasti. *Psichicheskoe zdorov'e*. 2015;139(112):11–17. (In Russ.)
- Yastrebov V.S. Psixicheskoe zdorov'e naseleniya nakanune tret'ego ty'syacheletiya. *Psixiatriya i psixofarmakoterapiya*. 2001;1:12–15. (In Russ.)
- Kozlovskaya G.V., Kremneva L.F. E'pidemiologiya psichicheskix zabolevanij u vzrosly'x i detej: Nauchny' jobzor. M., 1981. (In Russ.)
- Makushkin E.V., Demcheva M.K., Tvorogova N.A. Psixiatricheskie rassstrojstva v detskom i podrostkovom Federacii v 1991–2012 gg. (e'pidemiologicheskoe issledovanie). *Zhurnal nevrologii i psixiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;114(1–2):3–4. (In Russ.)

8. Митихина Н.А., Митихин В.Г., Ястребов В.С., Лиманкин О.В. Психическое здоровье населения мира: эпидемиологический аспект (зарубежные исследования 2000–2010 гг.). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;6(111):4–14. (In Russ.)
9. Сухотина Н.К. Психическое здоровье детей и определяющие его факторы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;5(2):16–22. (In Russ.)
10. Verhulst F.C.1, Tiemeier H. Epidemiology of child psychopathology: major milestones. *European Child and Adolescent Psychiatry*. 2015;24(6):607–617. doi: 10.1007/s00787-015-0681-9
11. Антропов Ю.Ф., Шевченко Ю.С. Психосоматические расстройства и патологические привычные действия у детей и подростков. М.: Изд-во Института психотерапии, 1999. (In Russ.)
12. Шевченко Ю.С., Венгер А.Л. Детская и подростковая психиатрия и медицинская психология. Практическое руководство по детским болезням. Под ред. В.Ф. Коколинной, А.Г. Румянцев. М.: ИД Медпрактика, 2006;7:147–322. (In Russ.)
13. Симашкова Н.В. Расстройства аутистического спектра. М.: Авторская Академия, 2013. (In Russ.)
14. Шмакова О.П. Клиническая динамика умственной отсталости и социальная адаптация пациентов по мере их взросления. *Вопросы психического здоровья детей и подростков*. 2016;10(116):16–23. doi: 10.17116/jnevro201611610116-23
15. Баранов А.А. Состояние здоровья детей в Российской Федерации. Педиатрия. *Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2012;91(3):9–14. (In Russ.)
16. Здравоохранение в России. 2017: Стат. сб. Росстат. М., 3-46 2017:6781. (In Russ.)
17. Иванов М.В., Козловская Г.В. Концептуальные идеи А.В. Снежневского и психопрофилактика в раннем детском возрасте. *Психиатрия*. 2014;3(63):18–20. (In Russ.)
18. Иовчук Н.М., Северный А.А. Проблемы диагностики и коррекции аутизма у детей (на примере синдрома Аспергера). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(1–2):15–19. (In Russ.)
19. Козловская Г.В. Актуальные проблемы микропсихиатрии. *Психиатрия*. 2007;5(29):14–18. (In Russ.)
20. Козловская Г.В., Калинина М.А., Иванов М.В., Крылатова Т.А., Кузьменко Л.Г., Кремнева Л.Ф. Актуальные вопросы охраны психического здоровья детей раннего возраста. *Вопросы психического здоровья детей и подростков*. 2013;2(13):11–16. (In Russ.)
21. Кремнева Л.Ф., Козловская Г.В., Крылатова Т.А., Калинина М.А., Голубева Н.И., Иванов М.В. Амбулаторно-профилактическое направление в сфере психического здоровья детей (память о патриархе). *Независимый психиатрический журнал*. 2014;111:14–17. (In Russ.)
22. Максимова Н.Е., Селянина М.Н. Организация специализированной помощи детям с расстройствами аутистического спектра. В сб.: Психическое здоровье детей страны — будущее здоровье нации. Сборник материалов Всероссийской конференции по детской психиатрии и наркологии. 2016:251–252. (In Russ.)
23. Макушкин Е.В., Байбарина Е.Н., Чумакова О.В., Демчева Н.К. Основополагающие задачи и проблемы охраны психического здоровья детей в России. *Психиатрия*. 2015;4(68):5–11. (In Russ.)
- Mitixina N.A., Mitixin V.G., Yastrebov V.S., Limankin O.V. Psichicheskoe zdorov'e naseleniya mira: e`pidemiologicheskij aspekt (zarubezhny`e issledovaniya 2000–2010 gg.). *Zhurnal nevrologii i psixiatrii im. S.S. Korsakova*. 2011;6(111):4–14. (In Russ.)
- Suxotina N.K. Psichicheskoe zdorov'e detej I opredelyayushhie ego factory`. *Zhurnal nevrologii i psixiatriiim. S.S. Korsakova*. 2013;5(2):16–22. (In Russ.)
- Verhulst F.C.1, Tiemeier H. Epidemiology of child psychopathology: major milestones. *European Child and Adolescent Psychiatry*. 2015;24(6):607–617. doi: 10.1007/s00787-015-0681-9
- Antropov Yu.F., Shevchenko Yu.S. Psixosomaticheskie rasstrojstva i patologicheskie privy`chny`e dejstviya u detej i podrostkov. M.: Izd-vo Instituta psixoterapii, 1999. (In Russ.)
- Shevchenko Yu.S., Venger A.L. Detskaya i podrostkovaya psixiatriya i medicinskaya psixologiya. Prakticheskoe rukovodstvo po detskim boleznyam. Pod red. V.F. Kokoloinoj, A.G. Rumyanцева. M.: ID Medpraktika, 2006;7:147–322. (In Russ.)
- Simashkova N.V. Rasstrojstva autisticheskogo spektra. M.: Avtorskaya Akademiya, 2013. (In Russ.)
- Shmakova O.P. Klinicheskaya dinamika umstvennoj otstalosti I social`naya adaptaciya pacientov po mere ix vzrosleniya. *Voprosy` psichicheskogo zdorov`ya detej i podrostkov*. 2016;10(116):16–23. doi: 10.17116/jnevro201611610116-23 (In Russ.)
- Baranov A.A. Sostoyanie zdorov`ya detej v Rossijskoj Federacii. *Pediatrica. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2012;91(3):9–14. (In Russ.)
- Zdravooohranenie v Rossii. 2017: Stat. sb. Rosstat. M., Z-46 2017:6781. (In Russ.)
- Ivanov M.V., Kozlovskaya G.V. Konceptual`ny`e idej A.V. Snezhnevskogo i psixoprofilaktika v rannem detskom vozraste. *Psixiatriya*. 2014;3(63):18–20. (In Russ.)
- Iovchuk N.M., Severny`j A.A. Problemy` diagnostiki i korrekicii autizma u detej (na primere sindroma Aspergera). *Zhurnal nevrologii i psixiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;114(1–2):15–19. (In Russ.)
- Kozlovskaya G.V. Aktual`ny`e problemy` mikropsixiatrii. *Psixiatriya*. 2007;5(29):14–18. (In Russ.)
- Kozlovskaya G.V., Kalinina M.A., Ivanov M.V., Kry`latova T.A., Kuz`menko L.G., Kremneva L.F. Aktual`ny`e voprosy` ohrany` psichicheskogo zdorov`ya detej rannego vozrasta. *Voprosy` psichicheskogo gozdorov`ya detej i podrostkov*. 2013;2(13):11–16. (In Russ.)
- Kremneva L.F., Kozlovskaya G.V., Kry`latova T.A., Kalinina M.A., Golubeva N.I., Ivanov M.V. Ambulatorno-profilakticheskoe napravlenie v sfere psichicheskogo zdorov`ya detej (pamyat` o patriarxe). *Nezavisimy`j psixiatricheskij zhurnal*. 2014;111:14–17. (In Russ.)
- Maksimova N.E., Selyanina M.N. Organizaciya specializirovannoj pomoshchi detyam s rasstrojstvami autisticheskogo spektra. V sb.: Psichicheskoe zdorov'e detej strany — budushchee zdorov'e nacji: sbornik materialov Vserossijskoj konferencii po detskoj psihiatrii i narkologii. 2016:251–252. (In Russ.)
- Makushkin E.V., Bajbarina E.N., Chumakova O.V., Demcheva N.K. Osnovopolagayushhie zadachi i problemy` ohrany` psichicheskogo zdorov`ya detej v Rossii. *Psixiatriya*. 2015;4(68):5–11. (In Russ.)

24. Селянина М.Н., Максимова Н.Е. Новые формы психорифилактики и реабилитации психических расстройств в детском возрасте. В кн.: XVI Съезд психиатров России. Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Психиатрия на этапах реформ: проблемы и перспективы». Тезисы. Ответ. ред. Незнанов Н.Г. 2015:776.

Selyanina M.N., Maksimova N.E. Novye formy psihorofilaktiki i reabilitacii psicheskikh rasstrojstv v detskom vozraste. V kn. XVI Sezd psihiatrov Rossii. Vserossiyskaya nauchno-prakticheskaya konferenciya s mezhdunarodnym uchastiem «Psihiatriya na etapah reform: problemy i perspektivy». Tezisy. Otvetstvennyj red. Neznakov N.G. 2015:776. (In Russ.)

Селянина Марина Николаевна, психиатр, ГБУЗ «Областной клинический психоневрологический диспансер», Тверь, РФ; ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ

E-mail: mselyanina@mail.ru

Максимова Наталья Евгеньевна, доктор медицинских наук, главный врач, ГБУЗ «Областной клинический психоневрологический диспансер», Тверь, РФ

E-mail: tvokpnd@mail.ru

Selyanina Marina N., psychiatrist, SBIH «Regional Clinical Psychoneurological Dispensary», Tver, RF; FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, RF

E-mail: mselyanina@mail.ru

Maksimova Natalya E., PhD, MD, SBIH «Regional Clinical Psychoneurological Dispensary», Tver, RF

E-mail: tvokpnd@mail.ru

УДК 571.27; 616.89-02-036.21; 616.89-02-056

DOI: 10.30629/2618-6667-2018-78-64-72

Юношеские эндогенные депрессии с аттенуированной психотической симптоматикой (клинико-психологический анализ)**Youth depression with attenuated psychotic symptoms (clinical and psychological analysis)**

Румянцев А.О., Омельченко М.А., Мелешко Т.К., Каледа В.Г.

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ

Rumyantsev A.O., Omel'chenko M.A., Meleshko T.K., Kaleda V.G.

FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, RF



64

Цель исследования: установление характера психических изменений у лиц с аттенуированной психотической симптоматикой (АПС) в структуре юношеской депрессии и их отличие от клинических психологических характеристик пациентов с аффективной патологией, с одной стороны, и развернутым психотическим приступом — с другой.

Пациенты и методы исследования: представлены результаты экспериментально-психологического изучения больных из трех групп: группа 1 ($n = 44$) юношескими депрессиями с АПС, группа 2 ($n = 103$) юношескими депрессиями без АПС и группа 3 ($n = 74$) с первым психотическим эпизодом юношеского эндогенного приступообразного психоза (ЮЭПП).

Результаты: установлено наличие существенных отличий как между группами, так и в группе юношеских депрессий с АПС в зависимости от исхода на пятилетний катамнез по стилевым характеристиками познавательной деятельности, социально-личностным параметрам, уровню обобщения, мотивации, саморегуляции и психической активности.

Заключение: представленные результаты способствуют ранней диагностике и нозологической оценке юношеских депрессий с АПС.

Ключевые слова: юношеские депрессии; первый психотический эпизод; аттенуированная психотическая симптоматика; патопсихологический синдром

The aim of the study was to establish the character of psychic changes in depressive young males with attenuated psychotic symptoms (APS) in the structure of youth depression and their difference from clinical psychological characteristics of patients with affective pathology on the one hand, and full-blown psychotic episode on the second hand.

Material and methods: the results of experimental psychological study of patients from three groups were presented: group 1 ($n = 44$) young depressive males with attenuated psychotic symptoms (APS), group 2 ($n = 103$) young depressive males without APS, and group 3 ($n = 74$) young males with a first psychotic episode of juvenile endogenous attack-like psychosis.

Results: the significant differences were revealed both among all groups, and in the group of male youth depression with APS depending on the 5-year outcome in the style characteristics of cognitive activity, social and personal functioning, the level of generalization, motivation, self-regulation and mental activity.

Conclusion: the obtained results contribute to early diagnostics and nosological assessment of youth depression with APS.

Keywords: youth depression; first psychotic episode; attenuated psychotic symptoms; pathopsychological syndrome

ВВЕДЕНИЕ

Исследователями неоднократно подчеркивалась значительная атипичность юношеских депрессий [1, 2] с широкой представленностью наряду с аффективной симптоматикой психопатологических расстройств иного регистра — когнитивных, психопатоподобных, сверхценных, обсессивно-компульсивных, тревожно-фобических, сенесто-ипохондрических. В силу указанных особенностей депрессий юношеского возраста установление их нозологической принадлежности является сложной для решения задачей. Проблема дифференциальной диагностики усугубляется тем, что юношеский возраст в равной степени является кризовым для начала аф-

фективных расстройств [3, 4] и патогномичным для манифестации эндогенных психозов шизофренического спектра [5, 6]. Исследователи обратили внимание на крайне высокую коморбидность аффективных расстройств и субклинических симптомов психотического регистра [7, 8]. Так, при изучении психогенно спровоцированных депрессий у шизотипических личностей авторами подчеркивалось наличие крайне нестойких шизофрениоформных симптомов, развивающихся наряду с аффективной симптоматикой и редуцирующихся еще до завершения депрессивной фазы [9]. Проведенные в последнее время эпидемиологические исследования также подтвердили частую корреляцию между аффективными и слабовыраженными психотически-

Таблица 3

Патопсихологические характеристики больных из группы 1 в зависимости от исхода на пятилетний катамнез

Параметры психической деятельности		Подгруппа с благоприятным исходом		Подгруппа с неблагоприятным исходом	
		абс.	%	абс.	%
Уровень обобщения	Высокий	4	36	1	8
	Нерезко снижен	7	64	9	76
	Снижен	0	0	2	16
Инициатива	Высокая	2	18	1	8
	Нерезко снижена	4	36	3	25
	Сниженная	5	46	8	67
Регуляция деятельности	Сохранена	3	27	1	8
	Нерезко снижена	8	73	8	67
	Резко снижена	0	0	3	25
Самооценка	Адекватная	1	9	1	8
	Заниженная	5	46	4	38
	Завышенная	2	18	2	16
	Противоречивая	3	27	5	43
Планы	Реальные	8	73	4	33,3
	Нереальные	2	18	4	33,3
	Отсутствие планов	1	9	4	33,3
Когнитивный стиль	Полезависимый	2	18	5	42
	Смешанный	5	46	4	33
	Полнезависимый	4	36	3	25
Всего		11	100	12	100

2. В более выраженной способности к когнитивной и волевой саморегуляции у пациентов с благоприятным исходом.
3. В меньшем количестве неустойчивой и противоречивой самооценки.
4. Связанных с этим построением реальных планов на будущее.

Все наметившиеся тенденции повышают адаптационные возможности пациентов. Они могут быть рассмотрены в качестве прогностически благоприятных для выхода в ремиссию.

Исследование в этом направлении продолжается.

ВЫВОДЫ

Результаты проведенного исследования свидетельствуют:

- о влиянии наличия расстройств психотического регистра на характер и степень выраженности психи-

ческих изменений в сторону снижения (ухудшения) всех изученных компонентов патопсихологического синдрома: параметров социальной направленности, когнитивных процессов и социально-личностных характеристик;

- степень выраженности отмеченных нарушений и ее зависимость от уровня представленности психотических симптомов проявляется уже на первых этапах эндогенного процесса.

Результаты проведенного исследования дают основание предполагать влияние индивидуально-типологических особенностей больных на формирование разных типологических вариантов депрессий, на характер выхода в ремиссию и адаптивные возможности пациентов.

Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации. Все авторы внесли эквивалентный вклад в подготовку публикации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Цуцукловская М.Я., Копейко Г.И., Олейчик И.В., Владимирова Т.В. Роль психобиологических характеристик юношеского возраста в формировании клинической картины депрессий и особенностях терапии. *Психиатрия*. 2003;5:21–28.
2. Олейчик И.В. Психопатология, типология и нозологическая оценка юношеских эндогенных депрессий (клинико-катамнестическое исследование). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;2:10–19.

Cucul'kovskaja M.Ja., Kopejko G.I., Olejchik I.V., Vladimirova T.V. Rol' psihobiologicheskikh harakteristik junosheskogo vozrasta v formirovanii klinicheskoy kartiny depressij i osobennostjah terapii. *Psihiatrija*. 2003;5:21–28.

Olejchik I.V. Psychopathology, typology and nosological evaluation of juvenile endogenous depressions: a clinical and follow-up study. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2011;2:10–19.

3. Zuckerbrot R. A., Maxon L., Pagar D., Davies M. Adolescent Depression Screening in Primary Care: Feasibility and Acceptability. *Pediatrics*. 2007;119(1):101–108. doi: 10.1542/peds.2005-2965
4. Снежневский А.В. Nosos et pathos schizopreniae. В кн. Снежневский А.В. Клиническая психиатрия (Избранные труды). М.; 2004;200–213.
5. Velthorst E., Neiman D., Becker H., van der Fliert R., Dingemans P., Klaassen R., de Haan L., van Amelsvoort T., Linszen D. Baseline differences in clinical symptomatology between ultra high risk subjects with and without a transition to psychosis. *Schizophr. Res.* 2009;109(1–3):60–65. doi: 10.1016/j.schres.2009.02.002
6. Wigman J., van Nierop M., Vollebergh W., Lieb R., Beesdo-Baum K., Wittchen H., van Os J. Evidence that psychotic symptoms are prevalent in disorders of anxiety and depression, impacting on illness onset, risk, and severity-implications for diagnosis and ultra-high risk research. *Schizophr. Bull.* 2012;38(2):247–257. doi: 10.1093/schbul/sbr196. Epub 2012 Jan 18
7. Yung A., Phillips L., Yuen H., McGorry P. Risk factors for psychosis in an ultra high-risk group: psychopathology and clinical features. *Schizophr. Res.* 2004;1;67(2–3):131–142. doi: 10.1016/S0920-9964(03)00192-0
8. Yung A.R., McGorry P.D. The prodromal phase of first-episode psychosis: past and current conceptualizations. *Schizophr. Bull.* 1996;22(2):353–370. PMID: 8782291
9. Андриенко Е.В., Платонова Т.П., Тиганов А.С. Некоторые виды доманифестных расстройств при приступообразно-прогредиентной шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;12:31–35. doi: 10.17116/jnevro201411412131-35
10. Критская В.П., Мелешко Т.К. Патопсихология шизофрении. М.: Изд-во «Институт психологии РАН». 2015: 389.
11. Boks M.P., Rietkerk T., van De Beek M.H., Sommer I.E., de Koning T.J., Kahn R.S. Reviewing the role of the genes g72 and DAAO in glutamate neurotransmission in schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology*. 2007;17(9):567–572. doi: 10.1016/j.euroneuro.2006.12.003
12. Varghese D., Scott J., Welham J., Bor W., Najman J., O`Callaghan M., Williams G., McGrath J. Psychotic-like experience in major depression and anxiety disorders: a population-based survey in young adults. *Schizophr. Bull.* 2011;37(2):389–393. doi: 10.1093/schbul/sbp083
13. Коул М., Скрибер С. Культура и мышление: Психологический очерк. Пер. с англ. П. Тульviste, под редакцией и с предисловием А.Р. Лурья. М.: Прогресс, 1977.
14. Schultze-Lutter Subjective symptoms of Schizophrenia in research and the clinic: The basic symptom concept frauke. *Schizophr. Bull.* 2009;35(1):5–8. doi: 10.1093/schbul/sbn139.
15. Ротштейн В.Г. Шизофрения: возраст больных к периоду начала заболевания. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;12: 23–30. doi: 10.17116/jnevro201411412123-30
16. Hafner H., Maurer K., Trendler G. et al. Schizophrenia and depression: challenging the paradigm of two separate diseases a controlled study of schizophrenia, depression and healthy controls. *Schizophr. Res.* 2005;77(1):11–24. doi 10.1016/j.schres.2005.01.004
- Zuckerbrot R. A., Maxon L., Pagar D., Davies M. Adolescent Depression Screening in Primary Care: Feasibility and Acceptability. *Pediatrics*. 2007;119(1):101–108. doi: 10.1542/peds.2005-2965
- Snezhnevskij A.V. Nosos et pathos schizopreniae. V kn. Snezhnevskij A.V. Klinicheskaja psihiatrija (Izbrannye trudy). M.; 2004;200–213.
- Velthorst E., Neiman D., Becker H., van der Fliert R., Dingemans P., Klaassen R., de Haan L., van Amelsvoort T., Linszen D. Baseline differences in clinical symptomatology between ultra high risk subjects with and without a transition to psychosis. *Schizophr. Res.* 2009;109(1–3):60–65. doi: 10.1016/j.schres.2009.02.002
- Wigman J., van Nierop M., Vollebergh W., Lieb R., Beesdo-Baum K., Wittchen H., van Os J. Evidence that psychotic symptoms are prevalent in disorders of anxiety and depression, impacting on illness onset, risk, and severity-implications for diagnosis and ultra-high risk research. *Schizophr. Bull.* 2012;38(2):247–257. doi: 10.1093/schbul/sbr196. Epub 2012 Jan 18
- Yung A., Phillips L., Yuen H., McGorry P. Risk factors for psychosis in an ultra high-risk group: psychopathology and clinical features. *Schizophr. Res.* 2004;1;67(2–3):131–142. doi: 10.1016/S0920-9964(03)00192-0
- Yung AR, McGorry PD The prodromal phase of first-episode psychosis: past and current conceptualizations. *Schizophr. Bull.* 1996;22(2):353–370. PMID: 8782291
- Andrienko E.V., Platonova T.P., Tiganov A.S. Some variants of premanifesting disorders in attack-like schizophrenia. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;12:31–35. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro201411412131-35
- Kritskaja V.P., Meleshko T.K. Patopsihologija shizofrenii. M., Izd-vo «Institut psihologii RAN»; 2015:389. (In Russ.)
- Boks M.P.M., Rietkerk T., Beek M.H.V.De., Sommer I.E., Kahn R.S., Koning T.J.De. Reviewing the role of the genes g72 and DAAO in glutamate neurotransmission in schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology*. 2007;17(9):567–572. doi: 10.1016/j.euroneuro.2006.12.003
- Varghese D., Scott J., Welham J., Bor W., Najman J., O`Callaghan M., Williams G., McGrath J. Psychotic-like experience in major depression and anxiety disorders: a population-based survey in young adults. *Schizophr. Bull.* 2011;37(2):389–393. doi: 10.1093/schbul/sbp083
- Koul M., Skriber S. Kul'tura i myshlenie: Psihologicheskij ocherk. Per. s angl. P. Tul'viste, pod redakciej i s predislaviem A.R. Lurija. M.: Progress, 1977. (In Russ.)
- Schultze-Lutter Subjective symptoms of Schizophrenia in research and the clinic: The basic symptom concept frauke. *Schizophrenia Bulletin*. 2009;35(1):5–8. doi: 10.1093/schbul/sbn139
- Rotshtein V.G. Schizophrenia: age at disease onset. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;12:23–30. doi: 10.17116/jnevro201411412123-30
- Hafner H., Maurer K., Trendler G. et al. Schizophrenia and depression: challenging the paradigm of two separate diseases a controlled study of schizophrenia, depression and healthy controls. *Schizophr. Res.* 2005;77(1):11–24. doi 10.1016/j.schres.2005.01.004

17. Fassler D. Adolescent depression: early recognition leads to successful treatment. *The Prevention Researcher*. 2006;13(1):8–9.
18. Мелешко Т.К., Критская В.П. К проблеме специфичности шизофренической патологии. *Психиатрия*. 2016;4: 20–26.
19. Кравченко Н.Е. К вопросам клиники и терапии непсихотических депрессивных состояний у подростков. *Современная терапия психических расстройств*. 2006;2:35–39.
20. Armando M., Nelson B., Yung A.R., Ross M., Birchwood M., Girardi P. et al. Psychotic-like experiences and correlation with distress and depressive symptoms in a community sample of adolescents and young adults. *Schizophr. Res.* 119(1–3):258–265. doi: 10.1016/j.schres.2010.03.001
21. Hafner H., an der Heiden W. The course of schizophrenia in the light of modern follow-up studies: the ABC and WHO studies. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 1999;249(10):S14–S26. doi.org/10.1007/PL00014180
22. Мелешко Т.К., Критская В.П., Олейчик И.В., Копейко Г.И. Патопсихологические особенности больных с эндогенными депрессиями юношеского возраста. *Психиатрия*. 2007;6:17–25.
23. Buckley P.F., Miller B.J., Lehrer D.S., Castle D.J. Psychiatric comorbidities and schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 2009;35(2):383–402. doi: 10.1093/schbul/sbn135
24. Davidson M., Caspi A., Noy S. The treatment of schizophrenia: from premorbid manifestations to the first episode of psychosis. Dialogues in clinical neuroscience. *Early stages of schizophrenia*. 2005;1:7–16. PMID: 16060592
25. Kelleher I., Murtagh A., Molloy C., Roddy S., Clarke M., Harley M., Cannon M. Identification and characterization of prodromal risk syndromes in young adolescents in the community: a population-based clinical interview study. *Schizophr. Bull.* 2012;38(2):239–246. doi: 10.1093/schbul/sbr164. Epub 2011 Nov 17.
26. Addington J., Epstein I., Liu L. French P. Boydell K.M., Zipursky R.B. A randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy for individuals at clinical high risk of psychosis. *Schizophr. Res.* 2011;125:54–61. doi: 10.1016/j.schres.2010.10.015
27. Смулевич А.Б., Германова К.Н., Читлова В.В. Психогенные депрессии и эндогенный процесс (к проблеме реактивной шизофрении). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(5):4–12. doi: 10.17116/jnevro2016116514-12
28. Perlis R., Uher R., Ostacher M., Goldberg J., Trivedi M., Rush A., Fava M. Association between bipolar spectrum features and treatment outcomes in outpatients with major depressive disorder. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2011;68(4):351–360. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.179.
29. Larson M., Walker E., Compton M. Early signs, diagnosis and therapeutics of the prodromal phase of schizophrenia and related psychotic disorders. *Expert Rev. Neurother.* 2010;10(8):1347–1359. doi: 10.1586/ern.10.93
30. O'Hare T., Shen C., Sherrer M. Differences in trauma and posttraumatic stress symptoms in clients with schizophrenia spectrum and major mood disorders. *Psychiatry Res.* 2013;205(1–2):85–89. http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2012.08.033
- Fassler D. Adolescent Depression: Early Recognition Leads to Successful Treatment. *The Prevention Researcher*. 2006;13(1):8–9.
- Meleshko T.K., Kritskaya V.P. Specificity of schizophrenic pathology: State of problem. *Psychiatry*. 2016;4:20–26.
- Kravchenko N.E. K voprosam kliniki i terapii nepсихотических depressivnyh sostojanij u podrostkov *Sovremennaja terapija psichicheskikh rasstrojstv*. 2006;2:35–39. (In Russ.)
- Armando M., Nelson B., Yung A.R., Ross M., Birchwood M., Girardi P. et al. Psychotic-like experiences and correlation with distress and depressive symptoms in a community sample of adolescents and young adults. *Schizophr. Res.* 119(1–3):258–265. doi: 10.1016/j.schres.2010.03.001
- Hafner H., an der Heiden W. The course of schizophrenia in the light of modern follow-up studies: the ABC and WHO studies. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 1999;249(10):S14–S26. doi.org/10.1007/PL00014180
- Meleshko T.K., Kritskaja V.P., Olejchik I.V., Kopejko G.I. Patopsichologicheskie osobennosti bol'nyh s jendogennymi depressijami junosheskogo vozrasta. *Psihiatrija*. 2007;6:17–25. (In Russ.)
- Buckley P.F., Miller B.J., Lehrer D.S., Castle D.J. Psychiatric comorbidities and schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 2009;35(2):383–402. doi: 10.1093/schbul/sbn135
- Davidson M., Caspi A., Noy S. The treatment of schizophrenia: from premorbid manifestations to the first episode of psychosis. Dialogues in clinical neuroscience. *Early stages of schizophrenia*. 2005;1:7–16. PMID: 16060592
- Kelleher I., Murtagh A., Molloy C., Roddy S., Clarke M., Harley M., Cannon M. Identification and characterization of prodromal risk syndromes in young adolescents in the community: a population-based clinical interview study. *Schizophr. Bull.* 2012;38(2):239–246. doi: 10.1093/schbul/sbr164. Epub 2011 Nov 17.
- Addington J., Epstein I., Liu L. French P. Boydell K.M., Zipursky R.B. A randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy for individuals at clinical high risk of psychosis. *Schizophr. Res.* 2011;125:54–61. doi: 10.1016/j.schres.2010.10.015
- Smulevich A.B., Germanova K.N., Chitlova V.V. Psychogenic depression and endogenous process (to the problem of reactive schizophrenia). *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116(5):4–12. doi: 10.17116/jnevro2016116514-12
- Perlis R., Uher R., Ostacher M., Goldberg J., Trivedi M., Rush A., Fava M. Association between bipolar spectrum features and treatment outcomes in outpatients with major depressive disorder. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2011;68(4):351–360. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.179.
- Larson M., Walker E., Compton M. Early signs, diagnosis and therapeutics of the prodromal phase of schizophrenia and related psychotic disorders. *Expert Rev. Neurother.* 2010;10(8):1347–1359. doi: 10.1586/ern.10.93
- O'Hare T., Shen C., Sherrer M. Differences in trauma and posttraumatic stress symptoms in clients with schizophrenia spectrum and major mood disorders. *Psychiatry Res.* 2013;205(1–2):85–89. http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2012.08.033

31. Мелешко Т.К., Критская В.П., Сергеева О.Е., Каледа В.Г. Первый психотический приступ в юношеском возрасте: особенности личности и когнитивной деятельности больных. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;11:10–16.
Meleshko T.K., Kritskaya V.P., Sergeeva O.E., Kaleda V.G. The first episode of psychosis in juvenile patients: personality features and cognitive functioning. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2013;11:10–16.
32. Корнетов Н.А. Психогенные депрессии (клиника, патогенез). Томск, 1993.
Kornetov N.A. Psychogenic depressions (clinic, pathogenesis). Tomsk, 1993.

Румянцев Андрей Олегович, научный сотрудник, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ
E-mail: rum.a.o@mail.ru

Омельченко Мария Анатольевна, кандидат медицинских наук, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ

E-mail: omelchenko-ma@yandex.ru

Мелешко Тамара Константиновна, кандидат психологических наук, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ

E-mail: med-psy@ncpz.ru

Каледа Василий Глебович, доктор медицинских наук, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ

E-mail: kaleda-vg@yandex.ru

Rumyantsev Andrey O., MD, researcher, FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, RF

E-mail: rum.a.o@mail.ru

Omel'chenko Mariya A. PhD, MD, candidate of medical sciences, FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, RF

E-mail: omelchenko-ma@yandex.ru

Meleshko Tamara K., PhD, candidate of psychological sciences, FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, RF

E-mail: med-psy@ncpz.ru

Kaleda Vasiliy G., PhD, MD, FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, RF

E-mail: kaleda-vg@yandex.ru

УДК 616.89

DOI: 10.30629/2618-6667-2018-78-73-78

Клинико-биологические взаимосвязи у ВИЧ-инфицированных больных шизофренией и шизоаффективным расстройством

*The clinical and biological relationships in HIV-infected patients with
schizophrenia and schizoaffective disorder*

Полянский Д.А.¹, Калинин В.В.¹, Ольшанский А.Я.²¹ Московский НИИ психиатрии — филиал ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва² Центральная лаборатория диагностики ВИЧ-инфекции Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИДом Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, РФPolyanskiy D.A.¹, Kalinin V.V.¹, Olshanskiy A.Ya.²¹ Moscow Research Institute of Psychiatry — the branch of the National Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology

of Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow, RF

² Moscow Center for AIDS Prevention and Treatment, Moscow, RF

73

Цель исследования: определение ряда иммунологических показателей ($CD3^+CD4^+$ и $CD3^+CD8^+$ Т-лимфоциты) и выявление клинико-биологических взаимосвязей между этими показателями и особенностями психопатологической симптоматики у ВИЧ-инфицированных больных шизофренией и шизоаффективным расстройством.

Пациенты и методы исследования: клиническим и иммунологическим методами обследованы 96 больных шизофренией, шизоаффективным расстройством, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (58 женщин и 38 мужчин). Методом проточной цитометрии у больных определяли уровень содержания в крови $CD3^+CD4^+$ и $CD3^+CD8^+$ Т-лимфоцитов (их абсолютное клеточное/мкл, а также процентное содержание) и иммунорегуляторный индекс $CD4^+/CD8^+$.

Результаты: в настоящем исследовании выявлено, что ВИЧ-инфицирование больных шизофренией, шизоаффективным расстройством ассоциировано со снижением уровня $CD3^+CD4^+$ Т-лимфоцитов и повышением уровня $CD3^+CD8^+$ Т-лимфоцитов в крови пациентов по сравнению с нормативными (контрольными) показателями, причем наблюдается значительная дисперсия этих показателей в зависимости от особенностей психопатологической симптоматики и длительности ВИЧ-инфицирования. Наименьшие изменения показателей клеточного иммунитета (уровень $CD3^+CD4^+$ и $CD3^+CD8^+$ Т-лимфоцитов, иммунорегуляторный индекс) характерны для ВИЧ-инфицированных пациентов с шизоаффективным расстройством и приступообразно-прогредиентной формой шизофрении. Напротив, выраженные изменения этих показателей наблюдаются у ВИЧ-инфицированных больных с непрерывно текущей и эпизодической формой параноидной шизофрении. Отмечено, что уровень цитотоксических $CD3^+CD8^+$ Т-лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных больных шизофренией и шизоаффективным расстройством выше при галлюцинаторно-параноидной структуре психоза по сравнению с аффективно-бредовой симптоматикой. Выявлены корреляции между отдельными категориями психопатологической симптоматики (шкала PANSS) и показателями иммунитета у ВИЧ-инфицированных больных шизофренией и шизоаффективным расстройством. Показано, что ВИЧ-носительство у больных шизофренией, шизоаффективным расстройством вызывает смягчение выраженности психопатологической симптоматики.

Ключевые слова: шизофрения; шизоаффективное расстройство; психопатология; ВИЧ-инфекция

Objective: the aim of study included the definition of line of immunological characteristic ($CD3^+CD4^+$, $CD3^+CD8^+$ T-lymphocytes) and the search of clinical and biological relationships in HIV-infected patients with schizophrenia and schizoaffective disorder.

Patients and methods: 96 HIV-infected patients (58 females and 38 males) with schizophrenia and schizoaffective disorder were included into clinical and immunological study. Methods of statistics: the correlation analysis; comparison of mean values.

The main results: the HIV-infection in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder reduce the levels of immunocompetent cells. There are statistically relationships between psychopathological symptoms (PANSS) and several immunity variables in HIV-infected patients with schizophrenia and schizoaffective disorder have been obtained. The increase of $CD3^+CD8^+$ T-lymphocytes in HIV-infected patients corresponded to psychoses with hallucinations and delusions, but not to affective and schizoaffective syndromes. The preserved level of T-lymphocytes has been revealed in patients with schizoaffective disorder and attack-like schizophrenia. Quite the contrary, the reduction of $CD3^+CD4^+$ T-lymphocytes, $CD3^+CD8^+$ T-lymphocytes and $CD4^+/CD8^+$ ratio has been registered in patients with paranoid schizophrenia with continual and episodic course. Duration of the HIV-infection is softening the intensity of psychopathological symptomatology.

Keywords: schizophrenia; psychopathology; HIV infection

ВВЕДЕНИЕ

Данные научных исследований и публикаций убедительно свидетельствуют о вовлечении иммунной системы, в том числе воспалительных реакций, в патогенетические и патофизиологические процессы при

шизофрении [1–5]. Современные представления о роли нейровоспаления в развитии шизофрении включают как потенциальное влияние инфекции (септическое воспаление), так и асептическое воспаление, в результате чего повышается уровень провоспалительных цитокинов и других маркеров воспаления как в мозге,

выраженности отдельных психопатологических симптомов, а в иммунологическом аспекте влияет на Т-лимфоцитарное звено иммунного ответа.

Таким образом, модифицирующее влияние вируса иммунодефицита человека на иммунную систему инфицированных больных шизофренией и шизоаффективным расстройством может находить отражение в умень-

шении выраженности психопатологической симптоматики и смягчении тяжести протекания психотических явлений.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Коляскина Г.И., Лосева Т.М., Пивоварова А.И. Особенности Т-лимфоцитов при шизофрении. *Иммунология*. 1980;5:71–75.
- Müller N., Ackenheil M., Eckstein R., Hofschuster E., Mempel W. Immunfunktion bei psychiatrischen Patienten. Chapter in *Biologische Psychiatrie*. 1988;238–240. doi.org/10.1007/978-3-642-72922-5_53
- Müller N., Ackenheil M., Hofschuster E., Mempel W., Eckstein R. Cellular immunity in schizophrenic patients before and during neuroleptic treatment. *Psychiatry Research*. 1991;37(2):147–160. doi.org/10.1016/0165-1781(91)90072-w
- Müller N., Ackenheil M., Eckstein R., Hofschuster E., Mempel W., Eckstein R. Investigations of the cellular immunity during depression and the free interval: evidence for an immune activation in affective psychosis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 1993;17(5):713–730. doi.org/10.1016/0278-5846(93)90055-w
- Клюшник Т.П., Брусов О.С., Бурбаева Г.Ш., Коляскина Г.И. Современный взгляд на основные патогенетические гипотезы шизофрении. *Психиатрия*. 2010;1(43):7–13.
- Steiner J., Bogerts B., Sarnyai Z., Walter M., Gos T., Bernstein H.-G., Myint A.-M. Bridging the gap between the immune and glutamate hypotheses of schizophrenia and major depression: Potential role of glial NMDA receptor modulators and impaired blood-brain barrier integrity. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2011;13(7):482–492. doi.org/10.3109/15622975.2011.583941
- Костюкова А.Б., Мосолов С.Н. Современная терапия психических расстройств. Нейровоспалительная гипотеза шизофрении и некоторые новые терапевтические подходы. *Психофармакотерапия*. 2013;4:8–17. www.psypharma.ru
- Watanabe Y., Someya T., Nawa H. Cytokine hypothesis of schizophrenia pathogenesis: Evidence from human studies and animal models. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2010;64(3):217–230. doi.org/10.1111/j.1440-1819.2010.02094.x
- Müller N., Ackenheil M. Psychoneuroimmunology and the cytokine action in the CNS: Implications for psychiatric disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 1998;22(1):1–33. doi.org/10.1016/s0278-5846(97)00179-6
- Hennederg A., Riedl H., Dumke H.-O., Kornhuber H.H. T-lymphocyte subpopulations in schizophrenia patients. *European Archives of Psychiatry and Neurological*. 1990;239(5):283–284. doi.org/10.1007/bf01735051
- Ganguli R., Rabin B.S., Brar J.S. Antinuclear and gastric parietal cell autoantibodies in schizophrenic patients. *Biological Psychiatry*. 1992;32(8):735–738. doi.org/10.1016/0006-3223(92)90306-k
- Kolyaskina G.I., Loseva T.M., Pivovarov A.I. Osobennosti T-lymfocitov pri shizofrenii. *Immunologiya*. 1980;5:71–75. (In Russ.)
- Müller N., Ackenheil M., Eckstein R., Hofschuster E., Mempel W. Immunfunktion bei psychiatrischen Patienten. Chapter in *Biologische Psychiatrie*. 1988;238–240. doi.org/10.1007/978-3-642-72922-5_53
- Müller N., Ackenheil M., Hofschuster E., Mempel W., Eckstein R. Cellular immunity in schizophrenic patients before and during neuroleptic treatment. *Psychiatry Research*. 1991;37(2):147–160. doi.org/10.1016/0165-1781(91)90072-w
- Müller N., Ackenheil M., Eckstein R., Hofschuster E., Mempel W., Eckstein R. Investigations of the cellular immunity during depression and the free interval: evidence for an immune activation in affective psychosis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 1993;17(5):713–730. doi.org/10.1016/0278-5846(93)90055-w
- Klushnik T.P., Brusov O.S., Burbaeva G.Sh., Kolyaskina G.I. Modern view on the basic pathogenetic hypotheses of schizophrenia. *Psychiatry*. 2010;1(43):7–13. (In Russ.)
- Steiner J., Bogerts B., Sarnyai Z., Walter M., Gos T., Bernstein H.-G., Myint A.-M. Bridging the gap between the immune and glutamate hypotheses of schizophrenia and major depression: Potential role of glial NMDA receptor modulators and impaired blood-brain barrier integrity. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2011;13(7):482–492. doi.org/10.3109/15622975.2011.583941
- Kostyukova A.B., Mosolov S.N. Sovremennaya terapiya psichicheskikh rasstrojstv. Nejrovospalitel'naya gipoteza shizofrenii i nekotorye novye terapevticheskie podhody. *Psihofarmakoterapiya*. 2013;4:8–17. www.psypharma.ru (In Russ.)
- Watanabe Y., Someya T., Nawa H. Cytokine hypothesis of schizophrenia pathogenesis: Evidence from human studies and animal models. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2010;64(3):217–230. doi.org/10.1111/j.1440-1819.2010.02094.x
- Müller N., Ackenheil M. Psychoneuroimmunology and the cytokine action in the CNS: Implications for psychiatric disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 1998;22(1):1–33. doi.org/10.1016/s0278-5846(97)00179-6
- Hennederg A., Riedl H., Dumke H.-O., Kornhuber H.H. T-lymphocyte subpopulations in schizophrenia patients. *European Archives of Psychiatry and Neurological*. 1990;239(5):283–284. doi.org/10.1007/bf01735051
- Ganguli R., Rabin B.S., Brar J.S. Antinuclear and gastric parietal cell autoantibodies in schizophrenic patients. *Biological Psychiatry*. 1992;32(8):735–738. doi.org/10.1016/0006-3223(92)90306-k

12. Adler M.W. ABC of AIDS. Development of the epidemic. *British Medical Journal*. 1987;294(6579):1083–1085. doi.org/10.1136/bmj.294.6579.1083
13. Покровский В.В., Ермак Т.Н., Беляева В.В., Юрин О.Г. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика. Под общ. ред. В.В. Покровского. М.: ГЭОТАР Медицина. 2000.
14. ВИЧ-инфекция и СПИД. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. В.В. Покровского. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2014. <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970428917.html>.
15. Lyketsos C.G., Hanson A.L., Fishman M., Mchugh P.R., Treisman G.J. Screening for psychiatric morbidity in a medical outpatient clinic for HIV Infection: The need for a psychiatric presence. *The International Journal of Psychiatry in Medicine*. 1994;24(2):103–113. doi.:10.2190/urtc-aqvj-n9kg-Orl4
16. Dunbar N., Brew B.J. Neuropsychological dysfunction in HIV infection. *Journal of Neuro-AIDS*. 1996;1(3):73–102. doi.org/10.1300/j128v01n03_05
17. David A.S., Fleminger S., Kopelman M.D., Lovestone S., Mellers J.D.S. Lishman's organic psychiatry: a textbook of neuropsychiatry. 4th ed. A J. Willey-Blackwell, Chichester, W. Sussex, UK. 2009. Part 2. Ch. 7. P. 397–472. doi.org/10.1002/9781444316803
18. Sewell D.D., Jeste D.V., McAdams L.A., Bailey A., Harris M.J., Atkinson J.H., Chandler J., McCutchan J.A., Igor Grant I. Neuroleptic treatment of HIV-associated psychosis. *Neuropsychopharmacology*. 1994;11(4):284. doi.org/10.1038/sj.npp.1380208/
19. Sewell D. Schizophrenia and HIV. *Schizophrenia Bulletin*. 1996;22(3):465–473. doi.org/10.1093/schbul/22.3.465
- Adler M.W. ABC of AIDS. Development of the epidemic. *British Medical Journal*. 1987;294(6579):1083–1085. doi.org/10.1136/bmj.294.6579.1083
- Pokrovskij V.V., Ermak T.N., Belyaeva V.V., Yurin O.G. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика. Pod obshchej red. V.V. Pokrovskogo. M.: GEOTAR Medicina. 2000. (In Russ.)
- VICH-infekciya i SPID. Nacional'noe rukovodstvo. Kratkoe izdanie. Pod red. V.V. Pokrovskogo. M.: GEHOTAR-Media. 2014. <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970428917.html>
- Lyketsos C.G., Hanson A.L., Fishman M., Mchugh P.R., Treisman G.J. Screening for psychiatric morbidity in a medical outpatient clinic for HIV pnfection: The meed for a Psychiatric Presence. *The International Journal of Psychiatry in Medicine*. 1994;24(2):103–113. doi.:10.2190/urtc-aqvj-n9kg-Orl4
- Dunbar N., Brew B.J. Neuropsychological dysfunction in HIV infection. *Journal of Neuro-AIDS*. 1996;1(3):73–102. doi.org/10.1300/j128v01n03_05
- David A.S., Fleminger S., Kopelman M.D., Lovestone S., Mellers J.D.S. Lishman's organic psychiatry: a textbook of neuropsychiatry. 4th ed. A J. Willey-Blackwell, Chichester, W. Sussex, UK. 2009. Part 2. Ch. 7. P. 397–472. doi.org/10.1002/9781444316803
- Sewell D.D., Jeste D.V., McAdams L.A., Bailey A., Harris M.J., Atkinson J.H., Chandler J., McCutchan J.A., Igor Grant I. Neuroleptic treatment of HIV-associated psychosis. *Neuropsychopharmacology*. 1994;11(4):284. doi.org/10.1038/sj.npp.1380208/
- Sewell D. Schizophrenia and HIV. *Schizophrenia Bulletin*. 1996;22(3):465–473. doi.org/10.1093/schbul/22.3.465

Полянский Дмитрий Алексеевич, кандидат медицинских наук, Московский НИИ психиатрии — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, РФ

E-mail: dmi2792@yandex.ru

Калинин Владимир Вениаминович, доктор медицинских наук, профессор, Московский НИИ психиатрии — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, РФ

E-mail: doct.kalinin@mail.ru

Ольшанский Александр Яковлевич, кандидат медицинских наук, Центральная лаборатория диагностики ВИЧ-инфекции Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИДом Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, РФ

E-mail: olshanskiy1@rambler.ru

Polyanskiy Dmitry A., PhD, MD, department of brain organic disorders and epilepsy of Moscow Research Institute of Psychiatry — the branch of the National Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology of Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow, RF

E-mail: dmi2792@yandex.ru

Kalinin Vladimir V., PhD, MD, professor, Moscow Research Institute of Psychiatry — the branch of the National Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology of Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow, RF

E-mail: doct.kalinin@mail.ru

Olshanskiy Aleksander Ya., PhD, MD, chef of central laboratory for HIV diagnostics of the Moscow Center for AIDS Prevention and Treatment, Moscow, RF

E-mail: olshanskiy1@rambler.ru

УДК 616.895.8; 616.895.78

DOI: 10.30629/2618-6667-2018-78-79-87

**Шизофрения с манифестацией в позднем возрасте.
Клинический случай****Schizophrenia with onset in old age. Case report**

Почуева В.В., Шешенин В.С.

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ

Pochueva V.V., Sheshenin V.S.

FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, RF



79

Обоснование: проблема поздней шизофрении сохраняет свою актуальность до настоящего времени. Понятие «поздняя шизофрения» остается недостаточно определенным, но многие исследователи признают возможность начала шизофрении в позднем возрасте.

Цель: представить историю концепции поздней шизофрении.

Материал: приведено клиническое наблюдение и разбор случая приступообразно протекающей шизофрении, манифестировавшей в возрасте 70 лет. Обсуждаются особенности клинических проявлений и течения заболевания.

Заключение: приведенный случай иллюстрирует обоснованность диагностики поздней шизофрении с приступообразным течением.

Ключевые слова: поздняя шизофрения; поздний возраст; клинический случай

Background: the problem of late schizophrenia remains relevant up today.

The aim was to present the main period of the evolution of the concept of late schizophrenia. Despite the fact that the concept of «late schizophrenia» is insufficiently defined, many researchers consider the possibility of schizophrenia onset in old age.

Material: the case and clinical analysis of a case of shift-like schizophrenia with onset the age of 70 years is presented. Clinical characteristics of psychotic episodes and evolution of disease are discussed.

Conclusion: the case shows the evidence of diagnostics of late-onset schizophrenia

Keywords: late-onset schizophrenia; very-late-onset schizophrenia; old age; case

ВВЕДЕНИЕ

На протяжении многих десятилетий понятие «поздняя шизофрения» изменялось и оставалось неопределенным, хотя с постарением населения случаи манифестации шизофрении в позднем возрасте встречались в клинической практике достаточно часто. Начало дискуссии положено еще в конце XIX в., когда Е. Краепелин ввел определение *dementia praecox*, что подразумевало развитие заболевания в юношеском и молодом возрасте. Однако в дальнейшем и сам автор писал о возможности дебюта заболевания в зрелом и пожилом возрасте [1].

Впервые глубокое исследование этого вопроса было проведено М. Блейлер в 40-х гг. прошлого века [2]. Автором предложен термин «spätschizophrenie» (поздняя шизофрения) и определены ее основные особенности: 1) начало заболевания в возрасте после 40 лет; 2) отсутствие синдромологических отличий от шизофрении молодого возраста; 3) отсутствие клинических признаков органического поражения головного мозга. Изучение поздней шизофрении продолжилось в Германии [3,

4], однако в других странах изучались преимущественно психозы, возникающие после 60 лет, которые определялись как «поздняя парафрения» [5], или «сенильная шизофрения» [6]. В США этот вопрос стал изучаться после 1980-х гг. в связи с разработкой современной классификации психических заболеваний [7].

Возможность позднего начала шизофрении признается практически всеми отечественными психиатрами. Основной вклад в изучение клинической картины и течения поздней шизофрении внесен Э.Я. Штернбергом [8]. Важной методологической стороной исследования явилось использование сравнительно-возрастного подхода. Изучение клинических особенностей поздних шизофренических психозов проводилось в сопоставлении со случаями шизофрении с манифестацией в более ранние возрастные периоды. Были изучены клинические и эпидемиологические вопросы поздней шизофрении [9–15]. Выделение поздней шизофрении основывалось преимущественно на определяющих состоянии психопатологических симптомах в соответствии с систематикой симптомов и синдромов, предложенной

достаточно ответственной должности, справлялась. Об отсутствии органической патологии свидетельствует полная сохранность когнитивных функций, памяти, что подтверждается оценкой по шкале MMSE, хорошая социальная адаптация, а также хорошая переносимость

высоких доз психотропных препаратов. В данном случае речь идет о шизофрении, начавшейся в позднем возрасте, что подтверждают клиническая картина, наличие симптомов первого ранга и отсутствие признаков органического заболевания головного мозга.

ЛИТЕРАТУРА

- Kraepelin E. Dementia praecox and paraphrenia. *The Journal of Nervous and Mental Disease*. 1921;54(4):384.
- Bleuler M. Die spätschizophrenen krankheitsbilder. *Fortschritte der Neurologie Psychiatric*. 1943;15:259–290.
- Riecher-Rossler A. Late onset schizophrenia: the German concept and literature. In: Howard R., Rabins P.V., Castle D.J., eds. *Late onset schizophrenia*. Philadelphia: Wrightson Biomedical Publishing Ltd; 1999.
- Riecher-Rossler A., Rossler W., Forstl H., Meise U. Late-onset schizophrenia and late paraphrenia. *Schizopr. Bull.* 1995;21(3):345–354 [PubMed 7481566]. doi: 10.1093/schbul/21.3.345
- Roth M., Morrissey J.D. Problems in the diagnosis and classification of mental disorders in old age: With a study of case material. *Journal of Mental Science*. 1952;98(410):66–80 [PubMed: 14898208]. doi: 10.1192/bjp.98.410.66
- Fish F. Senile schizophrenia. *Journal of Mental Science*. 1960;106(444):938–946 [PubMed: 13699907]. doi: 10.1192/bjp.106.444.938
- Bridge T.P., Wyatt R.J. Paraphrenia: paranoid states of late life. II. American research. *J. Am. Geriatric Soc.* 1980;28(5):201–205 [PubMed; 7365182]. doi: 10.1111/j.1532-5415.1980.tb00519.x
- Штернберг Э.Я. Шизофрения в позднем возрасте. Руководство по психиатрии. Под ред. А.В. Снежневского. М.: Медицина, 1983;1:373–390.
- Шварцман С.Я. К проблеме поздней шизофрении на основе катamnестических данных. В кн.: Актуальные проблемы клиники и лечения затяжных психических заболеваний. М., 1958:157–199.
- Жариков Н.М., Либман Ю.И., Шмаонова Л.М., Левит В.Г. Оценка роли факторов пола и возраста в формировании шизофрении. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1973;4:551–559.
- Наджаров Р.А., Штернберг Э.Я. Клиника и течение шизофрении в возрастном аспекте. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1975;9:1374–1379.
- Пятницкий А.Н. Параноидальные расстройства в дебюте и дальнейшем течении поздней шизофрении. *Журнал невропатологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 1980;1:84–90.
- Гаврилова С.И. Клинико-эпидемиологические исследования шизофрении в позднем возрасте. В кн. *Течение и исходы шизофрении в позднем возрасте*. М.: Медицина. 1981:39–50.
- Рохлина М.Л. Поздние эндогенные психозы в свете клинико-генеалогических данных. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 1986;86(8–9):1367–1371.
- Концевой В.А. Шизофрения в позднем возрасте. Руководство по психиатрии. Под ред. А.С. Тиганова, Т. 1. М.: Медицина, 2012:549–555.
- Kraepelin E. Dementia praecox and paraphrenia. *The Journal of Nervous and Mental Disease*. 1921;54(4):384.
- Bleuler M. Die spätschizophrenen krankheitsbilder. *Fortschritte der Neurologie Psychiatric*. 1943;15:259–290.
- Riecher-Rossler A. Late onset schizophrenia: the German concept and literature. In: Howard R., Rabins P.V., Castle D.J., eds. *Late onset schizophrenia*. Philadelphia: Wrightson Biomedical Publishing Ltd; 1999.
- Riecher-Rossler A., Rossler W., Forstl H., Meise U. Late-onset schizophrenia and late paraphrenia. *Schizopr. Bull.* 1995;21(3):345–354 [PubMed 7481566]. doi: 10.1093/schbul/21.3.345
- Roth M., Morrissey J.D. Problems in the diagnosis and classification of mental disorders in old age: With a study of case material. *Journal of Mental Science*. 1952;98(410):66–80 [PubMed: 14898208]. doi: 10.1192/bjp.98.410.66
- Fish F. Senile schizophrenia. *Journal of Mental Science*. 1960;106(444):938–946 [PubMed: 13699907]. doi: 10.1192/bjp.106.444.938
- Bridge T.P., Wyatt R.J. Paraphrenia: paranoid states of late life. II. American research. *J. Am. Geriatric Soc.* 1980;28(5):201–205 [PubMed; 7365182]. doi: 10.1111/j.1532-5415.1980.tb00519.x
- Shternberg E.Y. Shizofreniya v pozdnem vozraste. *Rukovodstvo po psikiatrii*. Pod red. A.V. Snezhnevskogo. M.: Medicina, 1983;1:373–390. (In Russ.)
- Shvarcman S.Ya. K probleme pozdnej shizofrenii na osnove katamnestichekikh dannyh. V kn. *Aktualnye problemy kliniki i lecheniya zatyazhnykh psichicheskikh zabolevaniy*. M., 1958:157–199. (In Russ.)
- Zharikov N.M., Liberman Yu.I., Shmaonova L.M., Levit V.G. Ocenka roli faktorov pola i vozrasta v formoobrazovanii shizofrenii. *Zhurnal nevropatologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 1973;4:551–559. (In Russ.)
- Nadzharov R.A., Shternberg E.Ya. Klinika i techenie shizofrenii v vozrastnom aspekte. *Zhurnal nevropatologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 1975;9:1374–1379. (In Russ.)
- Pyatnickij A.N. Paranojyalnye rasstrojstva v debyute i dal'nejshem techenii pozdnej shizofrenii. *Zhurnal nevropatologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 1980;1:84–90. (In Russ.)
- Gavrilova S.I. Kliniko-ehpidemiologicheskie issledovaniya shizofrenii v pozdnem vozraste. V kn. *Techenie i iskhody shizofrenii v pozdnem vozraste*. M.: Medicina. 1981:39–50. (In Russ.)
- Rohlina M.L. Pozdnie endogennye psihozy v svete kliniko-genealogicheskikh dannyh. *Zhurnal nevropatologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 1986;86(8–9):1367–1371. (In Russ.)
- Koncevoj V.A. Shizofreniya v pozdnem vozraste. *Rukovodstvo po psikiatrii*. Pod red. A.S. Tiganova, T. 1. M.: Medicina, 2012:549–555. (In Russ.)

16. Тиганов А.С. Дискуссионные проблемы клинической психиатрии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(12):8. doi: 10.17116/jnevro20141141218-11
17. Снежневский А.В. Шизофрения (цикл лекций 1964 г.). Отв. ред. проф. В.С. Ястребов. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2016.
18. Романова Н.Г. К клинике поздних шизофрений. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1975;9:1374–1379.
19. Психические расстройства и расстройства поведения (F00–F99). (Класс V МКБ-10, адаптированный для использования в Российской Федерации). Под ред. Б.А. Казаковцева, В.Б. Голланда. М.: Минздрав России, 1998.
20. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000. Text Revision. doi: 10.1176/appi.books.9780890423349
21. Howard R., Rabins P.V., Seeman M.V., Jeste D.V. The International Late-Onset Schizophrenia Group. *Am. J. Psychiatry*. 2000;157(2):172–178. Review. doi: 10.1176/appi.ajp.157.2.172
22. Chua W.L., de Izquierdo S.A., Kulkarni J., Mortimer A. Estrogen for schizophrenia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005. doi: 10.1002/14651858.CD004719.pub2
23. Bergemann N., Abu-Tair F., Strowitzki T. Estrogen in the treatment of late-onset schizophrenia. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2007;27(6):717–720. doi: 10.1097/jcp.0b013e31815a6af9
24. Jeste D.V., Harris M.J., Krull A., Kuck J., McAdams L.A., Heaton R. Clinical and neuropsychological characteristics of patients with late-onset schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*. 1995;152(5):722–730. doi: 10.1176/ajp.152.5.722
25. Pantelis C., Barnes T.R.E., Nelson N.E., Tanner S., Weatherley L., Owen A.M., Robbins T.W. Frontal-striatal deficits in patients with chronic schizophrenia. *Brain*. 1997;120(10):1823–1843. doi: 10.1093/brain/120.10.1823
- Tiganov A.S. Diskussionnye problemy klinicheskoy psikiatrii. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;114(12):8. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro20141141218-11
- Snezhnevskij A.V. Shizofreniya (cikl lekcij 1964 g.). Otv. red. prof. V.S. Yastrebov. 2-e izd. M.: MEDpress-inform; 2016.
- Romanova N.G. K klinike pozdnyh shizofrenij. *Zhurnal nevropatologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 1975;9:1374–1379. (In Russ.)
- Psihicheskie rasstrojstva i rasstrojstva povedeniya (F00–F99) (Klass V MKB-10, adaptirovannyj dlya ispol'zovaniya v Rossijskoj Federacii). Pod red. B.A. Kazakovceva, V.B. Gollanda. M.: Minzdrav Rossii, 1998. (In Russ.)
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000. Text Revision. doi: 10.1176/appi.books.9780890423349
- Howard R., Rabins P.V., Seeman M.V., Jeste D.V. The International Late-Onset Schizophrenia Group. *Am. J. Psychiatry*. 2000;157(2):172–178. Review. doi: 10.1176/appi.ajp.157.2.172
- Chua W.L., de Izquierdo S.A., Kulkarni J., Mortimer A. Estrogen for schizophrenia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005. doi: 10.1002/14651858.CD004719.pub2
- Bergemann N., Abu-Tair F., Strowitzki T. Estrogen in the treatment of late-onset schizophrenia. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2007;27(6):717–720. doi: 10.1097/jcp.0b013e31815a6af9
- Jeste D.V., Harris M.J., Krull A., Kuck J., McAdams L.A., Heaton R. Clinical and neuropsychological characteristics of patients with late-onset schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*. 1995;152(5):722–730. doi: 10.1176/ajp.152.5.722
- Pantelis C., Barnes T.R.E., Nelson N.E., Tanner S., Weatherley L., Owen A.M., Robbins T.W. Frontal-striatal deficits in patients with chronic schizophrenia. *Brain*. 1997;120(10):1823–1843. doi: 10.1093/brain/120.10.1823

Почуева Валерия Витальевна, врач-психиатр, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ
E-mail: jolanda@inbox.ru

Шешенин Владимир Сергеевич, кандидат медицинских наук, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ
E-mail: vlash2003@mail.ru

Pochueva Valeriya V., psychiatrist, FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, RF

E-mail: jolanda@inbox.ru

Sheshenin Vladimir S., PhD, MD, candidate of medical sciences, FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, RF
E-mail: vlash2003@mail.ru

DOI: 10.30629/2618-6667-2018-78-88-88

Письмо в редакцию журнала «Психиатрия» по поводу статьи А.А. Рагимовой и С.В. Иванова «К проблеме послеродовых депрессий. Комментарии к статье Л.В. Васюк "Послеродовые депрессии: клинико-психопатологические аспекты и типология"» (Психиатрия. 2018;77(01):45–50)

Letter to the editor. On the comments «Ragimova A.A., Ivanov S.V. On the problem of postpartum depression. Comment on the paper by L.V. Vasyuk "Postpartum depression: clinico-psychopathologic issues and typology"» (Psychiatry. 2018;77(01):45–50)

Васюк Л.В.

Медицинский университет «РЕАВИЗ», Самара, РФ

Vasuk L.V.

Medical University «REAVIZ», Samara, RF



88

Ознакомившись с комментариями в адрес моей работы (см.: Психиатрия. 2017. № 75 (03). С. 14–21), мне хотелось бы поблагодарить их авторов за внимание к моей статье, за ее детальный анализ и замечания по ее содержанию. Я с огромным интересом ознакомилась с приведенными собственными данными авторов и высказанными ими дискуссионными положениями по поводу моей статьи, они бесспорно вносят новые теоретические и практические знания в проблему послеродовых депрессий (ПРД) и помогут в нашей дальнейшей работе в аспекте обсуждаемой тематики. Однако мне хотелось бы обсудить основной критический комментарий к содержанию моей статьи, обозначенный как ее главный «недостаток» и лейтмотивом проходящий по всему тексту от самых начальных замечаний вплоть до заключительных. В них констатируется, что в статье не находит освещения моя «собственная позиция в отношении нозологической категории, в рамках которой развивается ПРД (с. 46), что в ней «не находят решения основополагающие вопросы клиники и систематики ПРД (с. 48). По этой причине мне представляется правомерным обратить внимание оппонентов и читателей

на то, что цель нашего исследования была ограничена «изучением психопатологических особенностей, механизмов формирования и основных тенденций динамики депрессий в послеродовом периоде, разработкой их типологии» (с. 15), которые могут быть использованы в дальнейшем для определения «прогностического значения выделенных типов ПРД» при «уточнении клинической картины и нозологической принадлежности этих состояний», что «становится задачей следующего (!) этапа исследования» (с. 20). Термин «депрессия», в том числе и послеродовая, использовался нами не как обозначение клинико-нозологической единицы, а только как синдромальная характеристика состояния больных. Иными словами, клинико-нозологический анализ описанных нами типов ПРД в нашей статье не предполагался, а только лишь планировался при дальнейших исследованиях. Поэтому, как говорится, на «нет» и суда нет. В целом же критические положения в комментариях авторов и их собственные данные о нозологической оценке ПРД, высказанные в ходе оппонирования моей статьи, заслуживают внимания и с благодарностью будут учтены и использованы в нашей дальнейшей работе.

Васюк Лариса Владимировна, кандидат медицинских наук, Медицинский университет «РЕАВИЗ», Самара, РФ
E-mail: L_Vasuk@List.ru

Vasuk Larisa V., PhD, MD, candidate of medical sciences, Medical university «REAVIZ», Samara, RF
E-mail: L_Vasuk@List.ru

УДК 575.16; 616.89-02

DOI: 10.30629/2618-6667-2018-78-89-105

О возможной роли копийности рибосомных генов в развитии психических заболеваний

The possible role of copy number of ribosomal genes in the development of mental disorders

Пороховник Л.Н.¹, Вейко Н.Н.¹, Ершова Е.С.¹, Костюк Г.П.², Захарова Н.В.², Горбачевская Н.Л.³, Костюк С.В.¹

¹ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва, РФ; ² ГБУЗ «ПКБ № 1 им. Н.А. Алексеева», Москва, РФ;

³ ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ

Porokhovnik L.N.¹, Veiko N.N.¹, Ershova E.S.¹, Kostyuk G.P.², Zakharova N.V.², Gorbachevskaya N.L.³, Kostyuk S.V.¹

¹ FSBSI «Research Centre for Medical Genetics», Moscow, RF; ² Psychiatric Clinical Hospital № 1 named after N.A. Alekseev, Moscow, RF;

³ FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, RF

89

Цель работы: представить современное состояние и перспективы проводимых авторами исследований биологических основ патогенеза психических заболеваний, в частности, нарушенной регуляции синтеза белков (белковой трансляции) на рибосомах.

Материал и метод: материалом обзора служили опубликованные ранее работы коллектива авторов данного обзора, а также других отечественных и зарубежных ученых.

Результаты: рибосомы — цитоплазматические органеллы, осуществляющие синтез белков на матричных РНК. Основным компонентом рибосом являются рибосомные РНК (рРНК). Рибосомные гены кодируют молекулы 18S, 5.8S и 28S рРНК. В геноме человека рибосомные гены (РГ) образуют кластеры повторов на пяти парах акроцентрических хромосом, в совокупности называемые рДНК. Число повторов рДНК на диплоидный геном варьирует у разных индивидов от 250 до 670 копий со средним 450. Общее количество рибосомных генов в геноме индивида лимитирует уровень общей трансляции (биосинтеза белков) и имеет различные фенотипические проявления. В обзоре рассматриваются возможные механизмы влияния количества копий рибосомных генов на развитие таких психических заболеваний, как шизофрения и расстройства аутистического спектра (РАС).

Выводы: количество копий транскрибируемых рибосомных генов (генов рРНК) является вероятным фактором патогенеза таких психических заболеваний, как шизофрения и РАС. Факты повышенной копийности РГ при шизофрении и пониженной их копийности при ревматоидном артрите (РА) могут объяснять известный феномен отрицательной коморбидности этих двух состояний. Выдвинута гипотеза о том, что малое количество работающих РГ в геноме индивида может нивелировать влияние мутаций сигнального пути mTOR, вызывающих синдромальные формы аутизма, и предложены различные пути проверки данной гипотезы.

Ключевые слова: рибосомные гены; рДНК; копийность; геномная доза; ревматоидный артрит (РА); шизофрения; аутизм; РАС

The objective of the work was to present the current state and prospects of the research of biological phenomena being examined by the authors, which underlie the pathogenesis of mental disorders, including upregulated protein synthesis (translation process) on the ribosomes.

Material and methods: the review is based on previous articles published by the authors of this review and other domestic and foreign scientists.

Results: ribosomes are cytoplasmic organelles that perform protein biosynthesis on messenger RNA. The major components of the ribosome are ribosomal RNA (rRNA). Human ribosomal genes code for the molecules of 18S, 5.8S, and 28S rRNA. In human genome, ribosomal genes (RG) form clusters of tandem repeats on the five pairs of acrocentric chromosomes termed rDNA. The rDNA copy number per diploid genome in different subjects varies from 250 to 670 copies with a mean of 450. The quantity of ribosomal genes in the individual genome limits the level of total translation (protein biosynthesis) and has various phenotypic manifestations. The review considers possible mechanisms of influence of the copy number of ribosomal genes on the development of such mental disorders as schizophrenia and autistic spectrum disorders (ASD).

Conclusions: the copy number of transcribed ribosomal genes (genes for rRNA) is a possible factor of pathogenesis of such mental disorders as schizophrenia and ASD. The facts of high RG copy number in schizophrenia and low RG copy number in rheumatoid arthritis can explain the well-known phenomenon of negative comorbidity of these two conditions. A hypothesis was put forward that a low copy number of transcribed RG in an individual genome can neutralize the impact of the mutations in mTOR signalling pathway, which evoke syndromal forms of autism, and various ways to check up the hypothesis were suggested.

Keywords: ribosomal genes; rDNA; copy number; genomic dosage; rheumatoid arthritis; schizophrenia; autism; ASD

копийности РГ у психически здоровых сибсов и пробандов (больных шизофренией), а также у больных с одно-временным наличием шизофрении и РА.

Проверку гипотезы о влиянии копийности РГ на тяжесть симптоматики при синдромальных формах аутизма планируется осуществить на модельных животных и в клинических исследованиях. У животных будут получены двойные мутанты — с мутацией в одном из генов синдромальной формы аутизма, например, TSC1, при которой неизбежно будут затронуты процессы памяти, внутривидовой коммуникации и обучения, которые можно изучать даже на таком простом объекте, как дрозофила, и одновременно с частично делетированными кластерами РГ (в пределах, обеспечивающих жизнеспособность). Можно предположить, что частичная редукция кластеров РГ должна приводить к более слабым проявлениям аутистического поведения в силу того, что степень гиперактивации белковой трансляции будет в той или иной мере нивелирована нехваткой доступной рРНК, а следовательно, рибосом.

На клиническом материале можно проверять взаимосвязь умственной отсталости (УО) и копийности РГ у больных с синдромальными формами аутизма, сравнивая количества РГ у пациентов с УМО и у носителей фруст-форм тех же синдромов, при которых интеллект не затронут.

Фактор копийности генов рРНК у человека и его фенотипические проявления — это многообещающее направление генетики человека в целом и психиатрической генетики в частности. Понимание роли вариаций копийности различных повторов позволит исследователям выйти за рамки изучения ассоциаций с однонуклеотидными вариантами аллельного полиморфизма (SNP), которое для психиатрии чаще всего дает лишь слабые корреляции и противоречивые данные.

Традиционная трактовка рибосомных генов лишь как «типичных генов домашнего хозяйства» уже в некоторой степени поколеблена недавними сведениями о неканонических функциях ядрышка [91, 92]. Их влияние на такую сложную функцию, как высшая нервная деятельность, показывает условность понятия «гены домашнего хозяйства» как такового, не говоря уже об устаревшем разделении «соматической» и «психической» сфер — в живом организме все едино и взаимосвязано.

Мы находимся в начале пути и призываем клинических специалистов к сотрудничеству в этом многообещающем направлении.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ № 18-15-00437. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ляпунова Н.А., Вейко Н.Н. Рибосомные гены в геноме человека: идентификация четырех фракций, их организация в ядрышке и метафазных хромосомах. *Генетика*. 2010;46(9):1205–1209.
2. Santoro R. The silence of the ribosomal RNA genes. *Cell Mol. Life Sci.* 2005;62(18):2067–2079.
3. Roussel P., Hernandez-Verdun D. Identification of Ag-NOR proteins, markers of proliferation related to ribosomal gene activity. *Exp. Cell Res.* 1994;214(2):465–472.
4. Roussel P., André C., Comai L., Hernandez-Verdun D. The rDNA transcription machinery is assembled during mitosis in active NORs and absent in inactive NORs. *J. Cell Biol.* 1996;133(2):235–246.
5. Sirri V., Roussel P., Hernandez-Verdun D. The AgNOR proteins: qualitative and quantitative changes during the cell cycle. *Micron*. 2000;31(2):121–126.
6. Howell W.M., Black D.A. Controlled silver-staining of nucleolus organizer regions with a protective colloidal developer: a 1-step method. *Experientia*. 1980;36:1014–1015.
7. Вейко Н.Н., Ляпунова Н.А., Богущ А.В., Цветкова Т.Г., Громова Э.В. Определение количества рибосомных генов в индивидуальных геномах человека. Сравнение результатов молекулярного и цитогенетического анализа. *Молекулярная биология*. 1996;30(5):1076–1085.
8. Ляпунова Н.А., Еголина Н.А., Цветкова Т.Г., Вейко Н.Н., Кравец-Мандрон И.А., Громова Э.В., Мхитарова Е.В., Косякова Н.В., Виктор В.В. Ядрышкообразующие районы (ЯОР) хромосом человека: опыт количественного цитологического и молекулярного анализа. *Биол. мембраны*. 2001;18(3):189–199.
- Lyapunova N.A., Veiko N.N. Ribosomal genes in the human genome: identification of four fractions, their organization in the nucleolus and metaphase chromosomes. *Russ. J. Genet.* 2010;46(9):1205–1209. (In Russ.)
- Santoro R. The silence of the ribosomal RNA genes. *Cell Mol. Life Sci.* 2005;62(18):2067–2079.
- Roussel P., Hernandez-Verdun D. Identification of Ag-NOR proteins, markers of proliferation related to ribosomal gene activity. *Exp. Cell Res.* 1994;214(2):465–472.
- Roussel P., André C., Comai L., Hernandez-Verdun D. The rDNA transcription machinery is assembled during mitosis in active NORs and absent in inactive NORs. *J. Cell Biol.* 1996;133(2):235–246.
- Sirri V., Roussel P., Hernandez-Verdun D. The AgNOR proteins: qualitative and quantitative changes during the cell cycle. *Micron*. 2000;31(2):121–126.
- Howell W.M., Black D.A. Controlled silver-staining of nucleolus organizer regions with a protective colloidal developer: a 1-step method. *Experientia*. 1980;36:1014–1015.
- Veiko N.N., Liapunova N.A., Bogush A.V., Tsvetkova T.G., Gromova E.V. Determination of the number of ribosomal genes in individual human genomes. Comparison of the results of molecular and cytogenetic analysis. *Mol. Biol. (Mosk.)* 1996;30(5):1076–1085. (In Russ.)
- Lyapunova N.A., Egoлина N.A., Tsvetkova T.G., Veiko N.N., Kravets-Mandron I.A., Gromova E.V., Kosyakova N.V., Viktorov V.V. Cytogenetics of the nucleolus organizer regions (NORs) of human chromosomes: results of molecular and cytogenetic analyses. *Biol. Membrany*. 2001;18(3):189–199.

9. Вейко Н.Н., Ляпунова Н.А. Характеристика четырех фракций рибосомного повтора генома человека, и их организация в ядрах лимфоцитов. *Цитология*. 2005;47(9):800–801.
10. Larson D.E., Zahradka P., Sells B.H. Control points in eukaryotic ribosome biogenesis. *Biochem. Cell Biol.* 1991;69(1):5–22.
11. Sirri V., Urcuqui-Inchima S., Roussel P., Hernandez-Verdun D. Nucleolus: the fascinating nuclear body. *Histochem. Cell Biol.* 2008;129(1):13–31.
12. Ляпунова Н.А., Еголина Н.А., Цветкова Т.Г., Вейко Н.Н., Кравец-Мандрон И.А., Громова Э.В., Косякова Н.В., Виктор В.В., Малиновская Т.Н. Рибосомные гены в геноме человека: вклад в генетическую индивидуальность и фенотипическое проявление дозы гена. *Вестник РАМН*. 2000;5:19–23.
13. Воронина В.Н. Актуальность рибосомных генов и состояние физического развития детей на первом году жизни. *Здравоохранение Башкортостана*. 2000; Спецвыпуск. 2:207–208.
14. Неудакхин Е.В., Короткий Н.Г., Ляпунова Н.А., Еголина Н.А., Косякова Н.В., Боткина А.С., Кравец И.А. Значение геномной дозы активных рибосомных генов для оценки прогноза и степени тяжести atopического дерматита. *Детская больница*. 2008;3:31–35.
15. Малиновская Е.М., Смирнова Т.Д., Еголина Н.А., Цветкова Т.Г. и др. Изменения комплекса рибосомных генов человека при старении. *Медицинская генетика*. 2008;7(2):10–16.
16. Lyapunova N.A., Porokhovnik L.N., Kosyakova N.V., Mandron I.A., Tsvetkova T.G. Effects of the copy number of ribosomal genes (genes for rRNA) on viability of subjects with chromosomal abnormalities. *Gene*. 6;11:47–53.
17. Вейко Н.Н., Терехов С.М., Шубаева Н.О., Смирнова Т.Д., Иванова С.М., Еголина Н.А., Цветкова Т.Г., Спитковский Д.М., Ляпунова Н.А. «Ранний» и «поздний» ответ культивируемых фибробластов кожи здоровых доноров и больных ревматоидным артритом на окислительный стресс. Взаимосвязь скорости гибели клеток и количества активных копий рибосомных генов в геноме. *Молекуляр. биология*. 2005;39(2):264–275.
18. Вейко Н.Н., Шубаева Н.О., Цветкова Т.Г., Мандрон И.А., Малиновская Т.Н., Сперанский А.М., Ляпунова Н.А. Особенности количественных характеристик комплекса рибосомных генов у пациентов с тяжелыми формами ревматоидного артрита. *Медицинская генетика*. 2005;4(4):166–167.
19. Вейко Н.Н., Костюк С.В., Шубаева Н.О., Иванова С.М., Сперанский А.И. Изменение свойств внеклеточной ДНК периферической крови при ревматоидном артрите. *Иммунология*. 2007;28(3):389–394.
20. Gilvarry C.M., Sham P.C., Jones P.B., Cannon M., Wright P., Lewis S.W., Bebbington P., Toone B.K., Murray R.M. Family history of autoimmune diseases in psychosis. *Schizophr. Res.* 1996;19:3–40.
21. Oken R.J., Schulzer M. At issue: schizophrenia and rheumatoid arthritis: the negative association revisited. *Schizophr. Bull.* 1999;25:625–638.
22. Gorwood P., Pouchot J., Vinceneux P. Rheumatoid arthritis and schizophrenia: a negative association at a dimensional level. *Schizophr. Res.* 2004;66:21–29.
- Vejko N.N., Ljapunova N.A. Harakteristika chetyreh frakcij ribosomnog povtora genoma cheloveka, i ih organizacija v jadrach limfocitov. *Citologija*. 2005;47(9):800–801. (In Russ.)
- Larson D.E., Zahradka P., Sells B.H. Control points in eukaryotic ribosome biogenesis. *Biochem. Cell Biol.* 1991;69(1):5–22.
- Sirri V., Urcuqui-Inchima S., Roussel P., Hernandez-Verdun D. Nucleolus: the fascinating nuclear body. *Histochem. Cell Biol.* 2008;129(1):13–31.
- Liapunova N.A., Egolina N.A., Tsvetkova T.G., Veiko N.N. et al. Ribosomal genes in the human genome: contribution to genetic individuality and phenotypic manifestation of gene dosage. *Vestn. Ross. Akad. Med. Nauk*. 2000;5:19–23.
- Voronina V.N. Aktual'nost' ribosomnyh genov i sostojanie fizicheskogo razvitiya detej na pervom godu zhizni. *Zdravoohranenie Bashkortostana*. 2000; Specvypusk 2:207–208. (In Russ.)
- Neudakhin E.V., Korotkii N.G., Lyapunova N.A., Egolina N.A., Kosyakova N.V., Botkina A.S., Kravets I.A., Significance of genome dose of active ribosomal genes for assessment of forecast and degree of consequences of atop dermatitis. *Detskaya Bol'nitsa* 2008;3:31–35. (In Russ.)
- Malinovskaya E.M., Smirnova T.D., Egolina N.A., Tsvetkova T.G. et al. Changes in human ribosomal genes ensemble with ageing. *Medical Genetics*. 2008;7(2):10–16.
- Lyapunova N.A., Porokhovnik L.N., Kosyakova N.V., Mandron I.A., Tsvetkova T.G. Effects of the copy number of ribosomal genes (genes for rRNA) on viability of subjects with chromosomal abnormalities. *Gene*. 6;11:47–53.
- Veiko N.N., Terekhov S.M., Shubaeva N.O., Simirnova T.D., Ivanova S.M. et al. Early and late responses to oxidative stress in human dermal fibroblasts of healthy donors and rheumatoid arthritis patients. Relationship between the cell death rate and the genomic dosage of active ribosomal genes. *Mol. Biol. (Moscow)*. 2005;39(2):264–275.
- Veiko N.N., Shubaeva N.O., Tsvetkova T.G., Mandron I.A. et al. The peculiarities of quantitative characteristics of the ribosomal gene complex in patient with severe forms of rheumatoid arthritis. *Medical Genetics*. 2005;4(4):166–167. (In Russ.)
- Vejko N.N., Kostjuk C.B., Shubaeva N.O., Ivanova S.M., Speranskij A.I. Izmenenie svojstv vneketochnoj DNK perifericheskoy krovi pri revmatoidnom artrite. *Immunologija*. 2007;28(3):389–394. (In Russ.)
- Gilvarry C.M., Sham P.C., Jones P.B., Cannon M., Wright P., Lewis S.W., Bebbington P., Toone B.K., Murray R.M. Family history of autoimmune diseases in psychosis. *Schizophr. Res.* 1996;19:3–40.
- Oken R.J., Schulzer M. At issue: schizophrenia and rheumatoid arthritis: the negative association revisited. *Schizophr. Bull.* 1999;25:625–638.
- Gorwood P., Pouchot J., Vinceneux P. Rheumatoid arthritis and schizophrenia: a negative association at a dimensional level. *Schizophr. Res.* 2004;66:21–29.

23. Eaton W.W., Hayward C., Ram R. Schizophrenia and rheumatoid arthritis: a review. *Schizophr. Res.* 1992;6:181–192.
24. Eaton W.W., Byrne M., Ewald H., Mors O., Chen C.Y., Agerbo E., Mortensen P.B. Association of schizophrenia and autoimmune diseases: linkage of Danish national registers. *Am. J. Psychiatry.* 2006;163:5215–5228.
25. Chestkov I.V., Jestkova E.M., Ershova E.S. et al. Abundance of ribosomal RNA gene copies in the genomes of schizophrenia patients. *Schizophr. Res.* 2018; pii: S0920-9964(18)30001-X. doi: 10.1016/j.schres.2018.01.001. [Epub ahead of print]
26. Вейко Н.Н., Еголина Н.А., Радзивил Г.Г., Нурбаев С.Д., Косякова Н.В., Шубаева Н.О., Ляпунова Н.А. Количественное определение повторяющихся последовательностей в геномной ДНК человека. Обнаружение увеличенного количества рибосомных повторов в геномах больных шизофренией (результаты молекулярного и цитогенетического анализа). *Молекул. биология.* 2003;37(3):409–419.
27. Пороховник Л.Н., Викторов В.В., Еголина Н.А., Цветкова Т.Г., Ляпунова Н.А. Полиморфизм размеров кластеров активных рибосомных генов у человека и моделирование условий его стабильности в ряду поколений. *Генетика.* 2011;47(12):1666–1675.
28. Torrey E.F., Yolken R.H. The schizophrenia-rheumatoid arthritis connection: infectious, immune, or both? *Brain Behav. Immun.* 2001;15(4):401–410.
29. Euesden J., Breen G., Farmer A., McGuffin P., Lewis C.M. The relationship between schizophrenia and rheumatoid arthritis revisited: genetic and epidemiological analyses. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2015;168(2):81–88. doi: 10.1002/ajmg.b.32282
30. Lane M.A., Bailey S.J. Role of retinoid signalling in the adult brain. *Prog. Neurobiol.* 2005;75(4):275–293.
31. Ransom J., Morgan P.J., McCaffery P.J., Stoney P.N. The rhythm of retinoids in the brain. *J. Neurochem.* 2014; 129(3):366–376. doi: 10.1111/jnc.12620
32. Goodman A.B. Three independent lines of evidence suggest retinoids as causal to schizophrenia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1998;95(13):7240–7244.
33. Haybaeck J., Postruznik M., Miller C.L., Dulay J.R., Llenos I.C., Weis S. Increased expression of retinoic acid-induced gene 1 in the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia, bipolar disorder, and major depression. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2015;11:279–289. doi: 10.2147/NDT.S72536
34. Ludot M., Mouchabac S., Ferreri F. Inter-relationships between isotretinoin treatment and psychiatric disorders: Depression, bipolar disorder, anxiety, psychosis and suicide risks. *World J. Psychiatry.* 2015;5(2):222–227. doi: 10.5498/wjpv5.i2.222
35. Lerner V., McCaffery P.J., Ritsner M.S. Targeting Retinoid Receptors to Treat Schizophrenia: Rationale and Progress to Date. *CNS Drugs.* 2016;30(4):269–280. doi: 10.1007/s40263-016-0316-9
36. Beehler B.C., Brinckerhoff C.E., Ostrowski J. Selective retinoic acid receptor ligands for rheumatoid arthritis. *Curr. Opin. Investig. Drugs.* 2004;5(11):1153–1157.
37. Nozaki Y., Tamaki C., Yamagata T., Sugiyama M., Ikoma S., Kinoshita K., Funauchi M. All-trans-retinoic acid suppresses interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha; a possible therapeutic agent for rheumatoid arthritis. *Rheumatol. Int.* 2006;26(9):810–817.
- Eaton W.W., Hayward C., Ram R. Schizophrenia and rheumatoid arthritis: a review. *Schizophr. Res.* 1992;6:181–192.
- Eaton W.W., Byrne M., Ewald H., Mors O., Chen C.Y., Agerbo E., Mortensen P.B. Association of schizophrenia and autoimmune diseases: linkage of Danish national registers. *Am. J. Psychiatry.* 2006;163:521–528.
- Chestkov I.V., Jestkova E.M., Ershova E.S. et al. Abundance of ribosomal RNA gene copies in the genomes of schizophrenia patients. *Schizophr. Res.* 2018; pii: S0920-9964(18)30001-X. doi: 10.1016/j.schres.2018.01.001. [Epub ahead of print]
- Veiko N.N., Egolina N.A., Radzivil G.G. et al. Quantitative analysis of repetitive sequences in human genomic DNA and detection of an elevated ribosomal repeat copy number in patients with schizophrenia (the results of molecular and cytogenetic analysis). *Mol. Biol. (Moscow).* 2003;37(3):409–419. (In Russ.)
- Porokhovnik L.N., Viktorov V.V., Egolina N.A. et al. Cluster size polymorphism of active human ribosomal genes and simulation of the conditions of its stability through generations. *Russ. J. Genet.* 2011;47(12):1479–1486. (In Russ.) <https://doi.org/10.1134/S1022795411120106>
- Torrey E.F., Yolken R.H. The schizophrenia-rheumatoid arthritis connection: infectious, immune, or both? *Brain Behav. Immun.* 2001;15(4):401–410.
- Euesden J., Breen G., Farmer A., McGuffin P., Lewis C.M. The relationship between schizophrenia and rheumatoid arthritis revisited: genetic and epidemiological analyses. *Am J Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2015;168(2):81–88. doi: 10.1002/ajmg.b.32282
- Lane M.A., Bailey S.J. Role of retinoid signalling in the adult brain. *Prog. Neurobiol.* 2005;75(4):275–293.
- Ransom J., Morgan P.J., McCaffery P.J., Stoney P.N. The rhythm of retinoids in the brain. *J. Neurochem.* 2014;129(3):366–376. doi: 10.1111/jnc.12620
- Goodman A.B. Three independent lines of evidence suggest retinoids as causal to schizophrenia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1998;95(13):7240–7244.
- Haybaeck J., Postruznik M., Miller C.L., Dulay J.R., Llenos I.C., Weis S. Increased expression of retinoic acid-induced gene 1 in the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia, bipolar disorder, and major depression. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2015;11:279–289. doi: 10.2147/NDT.S72536
- Ludot M., Mouchabac S., Ferreri F. Inter-relationships between isotretinoin treatment and psychiatric disorders: Depression, bipolar disorder, anxiety, psychosis and suicide risks. *World J. Psychiatry.* 2015;5(2):222–227. doi: 10.5498/wjpv5.i2.222
- Lerner V., McCaffery P.J., Ritsner M.S. Targeting Retinoid Receptors to Treat Schizophrenia: Rationale and Progress to Date. *CNS Drugs.* 2016;30(4):269–280. doi: 10.1007/s40263-016-0316-9
- Beehler B.C., Brinckerhoff C.E., Ostrowski J. Selective retinoic acid receptor ligands for rheumatoid arthritis. *Curr. Opin. Investig. Drugs.* 2004;5(11):1153–1157.
- Nozaki Y., Tamaki C., Yamagata T., Sugiyama M., Ikoma S., Kinoshita K., Funauchi M. All-trans-retinoic acid suppresses interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha; a possible therapeutic agent for rheumatoid arthritis. *Rheumatol. Int.* 2006;26(9):810–817.

38. Kwok S.K., Park M.K., Cho M.L., Oh H.J., Park E.M., Lee D.G., Lee J., Kim H.Y., Park S.H. Retinoic acid attenuates rheumatoid inflammation in mice. *J. Immunol.* 2012;189(2):1062–1071. doi: 10.4049/jimmunol.1102706
39. Fauber B.P., René O., Deng Y., DeVoss J., Eidenschenk C., Everett C., Ganguli A., Gobbi A. et al. Discovery of 1-{4-[3-fluoro-4-((3s,6r)-3-methyl-1,1-dioxo-6-phenyl-[1,2]thiazinan-2-ylmethyl)-phenyl]-piperazin-1-yl}-ethanone (GNE-3500): a potent, selective, and orally bioavailable retinoic acid receptor-related orphan receptor C (RORc or RORγ) inverse agonist. *J. Med. Chem.* 2015;58(13):5308–5322. doi: 10.1021/acs.jmedchem.5b00597
40. Arroul-Lammali A., Rahal F., Chetouane R., Djeraba Z., Medjeber O., Ladjouze-Rezig A., Touil-Boukoffa C. Ex vivo all-trans retinoic acid modulates NO production and regulates IL-6 effect during rheumatoid arthritis: a study in Algerian patients. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 2017;39(2):87–96. doi: 10.1080/08923973.2017.1285919
41. Imaizumi T., Arikawa T., Sato T., Uesato R., Matsumiya T., Yoshida H., Ueno M., Yamasaki S. et al. Involvement of retinoic acid-inducible gene-I in inflammation of rheumatoid fibroblast-like synoviocytes. *Clin. Exp. Immunol.* 2008;153(2):240–244. doi: 10.1111/j.1365-2249.2008.03685.x
42. Moon Y.M., Lee J., Lee S.Y. et al. Gene associated with retinoid-interferon-induced mortality 19 attenuates murine autoimmune arthritis by regulation of th17 and treg cells. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(3):569–578. doi: 10.1002/art.38267
43. Gall B.J., Schroer A.B., Gross J.D., Setola V., Siderovski D.P. Reduction of GPSM3 expression akin to the arthritis-protective SNP rs204989 differentially affects migration in a neutrophil model. *Genes Immun.* 2016;17(6):321–327. doi: 10.1038/gene.2016.26
44. Paradowska-Gorycka A., Stypinska B., Pawlik A., Romanowska-Prochnicka K., Haladyj E., Manczak M., Olesinska M. RORC2 Genetic Variants and Serum Levels in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Int. J. Mol. Sci.* 2016;17(4):488. doi: 10.3390/ijms17040488
45. Gallone G., Haerty W., Disanto G., Ramagopalan S.V., Ponting C.P., Berlanga-Taylor A.J. Identification of genetic variants affecting vitamin D receptor binding and associations with autoimmune disease. *Hum. Mol. Genet.* 2017;26(11):2164–2176. doi: 10.1093/hmg/ddx092
46. Datta P.K., Budhiraja S., Reichel R.R., Jacob S.T. Regulation of ribosomal RNA gene transcription during retinoic acid-induced differentiation of mouse teratocarcinoma cells. *Exp. Cell. Res.* 1997;231(1):198–205.
47. Lal L., Li Y., Smith J., Sassano A., Uddin S., Parmar S., Tallman M.S., Minucci S., Hay N., Platanias L.C. Activation of the p70 S6 kinase by all-trans-retinoic acid in acute promyelocytic leukemia cells. *Blood.* 2005;105(4):1669–1677.
48. Lee S.J., Yang E.K., Kim S.G. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma and retinoic acid X receptor alpha represses the TGFbeta1 gene via PTEN-mediated p70 ribosomal S6 kinase-1 inhibition: role for Zf9 dephosphorylation. *Mol. Pharmacol.* 2006;70(1):415–425.
49. Krzyżanowska M., Steiner J., Brisch R. et al. Ribosomal DNA transcription in the dorsal raphe nucleus is increased in residual but not in paranoid schizophrenia. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2015;265(2):117–126. doi: 10.1007/s00406-014-0518-4
- Kwok S.K., Park M.K., Cho M.L., Oh H.J., Park E.M., Lee D.G., Lee J., Kim H.Y., Park S.H. Retinoic acid attenuates rheumatoid inflammation in mice. *J. Immunol.* 2012;189(2):1062–1071. doi: 10.4049/jimmunol.1102706
- Fauber B.P., René O., Deng Y., DeVoss J., Eidenschenk C., Everett C., Ganguli A., Gobbi A. et al. Discovery of 1-{4-[3-fluoro-4-((3s,6r)-3-methyl-1,1-dioxo-6-phenyl-[1,2]thiazinan-2-ylmethyl)-phenyl]-piperazin-1-yl}-ethanone (GNE-3500): a potent, selective, and orally bioavailable retinoic acid receptor-related orphan receptor C (RORc or RORγ) inverse agonist. *J. Med. Chem.* 2015;58(13):5308–5322. doi: 10.1021/acs.jmedchem.5b00597
- Arroul-Lammali A., Rahal F., Chetouane R., Djeraba Z., Medjeber O., Ladjouze-Rezig A., Touil-Boukoffa C. Ex vivo all-trans retinoic acid modulates NO production and regulates IL-6 effect during rheumatoid arthritis: a study in Algerian patients. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 2017;39(2):87–96. doi: 10.1080/08923973.2017.1285919
- Imaizumi T., Arikawa T., Sato T., Uesato R., Matsumiya T., Yoshida H., Ueno M., Yamasaki S. et al. Involvement of retinoic acid-inducible gene-I in inflammation of rheumatoid fibroblast-like synoviocytes. *Clin. Exp. Immunol.* 2008;153(2):240–244. doi: 10.1111/j.1365-2249.2008.03685.x
- Moon Y.M., Lee J., Lee S.Y. et al. Gene associated with retinoid-interferon-induced mortality 19 attenuates murine autoimmune arthritis by regulation of th17 and treg cells. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(3):569–578. doi: 10.1002/art.38267
- Gall B.J., Schroer A.B., Gross J.D., Setola V., Siderovski D.P. Reduction of GPSM3 expression akin to the arthritis-protective SNP rs204989 differentially affects migration in a neutrophil model. *Genes Immun.* 2016;17(6):321–327. doi: 10.1038/gene.2016.26
- Paradowska-Gorycka A., Stypinska B., Pawlik A., Romanowska-Prochnicka K., Haladyj E., Manczak M., Olesinska M. RORC2 Genetic Variants and Serum Levels in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Int. J. Mol. Sci.* 2016;17(4):488. doi: 10.3390/ijms17040488
- Gallone G., Haerty W., Disanto G., Ramagopalan S.V., Ponting C.P., Berlanga-Taylor A.J. Identification of genetic variants affecting vitamin D receptor binding and associations with autoimmune disease. *Hum. Mol. Genet.* 2017;26(11):2164–2176. doi: 10.1093/hmg/ddx092
- Datta P.K., Budhiraja S., Reichel R.R., Jacob S.T. Regulation of ribosomal RNA gene transcription during retinoic acid-induced differentiation of mouse teratocarcinoma cells. *Exp. Cell. Res.* 1997;231(1):198–205.
- Lal L., Li Y., Smith J., Sassano A., Uddin S., Parmar S., Tallman M.S., Minucci S., Hay N., Platanias L.C. Activation of the p70 S6 kinase by all-trans-retinoic acid in acute promyelocytic leukemia cells. *Blood.* 2005;105(4):1669–1677.
- Lee S.J., Yang E.K., Kim S.G. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma and retinoic acid X receptor alpha represses the TGFbeta1 gene via PTEN-mediated p70 ribosomal S6 kinase-1 inhibition: role for Zf9 dephosphorylation. *Mol. Pharmacol.* 2006;70(1):415–425.
- Krzyżanowska M., Steiner J., Brisch R. et al. Ribosomal DNA transcription in the dorsal raphe nucleus is increased in residual but not in paranoid schizophrenia. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2015;265(2):117–126. doi: 10.1007/s00406-014-0518-4

50. Topol A., English J.A., Flaherty E. et al. Increased abundance of translation machinery in stem cell-derived neural progenitor cells from four schizophrenia patients. *Transl. Psychiatry*. 2015;5:e662. doi: 10.1038/tp.2015.118
51. Darby M.M., Yolken R.H., Sabunciyan S. Consistently altered expression of gene sets in postmortem brains of individuals with major psychiatric disorders. *Transl. Psychiatry*. 2016;6(9):e890. doi: 10.1038/tp.2016.173
52. Ide S., Miyazaki T., Maki H., Kobayashi T. Abundance of ribosomal RNA gene copies maintains genome integrity. *Science*. 2010;327(5966):693–696. doi: 10.1126/science.1179044
53. Power R.A., Kyaga S., Uher R., MacCabe J.H., Långström N., Landen M., McGuffin P., Lewis C.M., Lichtenstein P., Svensson A.C. Fecundity of patients with schizophrenia, autism, bipolar disorder, depression, anorexia nervosa, or substance abuse vs. their unaffected siblings. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(1):22–30. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2013.268
54. Paredes S., Maggert K.A. Ribosomal DNA contributes to global chromatin regulation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2009;106(42):17829–17834. doi: 10.1073/pnas.0906811106
55. Chubb J.R., Boyle S., Perry P., Bickmore W.A. Chromatin motion is constrained by association with nuclear compartments in human cells. *Curr. Biol*. 2002;12(6):439–445.
56. Foltánková V., Legartová S., Kozubek S., Hofer M., Bártová E. DNA-damage response in chromatin of ribosomal genes and the surrounding genome. *Gene*. 2013;522(2):156–167. doi: 10.1016/j.gene.2013.03.108
57. Kobayashi T. Ribosomal RNA gene repeats, their stability and cellular senescence. *Proc. Jpn. Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci*. 2014;90(4):119–129.
58. Boskovic M., Vovk T., Kores Plesnicar B., Grabnar I. Oxidative stress in schizophrenia. *Current Neuropharmacology*. 2011;9(2):301–312.
59. Emiliani F.E., Sedlak T.W., Sawa A. Oxidative stress and schizophrenia: recent breakthroughs from an old story. *Curr. Opin. Psychiatry*. 2014;27(3):185–190.
60. Jorgensen A., Broedbaek K., Fink-Jensen A. et al. Increased systemic oxidatively generated DNA and RNA damage in schizophrenia. *Psychiatry Research*. 2013;209(3):417–423.
61. Nishioka N., Arnold S.E. Evidence for oxidative DNA damage in the hippocampus of elderly patients with chronic schizophrenia. *Am. J. Ger. Psychiatry*. 2004;12:167–175.
62. Sertan Copoglu U., Virit O., Hanifi Kokacya M. et al. Increased oxidative stress and oxidative DNA damage in non-remission schizophrenia patients. *Psychiatry Research*. 2015;229(1–2):200–205.
63. Raza M.U., Tufan T., Wang Y., Hill C., Zhu M.Y. DNA damage in major psychiatric diseases. *Neurotoxicity Research*. 2016;30(2):251–267.
64. Gao R., Penzes P. Common mechanisms of excitatory and inhibitory imbalance in schizophrenia and autism spectrum disorders. *Curr. Mol. Med*. 2015;15(2):146–167.
65. Kelleher R.J., Bear M.F. The autistic neuron: troubled translation? *Cell*. 2008;135(3):401–406. doi: 10.1016/j.cell.2008.10.017
66. Chang S., Bray S.M., Li Z., Zarnescu D.C., He C., Jin P., Warren S.T. Identification of small molecules rescuing fragile X syndrome phenotypes in *Drosophila*. *Nat. Chem. Biol*. 2008;4(4):256–263. doi: 10.1038/nchembio.78
- Topol A., English J.A., Flaherty E. et al. Increased abundance of translation machinery in stem cell-derived neural progenitor cells from four schizophrenia patients. *Transl. Psychiatry*. 2015;5:e662. doi: 10.1038/tp.2015.118
- Darby M.M., Yolken R.H., Sabunciyan S. Consistently altered expression of gene sets in postmortem brains of individuals with major psychiatric disorders. *Transl. Psychiatry*. 2016;6(9):e890. doi: 10.1038/tp.2016.173
- Ide S., Miyazaki T., Maki H., Kobayashi T. Abundance of ribosomal RNA gene copies maintains genome integrity. *Science*. 2010;327(5966):693–696. doi: 10.1126/science.1179044
- Power R.A., Kyaga S., Uher R., MacCabe J.H., Långström N., Landen M., McGuffin P., Lewis C.M., Lichtenstein P., Svensson A.C. Fecundity of patients with schizophrenia, autism, bipolar disorder, depression, anorexia nervosa, or substance abuse vs. their unaffected siblings. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(1):22–30. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2013.268
- Paredes S., Maggert K.A. Ribosomal DNA contributes to global chromatin regulation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2009;106(42):17829–17834. doi: 10.1073/pnas.0906811106
- Chubb J.R., Boyle S., Perry P., Bickmore W.A. Chromatin motion is constrained by association with nuclear compartments in human cells. *Curr. Biol*. 2002;12(6):439–445.
- Foltánková V., Legartová S., Kozubek S., Hofer M., Bártová E. DNA-damage response in chromatin of ribosomal genes and the surrounding genome. *Gene*. 2013;522(2):156–167. doi: 10.1016/j.gene.2013.03.108
- Kobayashi T. Ribosomal RNA gene repeats, their stability and cellular senescence. *Proc. Jpn. Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci*. 2014;90(4):119–129.
- Boskovic M., Vovk T., Kores Plesnicar B., Grabnar I. Oxidative stress in schizophrenia. *Current Neuropharmacology*. 2011;9(2):301–312.
- Emiliani F.E., Sedlak T.W., Sawa A. Oxidative stress and schizophrenia: recent breakthroughs from an old story. *Curr. Opin. Psychiatry*. 2014;27(3):185–190.
- Jorgensen A., Broedbaek K., Fink-Jensen A. et al. Increased systemic oxidatively generated DNA and RNA damage in schizophrenia. *Psychiatry Research*. 2013;209(3):417–423.
- Nishioka N., Arnold S.E. Evidence for oxidative DNA damage in the hippocampus of elderly patients with chronic schizophrenia. *Am. J. Ger. Psychiatry*. 2004;12:167–175.
- Sertan Copoglu U., Virit O., Hanifi Kokacya M. et al. Increased oxidative stress and oxidative DNA damage in non-remission schizophrenia patients. *Psychiatry Research*. 2015;229(1–2):200–205.
- Raza M.U., Tufan T., Wang Y., Hill C., Zhu M.Y. DNA damage in major psychiatric diseases. *Neurotoxicity Research*. 2016;30(2):251–267.
- Gao R., Penzes P. Common mechanisms of excitatory and inhibitory imbalance in schizophrenia and autism spectrum disorders. *Curr. Mol. Med*. 2015;15(2):146–167.
- Kelleher R.J., Bear M.F. The autistic neuron: troubled translation? *Cell*. 2008;135(3):401–406. doi: 10.1016/j.cell.2008.10.017
- Chang S., Bray S.M., Li Z., Zarnescu D.C., He C., Jin P., Warren S.T. Identification of small molecules rescuing fragile X syndrome phenotypes in *Drosophila*. *Nat. Chem. Biol*. 2008;4(4):256–263. doi: 10.1038/nchembio.78

67. Bey A.L., Jiang Y.H. Overview of mouse models of autism spectrum disorders. *Curr. Protoc. Pharmacol.* 2014;66:5.66.1–5.66.26. doi: 10.1002/0471141755.ph0566s66
68. Chen J., Lei L., Tian L., Hou F., Roper C., Ge X., Zhao Y., Chen Y., Dong Q., Tanguay R.L., Huang C. Developmental and behavioral alterations in zebrafish embryonically exposed to valproic acid (VPA): An aquatic model for autism. *Neurotoxicol. Teratol.* 2018;66:8–16. doi: 10.1016/j.ntt.2018.01.002
69. Bhattacharya A., Mamcarz M., Mullins C., Choudhury A., Boyle R.G., Smith D.G., Walker D.W., Klann E. Targeting translation control with p70 S6 kinase 1 inhibitors to reverse phenotypes in fragile X syndrome mice. *Neuropsychopharmacology.* 2016;41(8):1991–2000.
70. Gkogkas C.G., Khoutorsky A., Ran I., Rampakakis E., Nevarko T., Weatherill D.B., Vasuta C. et al. Autism-related deficits via dysregulated eIF4E-dependent translational control. *Nature.* 2013;493(7432):371–377. doi: 10.1038/nature11628
71. Buffington S.A., Huang W., Costa-Mattioli M. Translational control in synaptic plasticity and cognitive dysfunction. *Annu. Rev. Neurosci.* 2014;37:17–38. doi: 10.1146/annurev-neuro-071013-014100
72. Powers E.T., Morimoto R.I., Dillin A., Kelly J.W., Balch W.E. Biological and chemical approaches to diseases of proteostasis deficiency. *Annu. Rev. Biochem.* 2009;78:959–991. doi: 10.1146/annurev.biochem.052308.114844
73. Ehninger D., Han S., Shilyansky C., Zhou Y., Li W., David J. Reversal of learning deficits in a Tsc2+/-mouse model of tuberous sclerosis. *Nat. Med.* 2009;14(8):843–848. doi: 10.1038/nm1788
74. Трифонова Е.А., Хлебодарова Т.М., Груntenко Н.Е. Аутизм как проявление нарушения молекулярных механизмов регуляции развития и функций синапсов. *Вавиловский журнал генетики и селекции.* 2016;20(6):959–967. doi: 10.18699/VJ16.217
75. Van Driesche S.J., Martin K.C. New frontiers in RNA transport and local translation in neurons. *Dev. Neurobiol.* 2018;78(3):331–339. doi: 10.1002/dneu.22574
76. Шнайдер Н.А. Туберозный склероз: дефиниция, особенности клинического течения. *Международный неврологический журнал.* 2010;2(32):5–13.
77. Gumbinger C., Rohsbach C.B., Schulze-Bonhage A., Korinthenberg R., Zentner J., Häffner M., Fauser S. Focal cortical dysplasia: a genotype-phenotype analysis of polymorphisms and mutations in the TSC genes. *Epilepsia.* 2009;50(6):1396–1408. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01979.x
78. Kerr L.A., Blute M.L., Ryu J.H., Swensen S.J., Malek R.S. Renal angiomyolipoma in association with pulmonary lymphangioleiomyomatosis: forme fruste of tuberous sclerosis? *Urology.* 1993;41(5):440–444.
79. Hannan K.M., Brandenburger Y., Jenkins A., Sharkey K., Cavanaugh A., Rothblum L., Moss T., Poortinga G. et al. mTOR-dependent regulation of ribosomal gene transcription requires S6K1 and is mediated by phosphorylation of the carboxy-terminal activation domain of the nucleolar transcription factor UBF. *Mol. Cell. Biol.* 2003;23(23):8862–8877.
80. Lipton J.O., Sahin M. The neurology of mTOR. *Neuron.* 2014;84(2):275–291. doi: 10.1016/j.neuron.2014.09.034
- Bey A.L., Jiang Y.H. Overview of mouse models of autism spectrum disorders. *Curr. Protoc. Pharmacol.* 2014;66:5.66.1–5.66.26. doi: 10.1002/0471141755.ph0566s66
- Chen J., Lei L., Tian L., Hou F., Roper C., Ge X., Zhao Y., Chen Y., Dong Q., Tanguay R.L., Huang C. Developmental and behavioral alterations in zebrafish embryonically exposed to valproic acid (VPA): An aquatic model for autism. *Neurotoxicol. Teratol.* 2018;66:8–16. doi: 10.1016/j.ntt.2018.01.002
- Bhattacharya A., Mamcarz M., Mullins C., Choudhury A., Boyle R.G., Smith D.G., Walker D.W., Klann E. Targeting translation control with p70 S6 kinase 1 inhibitors to reverse phenotypes in fragile X syndrome mice. *Neuropsychopharmacology.* 2016;41(8):1991–2000.
- Gkogkas C.G., Khoutorsky A., Ran I., Rampakakis E., Nevarko T., Weatherill D.B., Vasuta C. et al. Autism-related deficits via dysregulated eIF4E-dependent translational control. *Nature.* 2013;493(7432):371–377. doi: 10.1038/nature11628
- Buffington S.A., Huang W., Costa-Mattioli M. Translational control in synaptic plasticity and cognitive dysfunction. *Annu. Rev. Neurosci.* 2014;37:17–38. doi: 10.1146/annurev-neuro-071013-014100
- Powers E.T., Morimoto R.I., Dillin A., Kelly J.W., Balch W.E. Biological and chemical approaches to diseases of proteostasis deficiency. *Annu. Rev. Biochem.* 2009;78:959–991. doi: 10.1146/annurev.biochem.052308.114844
- Ehninger D., Han S., Shilyansky C., Zhou Y., Li W., David J. Reversal of learning deficits in a Tsc2+/-mouse model of tuberous sclerosis. *Nat. Med.* 2009;14(8):843–848. doi: 10.1038/nm1788
- Trifonova E.A., Xlebodarova T.M., Gruntenko N.E. Autizm kak proyavlenie narusheniya molekulyarny`x mexanizmov regulyatsii razvitiya i funkciy sinapsov. *Vavilovskij zhurnal genetiki i selekcii.* 2016;20(6):959–967. doi: 10.18699/VJ16.217
- Van Driesche S.J., Martin K.C. New frontiers in RNA transport and local translation in neurons. *Dev. Neurobiol.* 2018;78(3):331–339. doi: 10.1002/dneu.22574
- Shnayder N.A. Tuberous Sclerosis: Definition, Peculiarities of Clinical Course. *International Neurological Journal (Ukraine).* 2010;2(32):5–13.
- Gumbinger C., Rohsbach C.B., Schulze-Bonhage A., Korinthenberg R., Zentner J., Häffner M., Fauser S. Focal cortical dysplasia: a genotype-phenotype analysis of polymorphisms and mutations in the TSC genes. *Epilepsia.* 2009;50(6):1396–1408. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01979.x
- Kerr L.A., Blute M.L., Ryu J.H., Swensen S.J., Malek R.S. Renal angiomyolipoma in association with pulmonary lymphangioleiomyomatosis: forme fruste of tuberous sclerosis? *Urology.* 1993;41(5):440–444.
- Hannan K.M., Brandenburger Y., Jenkins A., Sharkey K., Cavanaugh A., Rothblum L., Moss T., Poortinga G. et al. mTOR-dependent regulation of ribosomal gene transcription requires S6K1 and is mediated by phosphorylation of the carboxy-terminal activation domain of the nucleolar transcription factor UBF. *Mol. Cell. Biol.* 2003;23(23):8862–8877.
- Lipton J.O., Sahin M. The neurology of mTOR. *Neuron.* 2014;84(2):275–291. doi: 10.1016/j.neuron.2014.09.034

81. Sato A. mTOR, a potential target to treat autism spectrum disorder. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*. 2016;15(5):533–543. doi: 10.2174/1871527315666160413120638
82. Meikle L., Pollizzi K., Egnor A., Kramvis I., Lane H., Sahin M., Kwiatkowski D.J. Response of a neuronal model of tuberous sclerosis to mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors: effects on mTORC1 and Akt signaling lead to improved survival and function. *J. Neurosci*. 2008;28(21):5422–5432. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0955-08.2008
83. Buchwalter A., Hetzer M.W. Nucleolar expansion and elevated protein translation in premature aging. *Nat. Commun*. 2017;8(1):328. doi: 10.1038/s41467-017-00322-z
84. MacInnes A.W. The role of the ribosome in the regulation of longevity and lifespan extension. *Wiley Interdiscip. Rev. RNA*. 2016;7(2):198–212 doi: 10.1002/wrna.1325
85. Tiku V., Jain C., Raz Y., Nakamura S., Heestand B., Liu W., Späth M. et al. Small nucleoli are a cellular hallmark of longevity. *Nat. Commun*. 2016;8:16083. doi: 10.1038/ncomms16083
86. Kirkpatrick B., Messias E., Harvey P.D., Fernandez-Egea E., Bowie C.R. Is schizophrenia a syndrome of accelerated aging? *Schizophr. Bull*. 2008;34(6):1024–1032.
87. Kochunov P., Glahn D.C., Rowland L.M., Olvera R.L., Winkler A., Yang Y.H. et al. Testing the hypothesis of accelerated cerebral white matter aging in schizophrenia and major depression. *Biol. Psychiatry*. 2013;73(5):482–491. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.10.002
88. Koutsouleris N., Davatzikos C., Borgwardt S., Gaser C., Bottlender R., Frodl T., Falkai P. et al. Accelerated brain aging in psychiatric disorders. *Schizophr. Bull*. 2014;40(5):1140–1153. doi: 10.1093/schbul/sbt142
89. Shivakumar V., Kalmady S.V., Venkatasubramanian G., Ravi V., Gangadhar B.N. Do schizophrenia patients age early? *Asian. J. Psychiatr*. 2014;10:3–9. doi: 10.1016/j.ajp.2014.02.007
90. Schnack H.G., van Haren N.E., Nieuwenhuis M., Hulshoff H.E., Cahn W., Kahn R.S. Accelerated Brain Aging in Schizophrenia: A Longitudinal Pattern Recognition Study. *Am. J. Psychiatry*. 2016;173(6):607–616. doi: 10.1176/appi.ajp.2015.15070922
91. Sirri V., Urcuqui-Inchima S., Roussel P., Hernandez-Verdun D. Nucleolus: the fascinating nuclear body. *Histochem. Cell. Biol*. 2008;129(1):13–31.
92. Antoniali G., Lirussi L., Poletto M., Tell G. Emerging roles of the nucleolus in regulating the DNA damage response: the noncanonical DNA repair enzyme APE1/Ref-1 as a paradigmatic example. *Antioxid. Redox. Signal*. 2014;20(4):621–639. doi: 10.1089/ars.2013.5491
- Sato A. mTOR, a potential target to treat autism spectrum disorder. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*. 2016;15(5):533–543. doi: 10.2174/1871527315666160413120638
- Meikle L., Pollizzi K., Egnor A., Kramvis I., Lane H., Sahin M., Kwiatkowski D.J. Response of a neuronal model of tuberous sclerosis to mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors: effects on mTORC1 and Akt signaling lead to improved survival and function. *J. Neurosci*. 2008;28(21):5422–5432. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0955-08.2008
- Buchwalter A., Hetzer M.W. Nucleolar expansion and elevated protein translation in premature aging. *Nat. Commun*. 2017;8(1):328. doi: 10.1038/s41467-017-00322-z
- MacInnes A.W. The role of the ribosome in the regulation of longevity and lifespan extension. *Wiley Interdiscip. Rev. RNA*. 2016;7(2):198–212 doi: 10.1002/wrna.1325
- Tiku V., Jain C., Raz Y., Nakamura S., Heestand B., Liu W., Späth M. et al. Small nucleoli are a cellular hallmark of longevity. *Nat. Commun*. 2016;8:16083. doi: 10.1038/ncomms16083
- Kirkpatrick B., Messias E., Harvey P.D., Fernandez-Egea E., Bowie C.R. Is schizophrenia a syndrome of accelerated aging? *Schizophr. Bull*. 2008;34(6):1024–1032.
- Kochunov P., Glahn D.C., Rowland L.M., Olvera R.L., Winkler A., Yang Y.H. et al. Testing the hypothesis of accelerated cerebral white matter aging in schizophrenia and major depression. *Biol. Psychiatry*. 2013;73(5):482–491. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.10.002
- Koutsouleris N., Davatzikos C., Borgwardt S., Gaser C., Bottlender R., Frodl T., Falkai P. et al. Accelerated brain aging in schizophrenia and beyond: a neuroanatomical marker of psychiatric disorders. *Schizophr. Bull*. 2014;40(5):1140–1153. doi: 10.1093/schbul/sbt142
- Shivakumar V., Kalmady S.V., Venkatasubramanian G., Ravi V., Gangadhar B.N. Do schizophrenia patients age early? *Asian. J. Psychiatr*. 2014;10:3–9. doi: 10.1016/j.ajp.2014.02.007
- Schnack H.G., van Haren N.E., Nieuwenhuis M., Hulshoff H.E., Cahn W., Kahn R.S. Accelerated Brain Aging in Schizophrenia: A Longitudinal Pattern Recognition Study. *Am. J. Psychiatry*. 2016;173(6):607–616. doi: 10.1176/appi.ajp.2015.15070922
- Sirri V., Urcuqui-Inchima S., Roussel P., Hernandez-Verdun D. Nucleolus: the fascinating nuclear body. *Histochem. Cell. Biol*. 2008;129(1):13–31.
- Antonioli G., Lirussi L., Poletto M., Tell G. Emerging roles of the nucleolus in regulating the DNA damage response: the noncanonical DNA repair enzyme APE1/Ref-1 as a paradigmatic example. *Antioxid. Redox. Signal*. 2014;20(4):621–639. doi: 10.1089/ars.2013.5491

Пороховник Лев Николаевич, кандидат биологических наук, лаборатория молекулярной биологии, МГНЦ ФАНО, Москва, РФ

E-mail: med-gen@mail.ru

Вейко Наталья Николаевна, доктор биологических наук, лаборатория молекулярной биологии, МГНЦ ФАНО, Москва, РФ

E-mail: satelit32006@yandex.ru

Ершова Елизавета Сергеевна, кандидат биологических наук, научный сотрудник, лаборатория молекулярной биологии, МГНЦ ФАНО, Москва, РФ

E-mail: es-ershova@rambler.ru

Костюк Георгий Петрович, доктор медицинских наук, профессор, главный врач, ГБУЗ «ПКБ № 1 им. Н.А. Алексеева», Москва, РФ

E-mail: pkb1@zdrav.mos.ru

Захарова Наталья Вячеслововна, кандидат медицинских наук, ГБУЗ «ПКБ № 1 им. Н.А. Алексеева», Москва, РФ

E-mail: nataliza80@gmail.com

Горбачевская Наталья Леонидовна, доктор биологических наук, профессор, лаборатория нейрофизиологии, ФГБНУ НЦПЗ, Москва, РФ

E-mail: gorbachevskaya@yandex.ru

Костюк Светлана Викторовна, доктор биологических наук, лаборатория молекулярной биологии, МГНЦ ФАНО, Москва, РФ

E-mail: svet-vk@yandex.ru

Porokhovnik Lev N., PhD, candidate of biological sciences, laboratory of molecular biology, FSBSI «Research Centre for Medical Genetics», Moscow, RF

E-mail: med-gen@mail.ru

Veiko Nataliya N., PhD, docteur es sciences, laboratory of molecular biology, FSBSI «Research Centre for Medical Genetics», Moscow, RF

E-mail: satelit32006@yandex.ru

Ershova Elisaveta S., PhD, candidate of biological sciences, laboratory of molecular biology, FSBSI «Research Centre for Medical Genetics», Moscow, RF

E-mail: es-ershova@rambler.ru

Kostyuk Georgy P., PhD, MD, professor, head doctor of the State Healthcare Institution «Psychiatric Clinical Hospital № 1 name after N.A. Alekseev» Healthcare Department of Moscow, Moscow, RF

E-mail: pkb1@zdrav.mos.ru

Zakharova Nataliya V., PhD, MD, State Healthcare Institution «Psychiatric Clinical Hospital № 1 name after N.A. Alekseev» Healthcare Department of Moscow, Moscow, RF

E-mail: nataliza80@gmail.com

Gorbachevskaya Nataliya L., PhD, docteur es sciences, professor, laboratory of neurophysiology, FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, RF

E-mail: gorbachevskaya@yandex.ru

Kostyuk Svetlana V., PhD, docteur es sciences, laboratory of molecular biology, FSBSI «Research Centre for Medical Genetics», Moscow, RF

E-mail: svet-vk@yandex.ru

Поступила 22.03.2018

Принята 24.04.2018

УДК 616.89; 616.89-02-085

DOI: 10.30629/2618-6667-2018-78-106-115

Современные тенденции патогенетической терапии тревоги. Часть 2**Current trends in the pathogenetic therapy of anxiety disorders. Part 2**Терещенко О.Н.¹, Кост Н.В.¹, Медведев В.Э.²¹ ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, РФTereshchenko O.N.¹, Kost N.V.¹, Medvedev V.E.²¹ FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, RF² FNMO Medical Institute, «Peoples' Friendship University of Russia», Moscow, RF

Цель: представить во 2-й части обзора современные данные зарубежной и отечественной литературы, посвященные терапии расстройств тревожно-депрессивного спектра.

Результаты: рассмотрены различные классы препаратов с анксиолитическим и антидепрессивным эффектами, их преимущества и недостатки. Особое внимание уделено пептидной регуляции тревоги как одного из перспективных направлений разработки новых препаратов с анксиолитическим действием. В этом ключе представлены собственные данные исследования эффективности и безопасности терапии пациентов с тревожно-ипохондрическими расстройствами пептидным препаратом Селанк в сочетании с бензодиазепиновым транквилизатором феназепамом.

Выводы: полученные результаты расширяют возможности патогенетической терапии расстройств тревожного спектра.

Ключевые слова: тревога; тревожно-депрессивные расстройства; пептидная регуляция; патогенетическая терапия; анксиолитик; антидепрессант; Селанк

The aim was to present the current foreign and domestic literature data on the treatment of anxiety-depressive spectrum disorders in part 2 of the review.

Results: various classes of drugs with anxiolytic and antidepressant effects were considered, as well as their advantages and disadvantages. Special attention was paid to the peptide regulation of anxiety as one of the perspective directions, concerning the development of new drugs with anxiolytic activity. In this vein, the data of our own study, regarding the efficacy and safety of therapy of patients with anxiety-hypochondriac disorders using peptide drug Selank in combination with benzodiazepine tranquilizer phenazepam, was presented.

Conclusions: the obtained data expands the possibilities of pathogenetic therapy of anxiety spectrum disorders.

Keywords: anxiety; anxious-depressive disorders; peptide regulation; pathogenetic therapy; anxiolytic; antidepressant, Selank

В настоящее время к лекарственным препаратам при лечении тревожных и невротоподобных расстройств, в том числе коморбидных соматическим заболеваниям, предъявляются высокие требования. Средства современной фармакотерапии должны способствовать улучшению качества жизни больных, поэтому разработка, изучение и внедрение новых анксиолитиков остаются актуальными задачами.

Психические расстройства тревожного спектра значительно распространены и имеют склонность к хронизации [1], ухудшают качество жизни, социальную и профессиональную адаптацию больного [2].

Одним из наиболее эффективных методов терапии тревожных расстройств, своего рода «золотым стандартом», является использование бензодиазепиновых транквилизаторов [3].

К настоящему времени синтезировано большое количество (около 50) бензодиазепиновых препаратов, различающихся по многим характеристикам [3]. Спектр

фармакологических эффектов бензодиазепинов включает анксиолитический, седативный (гипнотический), миорелаксирующий, вегетостабилизирующий и противосудорожный. Препараты реализуют свое действие, связываясь с центрами аллостерической регуляции, расположенными на ГАМК-рецепторах, что повышает их чувствительность к ГАМК. Так как ГАМК-А- и ГАМК-В-рецепторы являются лигандзависимыми ионными каналами, то при повышении чувствительности рецепторов к ГАМК частота открытия ионных каналов увеличивается, и внутрь нейрона поступают отрицательно заряженные ионы хлора, вызывая гиперполяризацию нейрональной мембраны и развитие торможения [4].

Вместе с тем анксиолитики бензодиазепиновой группы обладают рядом выраженных побочных эффектов, по большей части также опосредованных избыточной ГАМК-активацией: изменение психомоторного статуса, избыточное седативное и гипнотическое действие, развитие синдрома отмены, высокий риск зави-

ствие Селанка, так и нивелирование побочных эффектов феназепама.

Механизм анксиолитической и прокогнитивной (ноотропной) активности Селанка, возможно, отчасти связан и с его иммуномодулирующими свойствами [54], поскольку нарушения регуляции иммунитета в ЦНС в настоящее время рассматривается как одно из звеньев патогенеза психических расстройств [55, 56]. Действительно, показано, что уже через 48 ч после введения Селанка в гиппокампе экспериментальных животных изменяется экспрессия не только генов, задействованных в регуляции ангиогенеза, но и нескольких (более 10) иммунных генов [52], что может обуславливать пролонгированный анксиолитический эффект пептидного препарата, сохраняющийся после отмены его приема.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Положительные результаты использования Селанка в качестве анксиолитика, обладающего активирующим влиянием на головной мозг, в том числе на когнитивные процессы и не имеющего типичных побочных эффектов «эталонных» противотревожных средств, заставляют задуматься о смене парадигмы лечения тревожных расстройств. Представляется перспективной разработка пептидергических анксиолитиков и модуляция терапевтических воздействий сочетанием противотревожных средств, различных по происхождению и механизму действия.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Noyes R., Clanc J., Hoenk P.R., Slymen D.J. The prognosis of anxiety neurosis. *Archives of General Psychiatry*. 1980;37(2):173–178.
2. Wittchen H.U., Carter R.M., Pfister H., Montgomery S.A., Kessler R.C. Disabilities and quality of life in pure and comorbid generalized anxiety disorder and major depression in a national survey. *Int. Clin. Psychopharmacol*. 2000;15(6):319–328.
3. Погосова Г.В. Современные подходы к диагностике и лечению расстройств депрессивного спектра в общей медицинской практике. Методическое пособие для врачей. ФГУ ГНИЦ профилактической медицины Росздрава, 2015.
4. Olsen R. W., Betz H. GABA and glycine. In: Siegel G.J., Albers R.W., Brady S., Price D.D. (eds.). *Basic Neurochemistry: molecular, cellular and medical aspects*. 7th. Elsevier; 2006:291–302.
5. Аведисова А.С., Ястребов Д.В., Костачева Е.А. Фармако-эпидемиологический анализ амбулаторного назначения транквилизаторов группы бензодиазепина в психиатрических учреждениях. *Рос. психиатрический журнал*. 2005;4:10–12.
6. Ashton H. Drug dependency: benzodiazepines. In: Ayers S., Baum A., McManus C., Newman S. (eds.). *Cambridge Handbook of Psychology, Health and Medicine*. 2nd. ed. Cambridge University Press, 2007:675–678.
7. Клиническая фармакология. Под ред. А.Г. Гилмана. Т. 1. М.: Практика, 2006.
8. Гидазепам. Отв. ред. С.А. Андронати. Киев: Наукова думка, 1992.
9. Клинические эффекты бензодиазепиновых транквилизаторов в психиатрии и общей медицине. Под ред. А.Б. Смулевича, М.Ю. Дробизева, С.В. Иванова. М.: Медиа Сфера, 2005.
10. Ramakrishnan K., Shield D.C. Treatment options for insomnia. *American Family Physician*. 76(4):517–526.
11. Argyropoulos S.V., Sandford J.J., Nutt D.J. The psychobiology of anxiolytic drugs. Part 2: pharmacological treatments of anxiety. *Pharmacol. Ther.* 2000;88:213–227.
12. Рациональная фармакотерапия в психиатрической практике: Руководство для практикующих врачей. Под ред. Ю.А. Александровского, Н.Г. Незнанова. М.: Литтерра, 2014.
- Noyes R., Clanc J., Hoenk P.R., Slymen D.J. The prognosis of anxiety neurosis. *Archives of General Psychiatry*. 1980;37(2):173–178.
- Wittchen H.U., Carter R.M., Pfister H., Montgomery S.A., Kessler R.C. Disabilities and quality of life in pure and comorbid generalized anxiety disorder and major depression in a national survey. *Int. Clin. Psychopharmacol*. 2000;15(6):319–328.
- Pogosova G.V. Modern approaches to diagnosis and treatment of depressive disorders in both practices. Manual for doctors. FGU GNITS profilakticheskoy meditsiny Roszdrava, 2015. (In Russ.)
- Olsen R. W., Betz H. GABA and glycine. In: Siegel G.J., Albers R.W., Brady S., Price D.D. (eds.). *Basic Neurochemistry: molecular, cellular and medical aspects*. 7th. Elsevier; 2006:291–302.
- Avedisova A.S., Yastrebov D.V., Kostacheva Ye.A. Pharmacoepidemiological analysis of outpatient appointments tranquilizers benzodiazepine group in psychiatric institutions. *Ros. Psikhiatricheskii zhurnal*. 2005;4:10–12. (In Russ.)
- Ashton H. Drug dependency: benzodiazepines. In: Ayers S., Baum A., McManus C., Newman S. (eds.). *Cambridge Handbook of Psychology, Health and Medicine*. 2nd. ed. Cambridge University Press, 2007:675–678.
- Gilman A.G. (ed.) *Clinical Pharmacology*. Vol. 1. М.: Praktika, 2006. (In Russ.)
- Andronati S.A. (ed.) *Gidazepam*. Kiev: Naukova dumka, 1992. (In Russ.)
- Smulevich A.B., Drobizhev M.Yu., Ivanov S.V. (eds.) *Clinical effects of benzodiazepine tranquilizers in psychiatry and general medicine*. М.: Media Sfera, 2005. (In Russ.)
- Ramakrishnan K., Shield D.C. Treatment options for insomnia. *American Family Physician*; 76(4):517–526.
- Argyropoulos S.V., Sandford J.J., Nutt D.J. The psychobiology of anxiolytic drugs. Part 2: pharmacological treatments of anxiety. *Pharmacol. Ther.* 2000;88:213–227.
- Rational pharmacotherapy in psychiatric practice: a guide for clinicians. (eds.) Aleksandrovskiy Yu.A., Neznakov N.G. М.: Litterra, 2014. (In Russ.)

13. Пискунов М.В., Кривенков А.Н., Рейхель Н.В. Зависимость от прегабалина («лирика»): обзор литературы и собственные клинические наблюдения. *Наркология*. 2013;4:52–56.
14. Середенин С.Б., Воронин М.В. Нейрорецепторные механизмы действия афобазола. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2009;72(1):3–11.
15. Ковалев Г.И., Старикова Н.А. Пантогам-актив, механизм фармакологического действия. *РМЖ: неврология*. 2010;18(21):1–4.
16. Воронина Т.А. Антиоксидант мексидол. Основные нейropsychотропные эффекты и механизм действия. *Психофармакология. Биол. наркология*. 2001;1(1):2–12.
17. Rickels K., Downing R., Schweizer E., Hassman H. Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder. A placebo-controlled comparison of imipramine, trazodone and diazepam. *Archives of General Psychiatry*. 1993;50(11):884–895.
18. Справочное руководство по психофармакологическим и противосудорожным препаратам, разрешенным к применению в России. Под ред. С.Н. Мосолова. 2-е изд. М.: Бином, 2004.
19. Leiblum S.R. Principles and practice of sex therapy. 4th ed. New York: The Guilford Press, 2006.
20. Аведисова А.С., Захарова К.В., Марачев М.П. Эффективность вальдоксана (агомелатин) при лечении пациентов тревожной депрессией в рамках большого депрессивного расстройства: результаты обсервационной программы «Джаз». *Психиатрия и психофарм*. 2009;6:15–19.
21. Европейский публичный отчет — вальдоксан. Доступно по: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/valdoxan/H-915-en6.pdf>
22. Millan M.J. Anxiolytic properties of agomelatine, an antidepressant with melatonergic and serotonergic properties: role of 5-HT_{2C} receptor blockade. *Psychopharmacology*. 2005;177:448–459.
23. Психиатрия: Руководство для врачей: в 2 т. Под ред. А.С. Тиганова. М.: Медицина, 2012.
24. Gershon S., Eison A.S. Anxiolytic profiles. *J. Clin. Psychiatry*. 1983;44(11, Pt 2):45–57.
25. Reinscheid R.K. Pharmacological characterization of human and murine neuropeptides receptor variants. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2005;315(3):1338–1345.
26. Ашмарин И.П. Биохимия мозга: Учебное пособие. Под ред. И.П. Ашмарина, П.В. Стукалова, Н. Д. Ещенко. СПб.: Изд-во СПб. ун-та, 1999.
27. Кост Н.В., Мешавкин В.К., Зозуля А.А. Нейропептиды в регуляции тревоги. *Психиатрия*. 2010;4:64–75.
28. Aboufatima R., Chait A., Dalal A., De Beaurepaire R. Calcitonin-induced impairment in conditioning is antagonized by chronic antidepressant drug treatment. *Therapie*. 1999;54(5):573–577.
29. Гомазков О.А. Функциональная биохимия регуляторных пептидов. М.: Наука, 1993.
30. Ströhle A., Feller C., Strasburger C.J., Heinz A., Dimeo F. Anxiety modulation by the heart? Aerobic exercise and atrial natriuretic peptide. *Psychoneuroendocrinology*. 2006;31(9):1127–1130.
- Piskunov M.V., Krivenkov A.N., Reykhel' N.V. Dependence on pregabalin («lyrics»): a review of the literature and own clinical observations. *Narkologiya*. 2013;4:52–56. (In Russ.)
- Seredenin S.B., Voronin M.V. Neuroreceptor mechanisms of the afobazole effect. *Eksperimental'naia i klinicheskaia farmakologiya*. 2009;72(1):3–11. (In Russ.)
- Kovalev G.I., Starikova N.A. Pantogam-aktiv, mechanism of pharmacological actions. *RMZH: nevrologiya*. 2010;18(21):1–4. (In Russ.)
- Voronina T.A. Antioxidant mexidol. Basic neuropsychotropic effects and mechanism of action. *Psikhofarmakologiya. Biol. narkologiya*. 2001;1(1):2–12. (In Russ.)
- Rickels K., Downing R., Schweizer E., Hassman H. Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder. A placebo-controlled comparison of imipramine, trazodone and diazepam. *Archives of General Psychiatry*. 1993;50(11):884–895.
- Mosolov S.N. (ed.) Guide to psychopharmacological and antiepileptic drugs authorized for use in Russia. 2nd ed. M.: Binom, 2004. (In Russ.)
- Leiblum S.R. Principles and practice of sex therapy. 4th ed. New York: The Guilford Press, 2006.
- Avedisova A.S., Zakharova K.V., Marachev M.P. Efficacy of valdoxan (agomelatine) when treating patients with anxiety depression within major depressive disorder: results from the program «Jazz». *Psikhiatriya i psikhofarm*. 2009;6:15–19. (In Russ.)
- European public report — valdoxan. Available at: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/valdoxan/H-915-en6.pdf>
- Millan M.J. Anxiolytic properties of agomelatine, an antidepressant with melatonergic and serotonergic properties: role of 5-HT_{2C} receptor blockade. *Psychopharmacology*. 2005;177:448–459.
- Psychiatry: A two-volume manual for physicians. Tiganov A.S. (ed.). Moscow: Meditsina, 2012. (In Russ.)
- Gershon S., Eison A.S. Anxiolytic profiles. *J. Clin. Psychiatry*. 1983;44(11, Pt 2):45–57.
- Reinscheid R.K. Pharmacological characterization of human and murine neuropeptides receptor variants. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2005;315(3):1338–1345.
- Ashmarin I.P. Biochemistry of the brain: Tutorial. Ashmarin I.P., Stukalov P.V., Yeshchenko N.D. (eds.). SPb.: Izd-vo SPb. un-ta, 1999. (In Russ.)
- Kost N.V., Meshavkin V.K., Zozulya A.A. Neuropeptides in regulating anxiety. *Psikhiatriya*. 2010;4:64–75. (In Russ.)
- Aboufatima R., Chait A., Dalal A., De Beaurepaire R. Calcitonin-induced impairment in conditioning is antagonized by chronic antidepressant drug treatment. *Therapie*. 1999;54(5):573–577.
- Gomazkov O.A. *Functional biochemistry of regulatory peptides*. M.: Nauka, 1993. (In Russ.)
- Ströhle A., Feller C., Strasburger C.J., Heinz A., Dimeo F. Anxiety modulation by the heart? Aerobic exercise and atrial natriuretic peptide. *Psychoneuroendocrinology*. 2006;31(9):1127–1130.

31. Wiedemann K., Jahn H., Kellner M. Effects of natriuretic peptides upon hypothalamo-pituitary-adrenocortical system activity and anxiety behavior. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2000;108(1):5–13.
32. Середенин С.Б. Создание новых анксиолитиков с позиций мультифакториального контроля тревожных реакций. *Психофармакология и биологическая наркология.* 2007;7(4):1944.
33. Каменский А.А., Антонова Л.В., Самойлова Н.А., Галкин О.М., Андреев С.М., Ашмарин И.П. Возбуждающее действие тафтсина на активность белых крыс. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 1980;89(7):43–45.
34. Туровецкий В.Б., Золотилин С.А., Сарычева Н.Ю., Каменский А.А. Влияние тафтсина на функциональную активность и внутриклеточный pH перитонеальных макрофагов мышей. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 1994;117(3):265–267.
35. Cillari E., Arcoleo E., Dieli M. The macrophage activating tetrapeptide tuftsin induces nitric oxide synthesis and stimulates murine macrophages to kill *Leishmania* parasites in vitro. *Infect. Immun.* 1994;62(6):2649–2652.
36. Nishioka K., Amoscato A.A., Babcock G.F., Banks R.A., Phillips J.H. Tuftsin: an immunomodulating peptide hormone and its clinical potential as a natural biological response modifier. *Cancer Invest.* 1984;2(1):39–49.
37. Вальдман А.В., Козловская М.М., Ашмарин И.П., Минева М.Ф., Анохин К.В. Центральные эффекты тетрапептида тафцина. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 1981;92(7):31–33.
38. Клуша В.Е. Пептиды — регуляторы функций мозга. Рига: Зинятие, 1984.
39. Семенова Т.П. Оптимизация процессов обучения и памяти. Пушкино: ОНТИ ГШЦ РАН, 1992.
40. Козловская М.М., Середенин С.Б., Козловский И.И., Вальдман Е.А., Андреева Л.А., Мясоедов Н.Ф. Сравнительное изучение фрагментов тафтсина на показатели условной реакции пассивного избегания. *Химико-фармацевтический журнал.* 2001;35(3):3–5.
41. Вальдман А.В., Александровский К.А. Психотерапия невротических расстройств. М.: Медицина, 1987.
42. Kozlovskaya M.M., Kozlovskii I.I., Val'dman E.A. Selank and short peptides of the tuftsin family in the regulation of adaptive behavior in stress. *Neurosci. Behav. Physiol.* 2003;33(9):853–860.
43. Середенин С.Б., Козловская М.М., Семенова Т.П. Особенности анксиолитического действия тафцина и его аналога ТП-7 на поведение и обмен серотонина в мозге крыс с хронической депривацией активности серотонинергической системы. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 1995;58(6):3–6.
44. Соколов О.Ю., Мешавкин В.К., Кост Н.В., Зозуля А.А. Сравнительный анализ поведенческих эффектов селанка и его действия на активность энкефалин деградирующих ферментов плазмы крови мышей с различным фенотипом эмоционально-стрессовых реакций. *Бюл. экспериментальной биологии и медицины.* 2002;133(2):158–161.
45. Середенин С.Б., Козловская М.М., Щербаклова О.В. Сравнительное влияние гептапептида ТП-7 и его лекарственной формы на обучение, память и исследовательское поведение крыс с интактной и разрушенной катехоламинергической системой. *Хим.-фарм. журн.* 1996;30(5):12–14.
- Wiedemann K., Jahn H., Kellner M. Effects of natriuretic peptides upon hypothalamo-pituitary-adrenocortical system activity and anxiety behavior. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2000;108(1):5–13.
- Seredenin S.B. Creating new anxiolytics on the base of multi-factor control of anxiety reactions. *Psikhofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya.* 2007;7:1944. (In Russ.)
- Kamenskiy A.A., Antonova L.V., Samoylova N.A., Galkin O.M., Andreyev S.M., Ashmarin I.P. Excitatory action of taftsin on the activity of white rats. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny.* 1980;89(7):43–45. (In Russ.)
- Turovetskiy V.B., Zolotilin S.A., Sarycheva N.Yu., Kamenskiy A.A. Influence of taftsin on the functional activity and intracellular pH of mice peritoneal macrophages. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny.* 1994;117(3):265–267. (In Russ.)
- Cillari E., Arcoleo E., Dieli M. The macrophage activating tetrapeptide tuftsin induces nitric oxide synthesis and stimulates murine macrophages to kill *Leishmania* parasites in vitro. *Infect. Immun.* 1994;62(6):2649–2652.
- Nishioka K., Amoscato A.A., Babcock G.F., Banks R.A., Phillips J.H. Tuftsin: an immunomodulating peptide hormone and its clinical potential as a natural biological response modifier. *Cancer Invest.* 1984;2(1):39–49.
- Val'dman A.V., Kozlovskaya M.M., Ashmarin I.P., Mineyeva M.F., Anokhin K.V. Central effects tetrapeptide taftsin. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny.* 1981;92(7):31–33. (In Russ.)
- Klusha V.Ye. Peptides — regulators of brain functions. Riga: Zinyatiye, 1984. (In Russ.)
- Semenova T.P. Optimization of the processes of learning and memory. Pushchino: ONTI GSHTS RAN, 1992. (In Russ.)
- Kozlovskaya M.M., Seredenin S.B., Kozlovskii I.I., Val'dman E.A., Andreyeva L.A., Myasoyedov N.F. Comparative study of the taftsin fragments influence on conditional passive avoidance reactions. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal.* 2001;35(3):3–5. (In Russ.)
- Val'dman A.V., Aleksandrovskiy K.A. Drug therapy of neurotic disorders. M.: Meditsina, 1987. (In Russ.)
- Kozlovskaya M.M., Kozlovskii I.I., Val'dman E.A. Selank and short peptides of the tuftsin family in the regulation of adaptive behavior in stress. *Neurosci. Behav. Physiol.* 2003;33(9):853–860.
- Seredenin S.B., Kozlovskaya M.M., Semenova T.P. Particularly of anxiolytic action of taftsin and its analogue TP-7 on behaviour and serotonin exchange in the brain of rats with chronic serotonergic activity system deprivation. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya.* 1995;58(6):3–6. (In Russ.)
- Sokolov O. YU., Meshavkin V.K., Kost N.V., Zozulya A.A. A comparative analysis of the behavioral effects of Selank and its action on the activity of enkephalin-degrading enzymes in blood plasma of mice with different emotional stress reactions phenotype. *Byul. eksperimental'noy biologii i meditsiny.* 2002;133(2):158–161. (In Russ.)
- Seredenin S.B., Kozlovskaya M.M., Shcherbakova O.V. Comparative impact of heptapeptide TP-7 and its dosage form on learning, memory and behavior of rats with intact research and destroyed catecholaminergic system. *Khim.-farm zhurn.* 1996;30(5):12–14. (In Russ.)

46. Незнамов Г.Г., Телешова Е.С., Бочкарев В.К., Козловская М.М., Кошелев В.В. Результаты клинико-фармакологического исследования пептидного препарата селанк в качестве анксиолитического средства. *Соц. и клин. психиатрия*. 2003;4:28–36.
47. Зозуля А.А., Незнамов Г.Г., Сюняков Т.С., Кост Н.В., Габаева М.В., Соколов О.Ю., Серебрякова Е.В., Сиранчиева О.А., Андриященко А.В., Телешева Е.С., Сюняков С.А., Смулевич А.Б., Мясоедов Н.Ф., Середенин С.Б. Эффективность и механизмы действия нового пептидного анксиолитика Селанк при терапии генерализованного тревожного расстройства и неврастении. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2008;4:16–22.
48. Телешова Е.С., Бочкарев В.К., Сюняков Т.С., Бугаева Т.П., Незнамов Г.Г. Результаты клинико-фармакологического исследования пептидного анксиолитика селанка. *Психиатрия*. 2010;4:26–35.
49. Медведев В.Э., Терещенко О.Н., Израелян А.Ю., Чобану И.К., Кост Н.В., Соколов О.Ю., Мясоедов Н.Ф. Анксиолитический эффект и переносимость Селанк в сравнении с феназепамом при терапии тревожных расстройств. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(7):17–22.
50. Медведев В.Э., Терещенко О.Н., Израелян А.Ю., Чобану И.К., Кост Н.В., Соколов О.Ю., Мясоедов Н.Ф. Оптимизация терапии тревожных расстройств пептидным препаратом селанк. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(6):33–40. doi: 10.17116/jnevro20151156133-40
51. Золотарев Ю.А., Дадаян А.К., Долотов О.М. и др. Равномерно меченные тритием пептиды в исследованиях по их специфическому связыванию и биodeградации *in vivo* и *in vitro*. *Биоорганическая химия*. 2006;32(2):183–191.
52. Коломин Т.А., Агапова Т.Ю., Агниулин Я.В., Шрам С.И., Шадрин М.И., Сломинский П.А., Лимборская С.А., Мясоедов Н.Ф. Изменение транскриптома в гиппокампе под действием аналога тафтсина Селанк. *Ж. высш. нерв. деят. им. И.П. Павлова*. 2013;63(3):365–374.
53. Наркевич В.Б., Кудрин В.С., Клодт П.М., Покровский А.А., Козловская М.М., Майский А.И., Раевский К.С. Влияние гептапептида селанк на содержание моноаминов и их метаболитов в мозге мышей BALB/C и C57BL/6. Сравнительное исследование. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2008;71(5):8–12.
54. Учакина О.Н., Учакин П.Н., Мясоедов Н.Ф., Андреева Л.А., Шевченко В.Е., Мезенцева М.В., Габаева М.В., Соколов О.Ю., Зозуля А.А., Ершов Ф.И. Иммуномодулирующее действие селанк на пациентов с тревожно-астеническими расстройствами. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2008;108(5):71–75.
55. Отман И.Н., Зозуля С.А., Сарманова З.В., Ключник Т.П. Воспалительные и аутоиммунные реакции при различных формах расстройств функционирования нервной системы. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2015;(3):81–88.
56. Тиганов А.С., Копейко Г.И., Брусов О.С., Ключник Т.П. Новое в исследовании патогенеза и терапии эндогенной депрессии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(11):65–72.
- Neznamov G.G., Teleshova Ye.S., Bochkarev V.K., Kozlovskaya M.M., Koshelev V.V. Results of clinical pharmacological studies of peptide drug selank as anxiolytic. *Sots. i klin. Psikhiatrriya*. 2003;4:28–36. (In Russ.)
- Zozulya A.A., Neznamov G.G., Syunyakov T.S., Kost N.V., Gabaeva M.V., Sokolov O.Yu., Serebryakova E.V., Siranchieva O.A., Andryuschenko A.V., Teleshova Ye.S., Syunyakov S.A., Smulevich A.B., Myasoedov N.F., Seredenin S.B. Efficacy and mechanisms of action of new peptide anxiolytic Selank in the treatment of generalized anxiety disorder and neurasthenia. *Zhurnal neurologii i psikhiatrrii im. S.S. Korsakova*. 2008;4:16–22. (In Russ.)
- Teleshova E.S., Bochkarev V.K., Sjunjakov T.S., Bugaeva T.P., Neznamov G.G. Results of clinical pharmacological studies of peptide drug selank. *Psychiatry*. 2010;4:26–35. (In Russ.)
- Medvedev V.E., Tereshchenko O.N., Israyelyan A.Yu., Chobanu I.K., Kost N.V., Sokolov O.YU., Myasoyedov N.F. Anxiolytic effect and tolerability of Selank compared with phenazepam in the treatment of anxiety disorders. *Zhurnal neurologii i psikhiatrrii im. S.S. Korsakova*. 2014;114(7):17–22. (In Russ.)
- Medvedev V.E., Tereshchenko O.N., Israyelyan A.Yu., Chobanu I.K., Kost N.V., Sokolov O.Yu., Myasoyedov N.F. Optimization of anxiety disorders therapy by peptide drug Selank. *Zhurnal neurologii i psikhiatrrii im. S.S. Korsakova*. 2015;115(6):33–40. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro20151156133-40
- Zolotarev Iu.A., Dadaian A.K., Dolotov O.V. и др. Evenly tritium-labeled peptides and their *in vivo* and *in vitro* biodegradation. *Bioorg. Khim*. 2006;32(2):183–191. (In Russ.)
- Kolomin T.A., Agapova T.Iu., Agniullin Ia.V., Shram S.I., Shadrina M.I., Slominskiy P.A., Limborskaia S.A., Miasoedov N.F. Transcriptome alteration in hippocampus under the treatment of tuftsin analog Selank. *Zh. Vyssh. Nerv. Deiat. im. I.P. Pavlova*. 2013;63(3):365–374. (In Russ.)
- Narkevich V.B., Kudrin V.S., Klodt P.M., Pokrovskiy A.A., Kozlovskaya M.M., Mayskiy A.I., Rayevskiy K.S. Influence of heptapeptide selank on monoamine and their metabolites content in the brain of mice BALB/C and C57BL/6. A comparative study. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2008;71(5):8–12. (In Russ.)
- Uchakina O.N., Uchakin P.N., Miasoedov N.F., Andreeva L.A., Shcherbenko V.E., Mezentseva M.V., Gabaeva M.V., Sokolov O.Iu., Zozulya A.A., Ershov F.I. Immunomodulatory effects of selank in patients with anxiety-asthenic disorders. *Zhurnal neurologii i psikhiatrrii im. S.S. Korsakova*. 2008;108(5):71–75. (In Russ.)
- Otman I.N., Zozulya S.A., Sarmanova Z.V., Klushnik T.P. Inflammatory and autoimmune reactions in different forms of nervous system functioning disorders. *Patol. Fiziol. Eksp. Ter*. 2015;(3):81–88. (In Russ.)
- Tiganov A.S., Kopeiko G.I., Brusov O.S., Klyushnik T.P. New findings in the study of the pathogenesis and treatment of endogenous depression. *Zhurnal neurologii i psikhiatrrii im. S.S. Korsakova*. 2012;112(11):65–72. (In Russ.)

Терещенко Олеся Николаевна, лаборатория патофизиологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ

E-mail: Tereshchenko.Olessya@yandex.ru

Кост Наталия Всеволодовна, доктор биологических наук, профессор, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ

E-mail: nat-kost@yandex.ru

Медведев Владимир Эрнстович, кандидат медицинских наук, доцент, кафедра психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии, ФНМО Медицинский институт, Российский университет дружбы народов, Москва, РФ

E-mail: medvedev_ve@rudn.university, melkorcord@gmail.com

Tereshchenko Olessya N., MD, laboratory of pathophysiology, FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, RF

E-mail: Tereshchenko.Olessya@yandex.ru

Kost Natalya V., PhD, doctor of biological sciences, professor, FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, RF

E-mail: nat-kost@yandex.ru

Medvedev Vladymyr E., PhD, MD, associate professor, department of psychiatry, psychotherapy and psychosomatic pathology, FNMO Medical Institute, «Peoples' Friendship University of Russia», Moscow, RF

E-mail: medvedev_ve@rudn.university, melkorcord@gmail.com

Поступила 23.04.2018

Принята 24.04.2018

УДК 616.89

DOI: 10.30629/2618-6667-2018-78-116-126

Лонгитюдные исследования рано дебютировавших расстройств шизофренического спектра**Longitudinal studies of early-onset disorders of the schizophrenic spectrum****Шмакова О.П.**

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ

Shmakova O.P.

FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, RF



116

Продолжительные по времени наблюдения больных в детской и подростковой клинической и социальной психиатрии способствуют решению проблем диагностики, лечения и реабилитации этого контингента больных.

Цель обзора: по данным научных публикаций представить историю и современное состояние проблемы клинико-социальных последствий детских и подростковых форм расстройств шизофренического спектра (РШС), сведения о которых получены путем длительного наблюдения пациентов.

Материал и метод: проведен анализ опубликованных исследований, посвященных длительному наблюдению пациентов, заболевших РШС в детско-подростковом возрасте.

Результаты: показано, что рано дебютирующие РШС протекают менее благоприятно, чем у взрослых. Исследователями признается, что пациенты, заболевшие в детстве, представляют собой особую клинически очерченную группу. Достигнув совершеннолетия, они демонстрируют парциальную или тотальную несформированность возрастных социальных навыков, интеллектуальную несостоятельность, личностное недоразвитие, их взрослая жизнь характеризуется сниженным уровнем социального функционирования. О тяжести начавшихся в детстве шизофрении и РШС свидетельствует высокий процент детей, сохраняющих инвалидность по достижении взрослого возраста.

Выводы: неизменную актуальность сохраняет проблема клинико-социальных последствий детских и подростковых форм РШС, в разработке которой одним из наиболее точных инструментов являются лонгитюдные исследования.

Ключевые слова: детская шизофрения; подростковая шизофрения; проспективное прослеживание; катамнез; социальная адаптация

Long-term observations of patients in child/adolescent clinical and social psychiatry contribute to solving problems of diagnosis, treatment and rehabilitation of this contingent of patients.

Purpose of the review was to present according to scientific publications the historical view and the current state of the problem of clinical and social consequences of childhood and adolescent disorders of the schizophrenic spectrum (DSS), information on the course of which was obtained through long follow-up of patients.

Material and method: the analysis of the published researches devoted to the long tracing of the patients who fell ill with DSS in the childhood-adolescence is carried out.

Results: it is shown that early debuting DSS are less benign than adults. Researchers recognize that patients who became ill in childhood are a special clinically defined group. Having reached adulthood, they demonstrate a partial or total unformed age social skills, intellectual failure, underdeveloped personality. Their adult life is characterized by a reduced level of social functioning. The severity of childhood schizophrenia and DSS is evidenced by a high percentage of children who remain disabled after reaching adulthood.

Conclusions: studying the clinical and social consequences of children's and adolescent forms of RCS is an actual problem, longitudinal studies are one of the most accurate tools for developing these issues.

Keywords: childhood schizophrenia; adolescent schizophrenia; prospective observation; follow up; social adaptation

ВВЕДЕНИЕ

Длительное проспективное наблюдение больных в детской и подростковой клинической и социальной психиатрии способствует решению проблем диагностики, лечения и реабилитации этого контингента больных. В полной мере это относится к пациентам с РШС, состав-

ляющим значительную долю среди обращающихся за психиатрической помощью, а также среди детей, ставших инвалидами вследствие психических нарушений [1–4].

К длительным, или лонгитюдным (от англ. *longitude* — долговременный), относят клинические исследования одной и той же группы лиц на определенном отрезке

гоприятного социального функционирования исследователи [21, 29, 59, 65, 66, 76, 77] называют: наличие семейной отягощенности; задержанный онтогенез; личностные особенности в виде интравертированности, застенчивости, пассивности, шизоидности; трудное и непристойное поведение до заболевания; значительную длительность инициального этапа болезни. В.Г. Каледа [29], обследовавший пациентов с пубертатной шизофренией, сообщает о благоприятном прогнозе при длительности инициального этапа до 2 лет и неблагоприятном — при длительности более 5 лет. Прогностически неблагоприятными оказались преморбидно сниженный интеллект, задержка интеллектуального и речевого развития, низкий уровень успеваемости в школе; преморбидные проявления дезадаптации в социуме, снижение приспособляемости; ранние пре- и постнатальные органические вредности. В.Г. Объедков и соавт. [21], проанализировав истории болезней 59 пациентов, страдавших шизофренией, установили, что 42,3% из них родились в состоянии асфиксии разной степени тяжести (в контрольной группе — только 6,2%), матери больных имели более отягощенный акушерский анамнез и чаще переносили инфекции в периоде беременности. В исследовании, проведенном М. Ruiz-Vegulla [77], у пациентов с преобладанием негативной симптоматики отмечались большее количество акушерских осложнений и более выраженная резидуальная неврологическая симптоматика. О влиянии более поздних органических вредностей на проявления шизофрении сообщается в исследовании Р. AbdelMalik с соавт. (2003) [76], которые изучали роль психической травмы у 67 больных, страдавших шизофренией (учитывались лишь травмы, полученные до манифестации психоза) и 102 их здоровых сибсов. В группе шизофрении травмы получили 23,9% больных; в группе здоровых сибсов — 11,8%. Лица с шизофре-

нией, получившие травму, обнаруживали более раннюю манифестацию психоза. Недостаточность реабилитационных усилий рядом авторов признается фактором, снижающим социальную адаптацию.

Вместе с тем исходный (доболлезненный) уровень функционирования также важен. Так К. Ganev [78] на основании 16-летнего катамнестического исследования 60 пациентов, страдавших шизофренией, заключил, что социальная адаптация зависит от сформировавшегося до болезни уровня социальной компетентности и не связана с психотическими симптомами болезни, детерминированными биологически.

В целом долгосрочные катамнестические исследования случаев раннего начала РШС в отечественной литературе немногочисленны. Их проведение и сопоставление с зарубежными данными сопряжено со значительными трудностями как в связи с неоднородной и нетипичной картиной заболевания (в сравнении с контингентом взрослых больных), так и с отсутствием в работах, проведенных в разные годы и в разных странах единых критериев диагностики. Судя по материалам современных исследований, представленных в доступных публикациях, целый ряд вопросов, связанных с изучением длительной динамики детских психических расстройств и социальной адаптации повзрослевших пациентов, требует дальнейшей разработки. Необходимо признать, что редкими остаются когортные исследования, посвященные изучению однородного клинического материала. Недостаточно работ, касающихся катамнеза узких клинических выборок. В отечественной психиатрии крайне мало проспективных исследований детского и подросткового контингента больных.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Головина А.Г., Шмакова О.П., Овсянникова О.В., Кравченко Н.Е., Сутина О.А. Шестилетний тренд динамики инвалидности детей и подростков, страдающих психическими заболеваниями. *Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Детская психиатрия: современные вопросы диагностики, терапии, профилактики и реабилитации»*. СПб., 19–21 ноября 2014; 13–14. Доступно по: <http://psychiatr.ru/download/1931?view=1&name> (дата обращения: 26.04.2018).
2. Демчева Н.К., Пронина Л.А., Положая З.Б. Показатели инвалидности детей по психическому заболеванию в Российской Федерации в 2002–2012 гг. *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии*. 2014;1:3–11.
3. Макушкин Е.В., Демчева Н.К., Творогова Н.А. Психические расстройства в детском и подростковом возрасте у городских и сельских жителей Российской Федерации в 1991–2012 гг. (эпидемиологическое исследование). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. Спецвыпуск. 2014;114(1):3–14.
4. Лонгитюдное исследование. Большая Российская энциклопедия. М.: БРЭ, 2011;18:14.
5. Golovina A.G., Shmakova O.P., Ovsiannikova O.V., Kravchenko N.E., Suetina O.A. Shestiletnij trend dinamiki invalidnosti detej i podrostkov, stradayushhix psixicheskimi zabolevaniyami. *Materialy` Vserossijskoj nauchno-prakticheskoy konferencii s mezhdunarodny`m uchastiem «Detskaya psixiatriya: sovremennye voprosy diagnostiki, terapii, profilaktiki i rehabilitacii»*. SPb., 19–21 noyabrya 2014;13–14. Available at: <http://psychiatr.ru/download/1931?view=1&name>. Accessed 26.04.2018. (In Russ.)
6. Demcheva N.K., Pronina L.A., Polozhaya Z.B. Pokazateli invalidnosti detej po psixicheskomu zabolevaniyu v Rossijskoj Federacii v 2002–2012 gg. *Vestnik nevrologii, psixiatrii i nejroxirurgii*. 2014;1:3–11. (In Russ.)
7. Makushkin E.V., Demcheva N.K., Tvorogova N.A. Mental disorders in children and adolescents from urban and rural areas of the Russian Federation in 1991–2012 (an epidemiological study). *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;114(1):3–14. (In Russ.)
8. Longityudnoe issledovanie. Bol'shaya Rossijskaya ehnciklopediya. M.: BRE, 2011;18:14. (In Russ.)

5. Кэмпбелл Д. Модели экспериментов в социальной психологии и прикладных исследованиях. М.: Прогресс; 1980.
6. Морозов В.М. Катамнез. Большая медицинская энциклопедия (изд. 2-е). Т. 12. Под ред. Н.Н. Бакулева. М.; 1950.
7. Корнилов С.А. Лонгитюдные исследования: теория и методы. *Экспериментальная психология*. 2011;4(4):101–116.
8. Пантелеева Г.П., Цуцзульковская М.Я., Беляев Б.С. Гебоидная шизофрения. М.: Медицина; 1986.
9. Диксон У. Двенадцать великих открытий в детской психологии. СПб.: Прайм-ЕВРОЗНАК; 2004.
10. Chess S., Thomas A., Birch H.G. Behavior problems revisited. Findings of an anterospective study. *J. Am. Acad. Child Psychiatry*. 1967.Apr;6(2):321–331.
11. Каннабих Ю. История психиатрии. М.: ЦТР МГП ВОО; 1994.
12. Сорокина Т.С. Атлас истории медицины. Новое время (1640–1917). М.: УДН; 1987.
13. Мосолов С.Н. Некоторые актуальные теоретические проблемы диагностики, классификации, нейробиологии и терапии шизофрении: сравнение зарубежного и отечественного подходов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010;110(6):4–11.
14. Craddock N., Owen M.J. The Kraepelinian dichotomy — going, going... but still not gone. *Br. J. Psychiatry*. 2010. Feb;196(2):92–95. doi: 10.1192/bjp.bp.109.073429
15. Киселев А.С., Сочнева З.Г. Закономерности начала, течения и исходов основных психических заболеваний (статистическое исследование). Рига: Зинатне; 1988.
16. Harrison G., Hopper K. et al. Recovery from psychotic illness: a 15- and 25-year international follow-up study. *Br. J. Psychiatry*. 2001.Jun;178:506–517.
17. Immonen J., Jääskeläinen E., Korpela H., Miettunen J. Age at onset and the outcomes of schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Early Interv. Psychiatry*. 2017. Dec;11(6):453–460. doi: 10.1111/eip.12412
18. Lally J., Ajnakina O. et al. Remission and recovery from first-episode psychosis in adults: systematic review and meta-analysis of long-term outcome studies. *Br. J. Psychiatry*. 2017.Dec;211(6):350–358. doi: 10.1192/bjp.bp.117.201475
19. Коцюбинский А.П., Скорик А.И., Аксенова И.О., Шейнина Н.С., Зайцев В.В. Шизофрения: уязвимость — диатез-стресс — заболевание. СПб., 2004.
20. Обьедков В.Г., Давыдов Д.Е., Гуменюк М.Г. Первичный анализ гинекологических и перинатальных факторов риска шизофрении. *Психиатрия*. 2005;6:24–29.
21. Fusar-Poli P., Cappucciati M. et al. Prognosis of brief psychotic episodes: A meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2016. Mar;73(3):211–220. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2015.2313
22. Immonen J., Jääskeläinen E., Korpela H., Miettunen J. Age at onset and the outcomes of schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Early Interv. Psychiatry*. 2017. Dec;11(6):453–460. doi: 10.1111/eip.12412
23. Huhtaniska S., Jääskeläinen E., Hirvonen N., Remes J., Murray G.K., Veijola J., Isohanni M., Miettunen J. Long-term antipsychotic use and brain changes in schizophrenia — a systematic review and meta-analysis. *Hum. Psychopharmacol.* 2017.Mar;32(2). doi: 10.1002/hup.2574
- Ke`mpbell, D. Modeli e`ksperimentov v social`noj psixologii i prikladny`x issledovaniyax. M.: Progress; 1980. (In Russ.)
- Morozov V. Katamnez. Bol`shaya medicinskaya e`nciklopediya (2-e izd.). T. 12. Pod red. N.N. Bakuleva. M.; 1950. (In Russ.)
- Kornilov S.A. Longityudny`e issledovaniya: teoriya i metody`. *E`ksperimental`naya psixologiya*. 2011;4(4):101–116. (In Russ.)
- Panteleeva G.P., Czuczul`kovskaya M.Ya., Belyaev B.S. Geboidnaya shizofreniya. M.: Medicina; 1986. (In Russ.)
- Dikson U. Dvenadzat` velikix otkry`tij v detskoj psixologii. SPb.: Prajm-EVROZNAK; 2004. (In Russ.)
- Chess S., Thomas A., Birch H.G. Behavior problems revisited. Findings of an anterospective study. *J. Am. Acad. Child Psychiatry*. 1967.Apr;6(2):321–331.
- Kannabix Yu. Istoriya psixiatrii. M.: CzTR MGP VOS; 1994. (In Russ.)
- Sorokina T.S. Atlas istorii mediciny`. Novee vremya (1640–1917). M.: UDN; 1987. (In Russ.)
- Mosolov S.N. Nekotory`e aktual`ny`e teoreticheskie problemy` diagnostiki, klassifikacii, nejrobiologii i terapii shizofrenii: sravnenie zarubezhnogo i otechestvennogo podxodov. *Zhurnal neurologii i psixiatrii im. S.S. Korsakova*. 2010;110(6):4–11. (In Russ.)
- Craddock N., Owen M.J. The Kraepelinian dichotomy — going, going... but still not gone. *Br. J. Psychiatry*. 2010. Feb;196(2):92–95. doi: 10.1192/bjp.bp.109.073429
- Kiselyov A.S., Sochneva Z.G. Zakonomernosti nachala, techeniya i isxodov osnovny`x psixicheskix zabolevanij (statisticheskoe issledovanie). Riga: Zinatne; 1988. (In Russ.)
- Harrison G., Hopper K. et al. Recovery from psychotic illness: a 15- and 25-year international follow-up study. *Br. J. Psychiatry*. 2001.Jun;178:506–517.
- Immonen J., Jääskeläinen E., Korpela H., Miettunen J. Age at onset and the outcomes of schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Early Interv. Psychiatry*. 2017.Dec;11(6):453–460. doi: 10.1111/eip.12412
- Lally J., Ajnakina O. et al. Remission and recovery from first-episode psychosis in adults: systematic review and meta-analysis of long-term outcome studies. *Br. J. Psychiatry*. 2017. Dec;211(6):350–358. doi: 10.1192/bjp.bp.117.201475
- Koczyubinskij A.P., Skorik A.I., Aksenoa I.O., Shejnina N.S., Zajcev V.V. Shizofreniya: uyazvimost` — diatez-stress — zabolevanie. SPb., 2004. (In Russ.)
- Ob`edkov V.G., Davy`dov D.E., Gumenyuk M.G. Pervichny`j analiz ginekologicheskix i perinatal`ny`x faktorov riska shizofrenii. *Psychiatry*. 2005;6:24–29. (In Russ.)
- Fusar-Poli P., Cappucciati M. et al. Prognosis of brief psychotic episodes: A meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2016.Mar; 73(3):211–220. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2015.2313
- Immonen J., Jääskeläinen E., Korpela H., Miettunen J. Age at onset and the outcomes of schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Early Interv. Psychiatry*. 2017.Dec;11(6):453–460. doi: 10.1111/eip.12412
- Huhtaniska S., Jääskeläinen E., Hirvonen N., Remes J., Murray G.K., Veijola J., Isohanni M., Miettunen J. Long-term antipsychotic use and brain changes in schizophrenia — a systematic review and meta-analysis. *Hum. Psychopharmacol.* 2017.Mar;32(2). doi: 10.1002/hup.2574

24. Schneider C., Papachristou E., Wimberley T., Gasse C., Dima D., MacCabe J.H., Mortensen P.B., Frangou S. Clozapine use in childhood and adolescent schizophrenia: A nationwide population-based study. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2015. Jun;25(6):857–863. doi: 10.1016/j.euroneuro.2015.02.003
25. Мазаева Н.А., Соколов Р.Е. Патоморфоз манифестных шизофренических психозов у девочек-подростков. *Психиатрия.* 2010;2:5–15.
26. Тиганов А.С. К вопросу о патоморфозе при шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* Спецвыпуск. 2015;115(11):3–5. doi: 10.17116/jnevro20151151123-5
27. Golimbet V.E., Alfimova M.V., Gritsenko I.K., Lezheiko T.V., Lavrushina O.M., Abramova L.I., Kaleda V.G., Barkhatova A.N., Sokolov A.V., Ebstein R.P. Association between a synaptosomal protein (SNAP-25) gene polymorphism and verbal memory and attention in patients with endogenous psychosis and mentally healthy subjects. *Neuroscience and Behavioral Physiology.* 2010.May;40(4):461–465. doi: 10.1007/s11055-010-9280-x
28. Каледа В.Г., Лебедева И.С., Якимов А.О., Бархатова А.Н., Ахадов Т.А., Семенова Н.А., Петряйкин А.В. Структурно-функциональные характеристики головного мозга у больных юношеского возраста в ремиссии после первого приступа эндогенного психоза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2011;111(10):18–22.
29. Каледа В.Г., Омельченко М.А., Румянцев А.О. Психотический риск в юношеском возрасте. *Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина.* 2017;19(2):27–33.
30. Mehler C., Warnke A. Structural brain abnormalities specific to childhood-onset schizophrenia identified by neuroimaging techniques. *J. Neural. Transm. (Vienna).* 2002.Feb;109(2):219–234. doi: 10.1007/s007020200019
31. Itard J.M.G. The wild boy of Aveyron. Translated by G. and M. Humphry. New York, London: Century Co, 1932.
32. Башина В.М. Ранняя детская шизофрения (статика и динамика). 1-е изд. М.: Медицина; 1980.
33. Маудсли Г. Физиология и патология души. Пер. с англ. И. Исаева. СПб.; 1871.
34. Симпсон Т.П. Дифференциально-диагностические критерии для ограничения начавшейся в раннем детском возрасте шизофрении. В кн. «Труды 2-го Всесоюзного съезда невропатологов и психиатров. 25–29 декабря 1936 г.». *Психиатрия.* 2006;3:77–81.
35. Сухарева Г.Е. Особенности структуры дефекта при различных формах течения шизофрении (на детском и подростковом материале). В сб. «Невропатология, психиатрия, психогигиена». 1935; IV(II):57–62.
36. Чехова А.Н. Течение шизофренического процесса, начавшегося в детском возрасте. М.; 1963.
37. Bender L. Childhood schizophrenia; clinical study on one hundred schizophrenic children. *Am. J. Orthopsychiatry.* 1947.Jan;17(1):40–56.
38. Пантелеева Г.П. Об исходах затяжных шизофренических гебоидных состояний. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 1973;6:909–915.
39. Башина В.М. Катамнез больных ранней детской шизофренией (ее неблагоприятного варианта). *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 1986;86(10):1522–1527.
- Schneider C., Papachristou E., Wimberley T., Gasse C., Dima D., MacCabe J.H., Mortensen P.B., Frangou S. Clozapine use in childhood and adolescent schizophrenia: A nationwide population-based study. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2015. Jun;25(6):857–863. doi: 10.1016/j.euroneuro.2015.02.003
- Mazaeva N.A., Sokolov R.E. Patomorfoz manifestny`x shizofrenicheskix psixozov u devochek-podrostkov. *Psychiatry.* 2010;2:5–15. (In Russ.)
- Tiganov A.S. The pathomorphosis of schizophrenia. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova.* 2015;115(11 Pt 2):3–5. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro20151151123-5
- Golimbet V.E., Alfimova M.V., Gritsenko I.K., Lezheiko T.V., Lavrushina O.M., Abramova L.I., Kaleda V.G., Barkhatova A.N., Sokolov A.V., Ebstein R.P. Association between a synaptosomal protein (SNAP-25) gene polymorphism and verbal memory and attention in patients with endogenous psychosis and mentally healthy subjects. *Neuroscience and Behavioral Physiology.* 2010. May;40(4):461–465. doi: 10.1007/s11055-010-9280-x
- Kaleda V.G., Lebedeva I.S., Yakimov A.O., Barkhatova A.N., Akhadov T.A., Semenova N.A., Petriaykin A.V. Structural-functional characteristics of the brain in juvenile patients in remission after first-episode of endogenous psychosis. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova.* 2011;111:10:18–22. (In Russ.)
- Kaleda V.G., Omelchenko M.A., Rummyantsev A.O. Psychotic risk in a young age. *Psikhiatriya i psihofarmakoterapiya im. P.B. Gannushkina.* 2017;19(2):27–33. (In Russ.)
- Mehler C., Warnke A. Structural brain abnormalities specific to childhood-onset schizophrenia identified by neuroimaging techniques. *J. Neural. Transm. (Vienna).* 2002.Feb;109(2):219–234. doi: 10.1007/s007020200019
- Itard J.M.G. The wild boy of Aveyron. Translated by G. and M. Humphry. New York, London: Century Co, 1932.
- Bashina V.M. Rannyya detskaya shizofreniya (statika i dinamika). 1-e izd. M.: Medicina; 1980. (In Russ.)
- Maudsli G. Fiziologiya i patologiya dushi. Per. s angl. I. Isaeva. SPb.; 1871. (In Russ.)
- Simpson T.P. Differencial`no-diagnosticheskie kriterii dlya otgranicheniya nachavshejsya v rannem detskom vozraste shizofrenii. V kn. «Trudy` 2-go Vsesoyuznogo s`ezda nevropatologov i psixiatrov. 25–29 dekabrya 1936 g.». *Psychiatry.* 2006;3:77–81. (In Russ.)
- Suxareva G.E. Osobennosti struktury` defekta pri razlichny`x formax techeniya shizofrenii (na detskom i podrostkovom materiale). V sb. «Nevropatologiya, psixiatriya, psixogigiena». 1935; IV(II):57–62. (In Russ.)
- Chexova A.N. Techenie shizofrenicheskogo processa, nachavshegosya v detskom vozraste. M.; 1963. (In Russ.)
- Bender L. Childhood schizophrenia; clinical study on one hundred schizophrenic children. *Am. J. Orthopsychiatry.* 1947. Jan;17(1):40–56.
- Panteleeva G.P. Ob isxodax zatyazhny`x shizofrenicheskix geboidny`x sostoyanij. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova.* 1973;6:909–915. (In Russ.)
- Bashina V.M. Katamnez bol`ny`x rannej detskoj shizofreniej (eyo neblagopriyatnogo varianta). *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S. S. Korsakova.* 1986;86(10):1522–1527. (In Russ.)

40. Вроно М.Ш. Шизофрения у детей и подростков (особенности клиники и течения). М.: Медицина; 1971.
41. Личко А.Е. Шизофрения у подростков. Л.: Медицина; 1989.
42. Цуцукловская М.Я. Некоторые особенности развития юношеской шизофрении в свете отдаленного катамнеза. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1979;79(4):604–611.
43. Козловская Г.В., Скобло Г.В. Состояние психического здоровья детей раннего возраста (клинико-эпидемиологическое исследование). *Журнал невропатологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 1989;89(8):58–64.
44. Carr V.J., Harris F., Raudino A., Luo L., Kariuki M., Liu E., Tzoumakis S., Smith M., Holbrook A., Bore M., Brinkman S., Lenroot R., Dix K., Dean K., Laurens K.R., Green M.J. New South Wales Child Development Study (NSW-CDS): an Australian multiagency, multigenerational, longitudinal recordlinkage study. *B.M.J. Open*. 2016.Feb11;6(2):e009023. doi: 10.1136/bmjopen-2015-009023.
45. Mäki P., Veijola J., Joukamaa M., Läära E., Hakko H., Jones P.B., Isohanni M. Maternal separation at birth and schizophrenia-a long-term follow-up of the Finnish Christmas Seal Home Children. *Schizophr. Res.* 2003Mar 1;60(1):13–19.
46. Красноперова М.Г. Клинические особенности раннего манифестного эндогенного психоза, приводящего к формированию детского аутизма. *Психиатрия*. 2003;5:29–35.
47. Mayoral M., Zabala A., Robles O., Bombín I., Andrés P., Parellada M., Moreno D., Graell M., Medina O., Arango C. Neuropsychological functioning in adolescents with first episode psychosis: a two-year follow-up study. *Eur. Psychiatry*. 2008.Aug;23(5):375–383. doi: 10.1016/j.eurpsy.2008.01.1420
48. Petruzzelli M.G., Margari L., Bosco A., Craig F., Palumbi R., Margari F. Early onset first episode psychosis: dimensional structure of symptoms, clinical subtypes and related neurodevelopmental markers. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry*. 2018.Feb;27(2):171–179. doi: 10.1007/s00787-017-1026-7
49. Козлова И.А. Аномалии характера в семьях больных детской шизофренией. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1982;82(10):1526–1531.
50. Пахомова С.А., Коровайцева Г.И., Мончаковская М.Ю., Вильянов В.Б., Фролова Л.П., Каспаров С.В., Колесниченко Е.В., Голиббет В.Е. Молекулярно-генетическое исследование шизофрении с ранним началом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010;110(2):66–69.
51. Кулаичев А.П., Горбачевская Н.Л., Горюнов А.В., Сорокин А.Б., Хромов А.И. Различия показателей синхронности биоэлектрической активности на ЭЭГ у здоровых и больных шизофренией детей и подростков. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(12):55–62.
52. Яковлев Н.М., Косицкая З.В., Карпенко М.Н., Слезин В.Б. *Психофизиологические особенности шизофрении у подростков*. СПб.: Нестор-история; 2013.
53. Rapoport J., Chavez A., Greenstein D., Addington A., Gogtay N. Autism spectrum disorders and childhood-onset schizophrenia: clinical and biological contributions to a relation revisited. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*. 2009.Jan; 48(1):10–18. doi: 10.1097/CHI.0b013e31818b1c63
- Vrono M.Sh. Shizofreniya u detej i podroستkov (osobennosti kliniki i techeniya). M.: Medicina; 1971. (In Russ.)
- Lichko A.E. Shizofreniya u podroستkov. L.: Medicina; 1989. (In Russ.)
- Czuczul`kovskaya M.Ya. Nekotory`e osobennosti razvitiya yunosheskoj shizofrenii v svete otdalyonnogo katamneza. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S. S. Korsakova*. 1979;79(4):604–611. (In Russ.)
- Kozlovskaya G.V., Skoblo G.V. Mental health in early childhood (a clinico-epidemiological investigation). *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova* 1989;89(8):58–64. (In Russ.)
- Carr V.J., Harris F., Raudino A., Luo L., Kariuki M., Liu E., Tzoumakis S., Smith M., Holbrook A., Bore M., Brinkman S., Lenroot R., Dix K., Dean K., Laurens K.R., Green M.J. New South Wales Child Development Study (NSW-CDS): an Australian multiagency, multigenerational, longitudinal record linkage study. *B.M.J. Open*. 2016.Feb11;6(2):e009023. doi: 10.1136/bmjopen-2015-009023
- Mäki P., Veijola J., Joukamaa M., Läära E., Hakko H., Jones P.B., Isohanni M. Maternal separation at birth and schizophrenia-a long-term follow-up of the Finnish Christmas Seal Home Children. *Schizophr. Res.* 2003Mar1;60(1):13–19.
- Krasnoperova M.G. Klinicheskie osobennosti rannego manifestnogo e`ndogennoego psixoza, privodyashhego k formirovaniyu detskogo autizma. *Psychiatry*. 2003;5:29–35. (In Russ.)
- Mayoral M., Zabala A., Robles O., Bombín I., Andrés P., Parellada M., Moreno D., Graell M., Medina O., Arango C. Neuropsychological functioning in adolescents with first episode psychosis: a two-year follow-up study. *Eur. Psychiatry*. 2008.Aug;23(5):375–383. doi: 10.1016/j.eurpsy.2008.01.1420
- Petruzzelli M.G., Margari L., Bosco A., Craig F., Palumbi R., Margari F. Early onset first episode psychosis: dimensional structure of symptoms, clinical subtypes and related neurodevelopmental markers. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry*. 2018.Feb;27(2):171–179. doi: 10.1007/s00787-017-1026-7
- Kozlova I. A. Anomalii xaraktera v sem`yax bol`ny`x detskoj shizofreniej. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 1982;82(10):1526–1531. (In Russ.)
- Pakhomova S.A., Korovatsceva G.I., Monchakovskaya M.Yu., Vil`ianov V.B., Frolova L.P., Kasparov S.V., Kolesnichenko E.V., Golimbet V.E. Molecular-genetic study of early-onset schizophrenia. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2010;110(2):66–69. (In Russ.)
- Kulaichev A.P., Gorbachevskaya N.L., Goryunov A.V., Sorokin A.B., Hromov A.I. Differences in the EEG synchrony between healthy children and adolescents and patients with schizophrenia. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;112(12):55–62. (In Russ.)
- Yakovlev N.M., Kosiczka Z.V., Karpenko M.N., Slezin V.B. *Psixofiziologicheskie osobennosti shizofrenii u podroستkov*. SPb.: Nestor-istoriya; 2013. (In Russ.)
- Rapoport J., Chavez A., Greenstein D., Addington A., Gogtay N. Autism spectrum disorders and childhood-onset schizophrenia: clinical and biological contributions to a relation revisited. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*. 2009.Jan;48(1):10–18. doi: 10.1097/CHI.0b013e31818b1c63

54. Vyas N.S., Patel N.H., Puri B.K. Neurobiology and phenotypic expression in early onset schizophrenia. *Early Interv. Psychiatry*. 2011.Feb;5(1):3–14. doi: 10.1111/j.1751-7893.2010.00253.x
55. Макушкин Е.В., Симашкова Н.В., Переоглин Л.О., Горюнов А.В. Шизофрения в детском и подростковом возрасте. *Российский психиатрический журнал*. 2016;6:62–81.
56. Eggers C., Bunk D. The long-term course of childhood — onset schizophrenia: a 42-year followup. *Schizophrenia Bulletin*. 1997;23:1:105–117.
57. Hollis C. Adult outcomes of child- and adolescent-onset schizophrenia: diagnostic stability and predictive validity. *Am. J. Psychiatry*. 2000;157:1652–1659. doi: 10.1176/appi.ajp.157.10.1652
58. Remschmidt H.E., Schultz E., Martin M., Warnke A., Trott G.-E. Childhood — onset schizophrenia: history of the concept and recent studies. *Schizophrenia Bulletin*, 1994;20:4:727–745.
59. Krausz M., Muller-Thomsen T. Schizophrenia with onset in adolescence: an 11- year follow-up. *Schizophrenia Bulletin*, 1993;19:4:831–841.
60. Werry J.S., McClellan J.M., Andrews L.K., Ham M. Clinical features and outcome of child and adolescent schizophrenia. *Schizopr. Bull.* 1994;20:4:619–630.
61. Lay B., Blanz B., Hartmann M., Schmidt M.H. The psychosocial outcome of adolescent-onset schizophrenia: a 12-year followup. *Schizophr. Bull.* 2000;26(4):801–816.
62. Mason P., Harrison G., Glazebrook C. et al. Characteristics of outcome in schizophrenia at 13 years. *Brit. J. Psychiatry*. 1995;167:596–603.
63. Мазаева Н.А., Кузьмичева О.Н. Ранняя инвалидность вследствие шизофрении и умственной отсталости. *Социальная и клиническая психиатрия*. 1996;6(2):50–55.
64. Мазаева Н.А., Шмакова О.П., Андреева О.О. Катамнез детской шизофрении (клинический и социальный аспекты). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(7):20–27.
65. Fleischhaker C., Schulz E., Tepper K., Martin M., Henninghausen K., Remschmidt H. Long-term course of adolescent schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 2005;31(3):769–780. doi: 10.1093/schbul/sbi014
66. Gillberg I.C., Hellgren L., Gillberg C. Psychotic disorders diagnosed in adolescence. Outcome at age 30 years. *J. Child Psychol. Psychiatry*. 1993.Oct; 34(7):1173–1185.
67. O'Connell P., Woodruff P.W., Wright I., Jones P., Murray R.M. Developmental insanity or dementia praecox: was the wrong concept adopted? *Schizophr. Res.* 1997.Feb 7;23(2):97–106.
68. Clemmensen L., Vernal D.L., Steinhausen H.C. A systematic review of the long-term outcome of early onset schizophrenia. *BMC Psychiatry*. 2012.Sep19;12:150. doi: 10.1186/1471-244X-12-150
69. Ledda M.G., Fratta A.L., Pintor M., Zuddas A., Cianchetti C. Early-onset psychoses: comparison of clinical features and adult outcome in 3 diagnostic groups. *Child Psychiatry Hum. Dev.* 2009.Sep;40(3):421–437. doi: 10.1007/s10578-009-0134-0
70. Шмакова О.П., Андреева О.О. Сравнительный анализ социальной адаптации детей и подростков, страдающих шизофренией и умственной отсталостью. *Вопросы психического здоровья детей и подростков*. 2013;13(1):24–31.
- Vyas N.S., Patel N.H., Puri B.K. Neurobiology and phenotypic expression in early onset schizophrenia. *Early Interv. Psychiatry*. 2011.Feb;5(1):3–14. doi: 10.1111/j.1751-7893.2010.00253.x.
- Makushkin E.V., Simashkova N.V., Prezhogin L.O., Goryunov A.V. Schizophrenia in childhood and adolescence. *Russian Journal of Psychiatry*. 2016;6:62–81. (In Russ.)
- Eggers C., Bunk D. The long-term course of childhood — onset schizophrenia: a 42-year followup. *Schizophrenia Bulletin*. 1997;23:1:105–117.
- Hollis C. Adult outcomes of child- and adolescent-onset schizophrenia: diagnostic stability and predictive validity. *Am. J. Psychiatry*. 2000;157:1652–1659. doi: 10.1176/appi.ajp.157.10.1652
- Remschmidt H.E., Schultz E., Martin M., Warnke A., Trott G.-E. Childhood — onset schizophrenia: history of the concept and recent studies. *Schizophrenia Bulletin*, 1994;20:4:727–745.
- Krausz M., Muller-Thomsen T. Schizophrenia with onset in adolescence: an 11- year follow-up. *Schizophrenia Bulletin*, 1993;19:4:831–841.
- Werry J.S., McClellan J.M., Andrews L.K., Ham M. Clinical features and outcome of child and adolescent schizophrenia. *Schizopr. Bull.* 1994;20:4:619–630.
- Lay B., Blanz B., Hartmann M., Schmidt M.H. The psychosocial outcome of adolescent-onset schizophrenia: a 12-year followup. *Schizophr. Bull.* 2000;26(4):801–816.
- Mason P., Harrison G., Glazebrook C. et al. Characteristics of outcome in schizophrenia at 13 years. *Brit. J. Psychiatry*. 1995;167:596–603.
- Mazaeva N.A., Kuz'michyova O.N. Rannaya invalidnost' vsledstvie shizofrenii i umstvennoj otstalosti. *Social and clinical psychiatry*. 1996;6(2):50–55. (In Russ.)
- Mazaeva N.A., Shmakova O.P., Andreeva O.O. The follow-up study of childhood-onset schizophrenia: clinical and social aspects. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im S.S. Korsakova*. 2012;112(7):20–27. (In Russ.)
- Fleischhaker C., Schulz E., Tepper K., Martin M., Henninghausen K., Remschmidt H. Long-term course of adolescent schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 2005;31(3):769–780. doi: 10.1093/schbul/sbi014
- Gillberg I.C., Hellgren L., Gillberg C. Psychotic disorders diagnosed in adolescence. Outcome at age 30 years. *J. Child Psychol. Psychiatry*. 1993.Oct;34(7):1173–1185.
- O'Connell P., Woodruff P.W., Wright I., Jones P., Murray R.M. Developmental insanity or dementia praecox: was the wrong concept adopted? *Schizophr. Res.* 1997.Feb7;23(2):97–106.
- Clemmensen L., Vernal D.L., Steinhausen H.C. A systematic review of the long-term outcome of early onset schizophrenia. *BMC Psychiatry*. 2012.Sep19;12:150. doi: 10.1186/1471-244X-12-150
- Ledda M.G., Fratta A.L., Pintor M., Zuddas A., Cianchetti C. Early-onset psychoses: comparison of clinical features and adult outcome in 3 diagnostic groups. *Child Psychiatry Hum Dev.* 2009.Sep;40(3):421–437. doi: 10.1007/s10578-009-0134-0
- Shmakova O.P., Andreeva O.O. Comparative analysis of the social adaptation of children and adolescents with schizophrenia and mental retardation. *Voprosy psixicheskogo zdorov'ya detej i podrostkov*. 2013;13(1):24–31. (In Russ.)

71. Oie M., Sundet K., Ueland T. Neurocognition and functional outcome in early-onset schizophrenia and attention-deficit/hyperactivity disorder: a 13-year follow-up. *Neuropsychology*. 2011.Jan;25(1):25–35. doi: 10.1037/a0020855
72. Кобзова М.П. Динамика когнитивных функций и социальная адаптация у пациентов с шизотипическим расстройством (ШТР). *Медицинская психология в России*. 2015;1(30):9.
73. Röpcke B., Eggers C. Early-onset schizophrenia: a 15-year follow-up. *European child & adolescent psychiatry*. 2005;14(6):341–350. doi: 10.1007/s00787-005-0483-6
74. Симашкова Н.В., Якупова Л.П., Башина В.М. Клинические и нейрофизиологические аспекты тяжелых форм аутизма у детей. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2006;106(7):12–19.
75. AbdelMalik P., Husted J., Chow E.W., Bassett A.S. Childhood head injury and expression of schizophrenia in multiply affected families. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2003.Mar;60(3):231–236.
76. Ruiz-Veguilla M., Cervilla J.A., Barrigón M.L., Ferrín M., Gutiérrez B., Gordo E., Anguita M., Brañas A., Fernández-Logroño J., Gurpegui M. Neurodevelopmental markers in different psychopathological dimensions of first episode psychosis: The ESPIGAS study. *Eur. Psychiatry*. 2008.Dec;23(8):533–540. doi: 10.1016/j.eurpsy.2008.04.003
77. Ganey K. Long-term trends of symptoms and disability in schizophrenia and related disorders. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 2000.Sep;35(9):389–395.
- Oie M., Sundet K., Ueland T. Neurocognition and functional outcome in early-onset schizophrenia and attention-deficit/hyperactivity disorder: a 13-year follow-up. *Neuropsychology*. 2011.Jan;25(1):25–35. doi: 10.1037/a0020855
- Kobzova M.P. Dynamics of cognitive functions and social adaptation in patients with schizotypal disorder (STD). *Meditsinskaya psikhologiya v Rossii* 2015;1(30):9. (In Russ.)
- Röpcke B., Eggers C. Early-onset schizophrenia: a 15-year follow-up. *European child & adolescent psychiatry*. 2005;14(6):341–350. doi: 10.1007/s00787-005-0483-6
- Simashkova N.V., Yakupova L.P., Bashina V.M. Clinical and neurophysiological aspects of severe forms of autism in children. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2006;106(7):12–19. (In Russ.)
- AbdelMalik P., Husted J., Chow E.W., Bassett A.S. Childhood head injury and expression of schizophrenia in multiply affected families. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2003.Mar;60(3):231–236.
- Ruiz-Veguilla M., Cervilla J. A., Barrigón M.L., Ferrín M., Gutiérrez B., Gordo E., Anguita M., Brañas A., Fernández-Logroño J., Gurpegui M. Neurodevelopmental markers in different psychopathological dimensions of first episode psychosis: The ESPIGAS study. *Eur Psychiatry*. 2008.Dec;23(8):533–540. doi: 10.1016/j.eurpsy.2008.04.003
- Ganey K. Long-term trends of symptoms and disability in schizophrenia and related disorders. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 2000.Sep;35(9):389–395.

Шмакова Ольга Петровна, кандидат медицинских наук, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ
E-mail: olga-zhuravleva1@yandex.ru

Shmakova Olga P., PhD, MD, candidate of medical sciences, FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, RF
E-mail: olga-zhuravleva1@yandex.ru

УДК 616.89 + 612.822.3

DOI: 10.30629/2618-6667-2018-78-127-137

Параметры когерентности ЭЭГ как отражение нейропластичности мозга при психической патологии**Parameters of EEG coherence as reflection of brain neuroplasticity in mental pathology**

Изнак А.Ф., Изнак Е.В., Мельникова Т.С.

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ

Iznak A.F., Iznak E.V., Mel'nikova T.S.

FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, RF



127

Цель обзора: обосновать, что когерентность ЭЭГ является отражением процессов нейропластичности головного мозга при психической патологии.

Метод исследования: систематический обзор литературы.

Содержание обзора: приведены сведения о нейропластичности как одном из патофизиологических механизмов функционального разобщения мозговых структур, которое ведет к дезорганизации функций головного мозга и рассматривается в качестве одного из ведущих аспектов патогенеза таких тяжелых психических заболеваний, как шизофрения и аффективные расстройства. Описаны также особенности характеристик электрической активности головного мозга — когерентности ЭЭГ, непосредственно отражающей степень связи между разными областями коры, у больных шизофренией, депрессией и другими психическими расстройствами. Приведенные данные показывают, что параметры когерентности ЭЭГ тонко отражают изменения функционального состояния головного мозга, в том числе специфические нарушения организации внутрикорковых нейрональных связей, у больных с разными формами психической патологии по сравнению с нормой. Когерентность ЭЭГ, наряду с другими параметрами ЭЭГ, может использоваться для патофизиологических и дифференциально-диагностических уточнений, а также для прогноза эффективности терапии.

Вывод: специфические отличия параметров когерентности ЭЭГ пациентов от нормы и их частичная нормализация в динамике терапии позволяют рассматривать параметры когерентности ЭЭГ как отражение деструктивных и репаративных процессов нейропластичности, играющих важную роль в патогенезе многих тяжелых социально значимых психических расстройств, включая шизофрению и депрессию.

Ключевые слова: нейропластичность; когерентность ЭЭГ; шизофрения; депрессия

The aim of the review is to prove that EEG coherence is a reflection of brain neuroplasticity processes in mental pathology.

Method: systematic review.

The contents of review: the data is presented on neuroplasticity as one of pathophysiological mechanisms of functional disconnection of brain structures, which leads to disorganization of brain functions and is considered as one of basic aspects of pathogenesis of such severe mental disorders as schizophrenia and affective disorders. The specificities of parameters of brain electrical activity — EEG coherence, directly reflecting the degree of connections between different cortical regions, are described in patients with schizophrenia, depression and a number of other mental disorders. The above data shows that EEG coherence parameters reflected the fine changes of brain functional state, including specific impairments of organization of intracortical neuronal connections in patients with various forms of mental pathology in comparison with the norm. EEG coherence together with other EEG parameters may be used for pathophysiological and differential-diagnostic justifications as well as for prediction of treatment efficiency.

Conclusion: specific deviations of parameters of EEG coherence in mental patients from norm and their partial normalization in dynamics of treatment allow considering the parameters of EEG coherence as reflection of destructive and reparative processes of neuroplasticity playing the important role in pathogenesis of many severe and socially significant mental disorders, including schizophrenia and depression.

Keywords: neuroplasticity; EEG coherence; schizophrenia; depression

ВВЕДЕНИЕ

Нормальная интегративная деятельность головного мозга обеспечивается сложным согласованным взаимодействием между разными областями коры, между корой и подкорковыми структурами, между разными нейроби-

мическими системами, что ведет к организации приспособительного поведения и регуляции работы внутренних органов. В современной биологической психиатрии, нейропсихиатрии и клинической нейрофизиологии в качестве одного из ведущих патофизиологических механизмов таких тяжелых психических заболеваний,

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные данные литературы наглядно свидетельствуют, что показатели когерентности ЭЭГ тонко отражают изменения функционального состояния головного мозга, в том числе специфические нарушения внутрикорковых нейрональных связей, у больных с разными формами психической патологии по сравнению с нормой, что может использоваться для патофизиологических и дифференциально-диагностических уточнений, а также для прогноза эффективности терапии. Отли-

чия параметров когерентности ЭЭГ пациентов от нормы и их частичная нормализация в динамике терапии позволяют рассматривать параметры когерентности ЭЭГ как показатели, соответственно, деструктивных и репаративных процессов нейропластичности, играющих важную роль в патогенезе многих тяжелых социально значимых психических расстройств, включая шизофрению и депрессию.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Weinberger D.R., Berman K.F., Suddath R., Torrey E.F. Evidence of dysfunction of a prefrontal-limbic network in schizophrenia: a magnetic resonance imaging and regional cerebral blood flow study of discordant monozygotic twins. *Am. J. Psychiatry*. 1992;149(7):890–897. doi: 10.1176/ajp.149.7.890
- Andreasen N.C., Paradiso S., O'Leary D.S. «Cognitive dysmetria» as an integrative theory of schizophrenia: a dysfunction in cortical-subcortical-cerebellar circuitry? *Schizophr. Bull.* 1998;24:203–218. doi: 10.1093/oxfordjournals.schbul.a033321
- Begre S., Koenig T. Cerebral disconnectivity: an early event in schizophrenia. *Neuroscientist*. 2008;14(1):19–45. doi: 10.1177/1073858406298391
- Jacobs B.L., van Praag H., Gage F.H. Depression and the birth and death of brain cells. *Am. Sci.* 2000;88:340–345.
- Manji H.K., Duman R.S. Impairments of neuroplasticity and cellular resilience in severe mood disorder: implications for the development of novel therapeutics. *Psychopharmacol. Bull.* 2001;35:35–49. PMID: 12397885
- Olie J.-P., Macher J.-P., Costa e Silva J.A, eds. Neuroplasticity: a new approach to the pathophysiology of depression. London: Science Press Ltd.; 2004.
- Noda Y., Nakamura M., Saeki T., Inoue M., Iwanari H., Kasai K. Potentiation of quantitative electroencephalograms following prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with major depression. *Neuroscience Research*. 2013;77(1–2):70–77. doi: 10.1016/j.neures.2013.06.002
- Müller N., Schwarz M.J. Schizophrenia as an inflammation-mediated dysbalance of glutamatergic neurotransmission. *Neurotox. Res.* 2006;10:131–148. PMID: 17062375
- Maes M., Yirmiya R., Norberg J., Brene S., Hibbeln J., Perini G., Kubera M., Bob P., Lerer B., Maj M. The inflammatory & neurodegenerative (I&ND) hypothesis of depression: leads for future research and new drug developments in depression. *Metab. Brain Dis.* 2009;24:27–53. doi: 10.1007/s11011-008-9118-1009
- Müller N., Myint A.-M., Schwarz M.J. Inflammatory biomarkers in depression. *Neurotox. Res.* 2006;14:54–67. doi: 10.1007/s12640-010-9210-2
- Тиганов А.С., Копейко Г.И., Брусов О.С., Ключник Т.П. Новое в исследовании патогенеза и терапии эндогенной депрессии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(11):65–72.
- Weinberger D.R., Berman K.F., Suddath R., Torrey E.F. Evidence of dysfunction of a prefrontal-limbic network in schizophrenia: a magnetic resonance imaging and regional cerebral blood flow study of discordant monozygotic twins. *Am. J. Psychiatry*. 1992;149(7):890–897. doi: 10.1176/ajp.149.7.890
- Andreasen N.C., Paradiso S., O'Leary D.S. «Cognitive dysmetria» as an integrative theory of schizophrenia: a dysfunction in cortical-subcortical-cerebellar circuitry? *Schizophr. Bull.* 1998;24:203–218. doi: 10.1093/oxfordjournals.schbul.a033321
- Begre S., Koenig T. Cerebral disconnectivity: an early event in schizophrenia. *Neuroscientist*. 2008;14(1):19–45. doi: 10.1177/1073858406298391
- Jacobs B.L., van Praag H., Gage F.H. Depression and the birth and death of brain cells. *Am. Sci.* 2000;88:340–345.
- Manji H.K., Duman R.S. Impairments of neuroplasticity and cellular resilience in severe mood disorder: implications for the development of novel therapeutics. *Psychopharmacol. Bull.* 2001;35:35–49. PMID: 12397885
- Olie J.-P., Macher J.-P., Costa e Silva J.A, eds. Neuroplasticity: a new approach to the pathophysiology of depression. London: Science Press Ltd.; 2004.
- Noda Y., Nakamura M., Saeki T., Inoue M., Iwanari H., Kasai K. Potentiation of quantitative electroencephalograms following prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with major depression. *Neuroscience Research*. 2013;77(1–2):70–77. doi: 10.1016/j.neures.2013.06.002
- Müller N., Schwarz M.J. Schizophrenia as an inflammation-mediated dysbalance of glutamatergic neurotransmission. *Neurotox. Res.* 2006;10:131–148. PMID: 17062375
- Maes M., Yirmiya R., Norberg J., Brene S., Hibbeln J., Perini G., Kubera M., Bob P., Lerer B., Maj M. The inflammatory & neurodegenerative (I&ND) hypothesis of depression: leads for future research and new drug developments in depression. *Metab. Brain Dis.* 2009;24:27–53. doi: 10.1007/s11011-008-9118-1009
- Müller N., Myint A.-M., Schwarz M.J. Inflammatory biomarkers in depression. *Neurotox. Res.* 2006;14:54–67. doi: 10.1007/s12640-010-9210-2
- Tiganov A.S., Kopeiko G.I., Brusov O.S., Klyushnik T.P. New findings in the study of the pathogenesis and treatment of endogenous depression. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;112(11):65–72. (In Russ.)

12. Ключник Т.П., Зозуля С.А., Андросова Л.В., Сарманова З.В., Отман И.Н., Дупин А.М., Пантелеева Г.П., Олейчик И.В., Абрамова Л.И., Столяров С.А., Шипилова Е.С., Борисова О.А. Иммунологический мониторинг эндогенных приступообразных психозов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(2):31–35.
13. Nunez P.L., Silberstein R.B., Shi Z., Carpenter M.R., Srinivasan R., Tucker D.M., Doran S.M., Cadusch P.J., Wijesinghe R.S. EEG coherence. *Clin. Neurophysiol.* 1999;110(3):469–486. PMID: 10363771
14. Beauregard M., Paquette V., Levesqu, J. Dysfunction in the neural circuitry of emotional self-regulation in major depressive disorder. *Neuroreport*. 2006;17(8):843–846. doi: 10.1097/01.wnr.0000220132.32091.9f
15. Мельникова Т.С., Лапин И.А., Саркисян В.В. Обзор использования когерентного анализа ЭЭГ в психиатрии. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2009;19(1):90–94.
16. Варламов А.А., Стрелец В.Б. Анализ когерентности ЭЭГ при депрессивных расстройствах: современное состояние проблемы и перспективы клинического применения. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 2013;63(6):613–624. doi: 10.7868/S004446771306018X
17. Andreasen N.C. Brain imaging: application in psychiatry. *Science*. 1988;239:1381–1388. doi:org/10.1126/science.3279509
18. Уранова Н.А., Востриков В.М., Вихрева О.В. и др. Роль олигодендроглии в патогенезе шизофрении. *Психиатрия*. 2007;(4):49–54.
19. Уранова Н.А., Коломеев Н.С., Вихрева О.В., Зимина И.С., Рахманова В.И., Орловская Д.Д. Ультраструктурные изменения миелиновых волокон в головном мозге при непрерывно-текущей и приступообразной параноидной шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(2):104–109. doi: 10.17116/jnevro201711721104-109
20. Уранова Н.А., Вихрева О.В., Рахманова В.И., Орловская Д.Д. Ультраструктурная патология олигодендроцитов в белом веществе при непрерывнотекущей параноидной шизофрении: роль микроглии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(9):76–81. doi: 10.17116/jnevro20171179176-81
21. Изнак А.Ф. Нейрональная пластичность как один из аспектов патогенеза и терапии аффективных расстройств. *Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина*. 2005;7(1):24–27.
22. Crow T.J. Nuclear schizophrenic symptoms as a window on the relationship between thought and speech. *British J. Psychiatry*. 1998;173:303–309. doi:org/10.1192/bjp.173.4.303
23. Andreasen N.C. Schizophrenia: the fundamental questions. *Brain Res. Rev.* 2000;31(2–3):106–112. PMID: 10719138
24. Изнак А.Ф., Изнак Е.В., Калын Я.Б., Сафарова Т.П., Шешенин В.С., Гаврилова С.И. Динамика ЭЭГ-показателей у пациентов пожилого возраста в условиях мультимодальной антидепрессивной терапии. *Психиатрия*. 2015;(2):5–9.
25. Мельникова Т.С., Цукарзи Э.Э., Ковалев А.В., Мосолов С.Н. Динамика когерентных характеристик ЭЭГ при транскраниальной магнитной стимуляции у больных с терапевтически резистентной депрессией. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2016;26(3):38–45.
- Klyushnik T.P., Zozulya S.A., Androsova L.V., Sarmanova Z.V., Otman I.N., Dupin A.M., Oleichik I.V., Abramova L.I., Stolyarov S.A., Shipilova E.S., Borisova O.A. Immunological monitoring of endogenous attack-like psychoses. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;114(2):31–35. (In Russ.)
- Nunez P.L., Silberstein R.B., Shi Z., Carpenter M.R., Srinivasan R., Tucker D.M., Doran S.M., Cadusch P.J., Wijesinghe R.S. EEG coherence. *Clin. Neurophysiol.* 1999;110(3):469–486. PMID: 10363771
- Beauregard M., Paquette V., Levesqu, J. Dysfunction in the neural circuitry of emotional self-regulation in major depressive disorder. *Neuroreport*. 2006;17(8):843–846. doi: 10.1097/01.wnr.0000220132.32091.9f
- Melnikova T.S., Lapin I.A., Sarkisian V.V. Use of coherent EEG analysis in psychiatry. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya*. 2009;19(1):90–94. (In Russ.)
- Varlamov A.A., Strelets V.B. EEG coherence analysis in depressive disorders and its possible use in clinical practice: a literature review. *Zhurnal vysshei nervnoi deyatel'nosti im. I.P. Pavlova*. 2013;63(6):613–624. (In Russ.) doi: 10.7868/S004446771306018X
- Andreasen N.C. Brain imaging: application in psychiatry. *Science*. 1988;239:1381–1388. doi:org/10.1126/science.3279509
- Uranova N.A., Vostrikov V.M., Vikhreva O.V. The role of oligodendroglia in pathogenesis of schizophrenia. *Psykhiatriya*. 2007;(4):49–54. (In Russ.)
- Uranova N.A., Kolomeets N.S., Vikhreva O.V., Zimina I.S., Rakhmanova V.I., Orlovskaya D.D. Ultrastructural changes of brain myelin fibers in persistent and attack-like paranoid schizophrenia. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(2):104–109. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro201711721104-109
- Uranova N.A., Vikhreva O.V., Zimina I.S., Rakhmanova V.I., Orlovskaya D.D. Ultrastructural pathology of oligodendrocytes in persistent paranoid schizophrenia: the role of microglia. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(9):76–81. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro20171179176-81
- Iznak A.F. Neuronal plasticity as one of aspects of pathogenesis and treatment of affective disorders. *Psykhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2005;7(1):24–27. (In Russ.)
- Crow T.J. Nuclear schizophrenic symptoms as a window on the relationship between thought and speech. *British J. Psychiatry*. 1998;173:303–309. doi:org/10.1192/bjp.173.4.303
- Andreasen N.C. Schizophrenia: the fundamental questions. *Brain Res. Rev.* 2000;31(2–3):106–112. PMID: 10719138
- Iznak A.F., Iznak E.V., Kalyn YA.B., Safarova T.P., Sheshenin V.S., Gavrilova S.I. Dynamics of EEG parameters in elderly patients during multimodal antidepressive therapy. *Psykhiatriya*. 2015;(2):5–9. (In Russ.)
- Melnikova T.S., Tsukarzi E.E., Kovalev A.V., Mosolov S.N. Dynamics of EEG coherence characteristics in transcranial magnetic stimulation of patients with therapy resistant depression. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya*. 2016;26(3):38–45. (In Russ.)

26. Iznak A.F., Iznak E.V., Damyanovich E.V., Oleichik I.V., Bologov P.V., Kazachinskaya I.I., Medvedeva T.I. Transcranial magnetic stimulation in combined treatment of pharmacoresistant depression: dynamics of clinical, psychological, and EEG parameters. *Human Physiology*. 2015;41(5):503–509. doi:org/10.1134/s0362119715050059
27. Tatebayashi Y. The dentate gyrus neurogenesis: a common therapeutic target for Alzheimer disease and senile depression? *Seishin Shinkeigaku Zasshi*. 2003;105:398–404. PMID: 12806901
28. Ливанов М.Н. Пространственная организация процессов головного мозга. М.: Наука; 1972.
29. Стрелец В.Б., Авин А.И., Зверев С.Н. Картирование биопотенциалов мозга у больных с депрессивным синдромом. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 1990;40(5):903–910.
30. Borisov S.V., Kaplan A.Ya., Gorbachevskaya N.L., Kozlova I.A. Analysis of EEG structural synchrony in adolescents with schizophrenic disorders. *Human Physiology*. 2005; 31(3):255–261. doi:0362-1197/05/3103-0255
31. Кулаичев А.П., Изнак А.Ф., Изнак Е.В., Корнилов В.В., Сорокин С.А. Изменения корреляционной синхронности ЭЭГ при депрессивных расстройствах психогенного типа. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 2014;64(2):181–186. doi: 10.7868/S0044467714020129
32. Иванов Л.Б. Прикладная компьютерная электроэнцефалография. 2-е изд. М.: МБН; 2004.
33. Жирмунская Е.А. Клиническая электроэнцефалография. М.: МЭЙБИ; 1991.
34. Митрофанов А.А. Компьютерная система анализа и топографического картирования электрической активности мозга с нейрометрическим банком ЭЭГ-данных (описание и применение). М.: 2005.
35. Von Stain A., Sarntein J. Different frequencies for different scale of cortical integration: from local gamma to long range alpha/theta synchronization. *Int. J. Psychophysiol*. 2000;(38):301–314. PMID: 11102669
36. Uhlhaas P.J., Haenschel C., Nikolic D., Singer W. The role of oscillations and synchrony in cortical networks and their putative relevance for the pathophysiology of schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 2008;34:927–943. doi: 10.1093/schbul/sbn062
37. Данилова Н.Н. Роль высокочастотных ритмов электрической активности мозга в обеспечении психических процессов. *Психология. Журнал Высшей школы экономики*. 2006;3(2):62–72.
38. Herrmann C.S., Demiralp T. Human EEG gamma oscillations in neuropsychiatric disorders. *Clin. Neurophysiology*. 2005;116:2719–2733. doi: 10.1016/j.clinph.2005.07.007
39. Nagase Y., Okubo Y., Matsuura M. et al. EEG coherence in unmedicated schizophrenic patients: topographical study of predominantly never medicated cases. *Biol. Psychiatry*. 1992;32:1028–1034. doi: org/10.1016/0006-3223(92)90064-7
40. Mann K, Maier W, Franke P. et al. Intra- and interhemispheric electroencephalogram coherence in siblings discordant for schizophrenia and healthy volunteers. *Biol. Psychiatry*. 1997;42:655–663. doi: org/10.1016/S0006-3223(96)00497-0
- Iznak A.F., Iznak E.V., Damyanovich E.V., Oleichik I.V., Bologov P.V., Kazachinskaya I.I., Medvedeva T.I. Transcranial magnetic stimulation in combined treatment of pharmacoresistant depression: dynamics of clinical, psychological, and EEG parameters. *Human Physiology*. 2015;41(5):503–509. doi:org/10.1134/s0362119715050059
- Tatebayashi Y. The dentate gyrus neurogenesis: a common therapeutic target for Alzheimer disease and senile depression? *Seishin Shinkeigaku Zasshi*. 2003;105:398–404. PMID: 12806901
- Livanov M.N. Prostranstvennaya organizatsiya protsessov golovnogo mozga. M.: Nauka; 1972. (In Russ.)
- Strelets V.B., Avin A.I., Zverev S.N. Brain biopotentials mapping in patients with depressive syndrome. *Zhurnal vysshei nervnoi deyatel'nosti im. I.P. Pavlova*. 1990;40(5):903–910. (In Russ.)
- Borisov S.V., Kaplan A.Ya., Gorbachevskaya N.L., Kozlova I.A. Analysis of EEG structural synchrony in adolescents with schizophrenic disorders. *Human Physiology*. 2005;31(3):255–261. doi:0362-1197/05/3103-0255
- Kulaichev A.P., Iznak A.F., Iznak E.V., Kornilov V.V., Sorokin S.A. Changes of EEG correlation synchrony in depressive disorders of psychogenic type. *Zhurnal vysshei nervnoi deyatel'nosti im. I.P. Pavlova*. 2014;64(2):181–186. (In Russ.) doi: 10.7868/S0044467714020129
- Ivanov L.B. Prikladnaya komp'uternaya elektroentsefalografiya. 2 izd. M.: MBN; 2004. (In Russ.)
- Zhirnunskaia E.A. Klinicheskaya elektroentsefalografiya. M.: MEYBI; 1991. (In Russ.)
- Mitrofanov A.A. Computerized system for analysis and topographic mapping of brain electrical activity with neurometric EEG data bank (description and use). M.: 2005. (In Russ.)
- Von Stain A., Sarntein J. Different frequencies for different scale of cortical integration: from local gamma to long range alpha/theta synchronization. *Int. J. Psychophysiol*. 2000;(38):301–314. PMID: 11102669
- Uhlhaas P.J., Haenschel C., Nikolic D., Singer W. The role of oscillations and synchrony in cortical networks and their putative relevance for the pathophysiology of schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 2008;34:927–943. doi: 10.1093/schbul/sbn062
- Danilova N.N. The role of high-frequency rhythms of brain electrical activity in ensuring of mental processes. *Psichologia. Zhurnal vysshei shkoly ekonomiki*. 2006;3(2):62–72. (In Russ.)
- Herrmann C.S., Demiralp T. Human EEG gamma oscillations in neuropsychiatric disorders. *Clin. Neurophysiology*. 2005;116:2719–2733. doi: 10.1016/j.clinph.2005.07.007
- Nagase Y., Okubo Y., Matsuura M. et al. EEG coherence in unmedicated schizophrenic patients: topographical study of predominantly never medicated cases. *Biol. Psychiatry*. 1992;32:1028–1034. doi: org/10.1016/0006-3223(92)90064-7
- Mann K, Maier W, Franke P. et al. Intra- and interhemispheric electroencephalogram coherence in siblings discordant for schizophrenia and healthy volunteers. *Biol. Psychiatry*. 1997;42:655–663. doi: org/10.1016/S0006-3223(96)00497-0

41. Wada Y., Nanbu Y., Kikuchi M., Koshino Y., Hashimoto T. Aberrant functional organization in schizophrenia: analysis of EEG coherence during rest and photic stimulation in drug-naïve patients. *Neuropsychobiology*. 1998;38:63–69. doi: 10.1159/000026518
42. Strelets V.B., Garakh Zh.V., Novototskii-Vlasov V.Yu., Magomedov R.A. Relationship between EEG power and rhythm synchronization in health and cognitive pathology. *Neuroscience and behavioral physiology*. 2006;36(6):655–662. doi: 10.1007/s11055-006-0070-4
43. Winterer G., Egan M.F., Roedler T., Hyde T., Coppola R., Weinberger D.R. An association between reduced interhemispheric EEG coherence in the temporal lobe and genetic risk for schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2001;49:129–143. PMID: 11343872
44. Yeragani V.K., Cashmere D., Miewald J. et al. Decreased coherence in higher frequency ranges (beta and gamma) between central and frontal EEG in patients with schizophrenia: A preliminary report. *Psychiatry Res.* 2006;141:53–60. doi: 10.1016/j.psychres.2005.07.016
45. Сви́дерская Н.Е., Коро́лькова Т.А. Пространственная синхронизация электрических процессов мозга: проблемы и решения. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 1997;47(5):792–805.
46. Hoffman R.E., Buchsbaum M.S., Escobar M.D. et al. EEG coherence of prefrontal areas in normal and schizophrenic males during perceptual activation. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 1991;3:169–175. doi: org/10.1176/jnp.3.2.169
47. Merrin E.L., Floyd T.C., Fein G. EEG coherence in unmedicated schizophrenic patients. *Biol. Psychiatry*. 1989;25:60–66. doi: 10.1016/0006-3223(89)90147-9
48. Tauscher J., Fischer P., Neumeister A. et al. Low frontal electroencephalographic coherence in neuroleptic-free schizophrenic patients. *Biol. Psychiatry*. 1998;44:438–447. doi: org/10.1016/S0006-3223(97)00428-9
49. Pachou E., Vourkas M., Simos P. et al. Working memory in schizophrenia: an EEG study using power spectrum and coherence analysis to estimate cortical activation and network behavior. *Brain Topography*. 2008;21(2):128–137. doi: 10.1007/s10548-008-0062-5
50. Алфимова М.В., Мельникова Т.С., Лапин И.А. Использование когерентного анализа ЭЭГ и его реактивности на психофизиологические тесты при первом эпизоде у больных шизофренией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010;110(3):97–102.
51. Мельникова Т.С., Сторожакова Я.А., Лапин И.А., Саркисян В.В., Митрофанов А.А. Когерентный анализ ЭЭГ при первом эпизоде и на отдаленном этапе течения параноидной шизофрении. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2010;20(4):39–45.
52. Higashima M., Takeda T., Kikuchi M. et al. Functional connectivity between hemispheres and schizophrenic symptoms: a longitudinal study of interhemispheric EEG coherence in patients with acute exacerbations of schizophrenia. *Clin. EEG Neurosci.* 2006;37:10–15. doi: org/10.1177/155005940603700104
53. Higashima M., Takeda T., Kikuchi M. et al. State-dependent changes in intrahemispheric EEG coherence for patients with acute exacerbation of schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2007;149:41–47. doi: org/10.1016/j.psychres.2005.05.020
- Wada Y, Nanbu Y, Kikuchi M., Koshino Y, Hashimoto T. Aberrant functional organization in schizophrenia: analysis of EEG coherence during rest and photic stimulation in drug-naïve patients. *Neuropsychobiology*. 1998;38:63–69. doi: 10.1159/000026518
- Strelets V.B., Garakh Zh.V., Novototskii-Vlasov V.Yu., Magomedov R.A. Relationship between EEG power and rhythm synchronization in health and cognitive pathology. *Neuroscience and behavioral physiology*. 2006;36(6):655–662. doi: 10.1007/s11055-006-0070-4
- Winterer G., Egan M.F., Roedler T., Hyde T., Coppola R., Weinberger D.R. An association between reduced interhemispheric EEG coherence in the temporal lobe and genetic risk for schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2001;49:129–143. PMID: 11343872
- Yeragani VK, Cashmere D, Miewald J. et al. Decreased coherence in higher frequency ranges (beta and gamma) between central and frontal EEG in patients with schizophrenia: A preliminary report. *Psychiatry Res.* 2006;141:53–60. doi: 10.1016/j.psychres.2005.07.016
- Sviderskaya N.E., Korol'kova T.A. Spatial synchronization of brain electrical processes: problems and solutions. *Zhurnal vysshei nervnoi deyatel'nosti im. I.P. Pavlova*. 1997;47(5):792–805. (In Russ.)
- Hoffman RE, Buchsbaum MS, Escobar MD. et al. EEG coherence of prefrontal areas in normal and schizophrenic males during perceptual activation. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 1991;3:169–175. doi: org/10.1176/jnp.3.2.169
- Merrin E.L., Floyd T.C., Fein G. EEG coherence in unmedicated schizophrenic patients. *Biol. Psychiatry*. 1989;25:60–66. doi: 10.1016/0006-3223(89)90147-9
- Tauscher J., Fischer P., Neumeister A. et al. Low frontal electroencephalographic coherence in neuroleptic-free schizophrenic patients. *Biol. Psychiatry*. 1998;44:438–447. doi: org/10.1016/S0006-3223(97)00428-9
- Pachou E., Vourkas M., Simos P. et al. Working memory in schizophrenia: an EEG study using power spectrum and coherence analysis to estimate cortical activation and network behavior. *Brain Topography*. 2008;21(2):128–137. doi: 10.1007/s10548-008-0062-5
- Alfimova M.V., Mel'nikova T.S., Lapin I.A. The use of coherent EEG analysis and reactivity to psychophysiological tests in the first episode of schizophrenia. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2010;110(3):97–102. (In Russ.)
- Melnikova T.S., Storozhakova Ya.A., Lapin I.A., Sarkisian V.V., Mitrofanov A.A. EEG coherence in the first episode and at remote stage of paranoid schizophrenia. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikihiatriya*. 2010;20(4):39–45. (In Russ.)
- Higashima M, Takeda T, Kikuchi M. et al. Functional connectivity between hemispheres and schizophrenic symptoms: a longitudinal study of interhemispheric EEG coherence in patients with acute exacerbations of schizophrenia. *Clin. EEG Neurosci.* 2006;37:10–15. doi: org/10.1177/155005940603700104
- Higashima M., Takeda T., Kikuchi M. et al. State-dependent changes in intrahemispheric EEG coherence for patients with acute exacerbation of schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2007;149:41–47. doi: org/10.1016/j.psychres.2005.05.020

54. Morrison-Stewart S.L., Williamson P.C., Corning W.C. et al. Coherence on electroencephalography and aberrant functional organization of the brain in schizophrenic patients during activation tasks. *Br. J. Psychiatry*. 1991;159:636–644. PMID: 1756339
55. Koenig T., Lehmann D., Saito N. et al. Decreased functional connectivity of EEG theta-frequency activity in first-episode, neuroleptic-naïve patients with schizophrenia: preliminary results. *Schizophr. Res.* 2001;50:55–60. doi: org/10.1016/S0920-9964(00)00154-7
56. Лурья А.Р. Основы нейропсихологии. М.: Изд-во МГУ; 2004.
57. Zheng L., Chai H., Yu S., Xu Y., Chen W., Wang W. EEG theta power and coherence to octave illusion in first-episode paranoid schizophrenia with auditory hallucinations. *Psychopathology*. 2015;48(1):36–46. doi: 10.1159/000366104.
58. Suffin S.C., Emory W.H., Gutierrez G., Arora G., Schiller M.J., Kling A. A QEEG database method for predicting pharmacotherapeutic outcome in refractory major depressive disorders. *J. Am. Physicians Surg.* 2007;12:104–108.
59. Ahn J., Han D.H., Hong J.S., Min K.J., Lee Y.S., Hahm B.J., Kim S.M. Features of resting-state electroencephalogram theta coherence in somatic symptom disorder compared with major depressive disorder: a pilot study. *Psychosom. Med.* 2017;79(9):982–987. doi: 10.1097/PSY.0000000000000490
60. Olbrich S., Olbrich H., Adamaszek M., Jahn I., Hegerl U., Stengler K. Altered EEGlagged coherence during rest in obsessive-compulsive disorder. *Clin. Neurophysiol.* 2013;124(12):2421–2430. doi: 10.1016/j.clinph.2013.05.031
61. Park S.M., Lee J.Y., Kim Y.J., Lee J.Y., Jung H.Y., Sohn B.K., Kim D.J., Choi J.S. Neural connectivity in Internet gaming disorder and alcohol use disorder: A resting-state EEG coherence study. *Sci. Rep.* 2017;7(1):1333. doi: 10.1038/s41598-017-01419-7
62. Мельникова Т.С., Рогачева Т.А. Анализ электроэнцефалограмм у больных эпилепсией в период ремиссии припадков. *Российский психиатрический журнал*. 2015;(3):58–62.
- Morrison-Stewart S.L., Williamson P.C., Corning W.C. et al. Coherence on electroencephalography and aberrant functional organization of the brain in schizophrenic patients during activation tasks. *Br. J. Psychiatry*. 1991;159:636–644. PMID: 1756339
- Koenig T., Lehmann D., Saito N. et al. Decreased functional connectivity of EEG theta-frequency activity in first-episode, neuroleptic-naïve patients with schizophrenia: preliminary results. *Schizophr. Res.* 2001;50:55–60. doi: org/10.1016/S0920-9964(00)00154-7
- Luria A.R. Osnovy neiropsikhologii. M.: MSU Press; 2004. (In Russ.)
- Zheng L., Chai H., Yu S., Xu Y., Chen W., Wang W. EEG theta power and coherence to octave illusion in first-episode paranoid schizophrenia with auditory hallucinations. *Psychopathology*. 2015;48(1):36–46. doi: 10.1159/000366104.
- Suffin S.C., Emory W.H., Gutierrez G., Arora G., Schiller M.J., Kling A. A QEEG database method for predicting pharmacotherapeutic outcome in refractory major depressive disorders. *J. Am. Physicians Surg.* 2007;12:104–108.
- Ahn J., Han D.H., Hong J.S., Min K.J., Lee Y.S., Hahm B.J., Kim S.M. Features of resting-state electroencephalogram theta coherence in somatic symptom disorder compared with major depressive disorder: a pilot study. *Psychosom. Med.* 2017;79(9):982–987. doi: 10.1097/PSY.0000000000000490
- Olbrich S., Olbrich H., Adamaszek M., Jahn I., Hegerl U., Stengler K. Altered EEGlagged coherence during rest in obsessive-compulsive disorder. *Clin. Neurophysiol.* 2013;124(12):2421–2430. doi: 10.1016/j.clinph.2013.05.031
- Park S.M., Lee J.Y., Kim Y.J., Lee J.Y., Jung H.Y., Sohn B.K., Kim D.J., Choi J.S. Neural connectivity in Internet gaming disorder and alcohol use disorder: A resting-state EEG coherence study. *Sci. Rep.* 2017;7(1):1333. doi: 10.1038/s41598-017-01419-7
- Melnikova T.S., Rogacheva T.A. EEG study of patients with epilepsy experiencing seizure remission. *Rossiyskiy psixiatricheskij zhurnal*. 2015;(3):58–62. (In Russ.)

Изнак Андрей Федорович, доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией нейрофизиологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ

E-mail: iznak@inbox.ru

Изнак Екатерина Вячеславовна, кандидат биологических наук, лаборатория нейрофизиологии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ

E-mail: ek_iznak@mail.ru

Мельникова Татьяна Сергеевна, доктор биологических наук, лаборатория нейрофизиологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ

E-mail: tmel777@rambler.ru

Iznak Andrey F., PhD, doctor of biological sciences, head of laboratory of neurophysiology, FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, RF

E-mail: iznak@inbox.ru

Iznak Ekaterina V., PhD, candidate of biological sciences, laboratory of neurophysiology, FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, RF

E-mail: ek_iznak@mail.ru

Mel'nikova Tatiana S., PhD, doctor of biological sciences, laboratory of neurophysiology, FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, RF

E-mail: tmel777@rambler.ru

УДК 616.89-02-084; 616.89-008; 616.89-02-085
DOI: 10.30629/2618-6667-2018-78-138

Депрессии с аттенуированной психотической симптоматикой в юношеском возрасте

Juvenile depression with attenuated psychotic symptoms

Омельченко М.А., Румянцев А.О., Каледа В.Г.
ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ
Omel'chenko M.A., Rumyantsev A.O., Kaleda V.G.
FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, RF



Цель: представить обзор современных научных публикаций по вопросам феноменологии, классификации и терапии аттенуированной психотической симптоматики в структуре юношеских депрессий.

Материалы и методы: для составления систематического обзора производился поиск публикаций в международной базе данных Webofscience и на российском информационном портале E-library за последние 10 лет по ключевым словам «юношеские депрессии», «аттенуированные психотические расстройства», «психотический риск».

Заключение: в обзоре приведена история выделения аттенуированных психотических симптомов, представлены синдромологические и патогенетические аспекты взаимосвязи аффективной симптоматики и аттенуированных психотических симптомов, варианты их классификации. Изложены взгляды исследователей на прогностическую значимость этих расстройств, степень риска манифестации шизофрении. Рассмотрены современные подходы к раннему терапевтическому вмешательству.

Ключевые слова: юношеские депрессии; аттенуированные психотические симптомы; психотический риск

Objective: to provide historical aspects and a modern literature review of phenomenology, classification and therapy of attenuated psychotic symptoms in the juvenile depression.

Materials and methods: the search for literature was conducted using the international database Webofscience and the Russian information portal e-library. The most relevant works have included in this review with the key words «juvenile depression», «attenuated psychotic symptoms», «psychotic risk».

Conclusion: the review presents the syndromological and pathogenetic aspects of the affective symptoms and attenuated psychotic symptoms, the historical issues of attenuated psychotic symptoms, including their classification, psychosis risk value and therapy.

Keywords: juvenile depression; attenuated psychotic symptoms; psychotic risk

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия не теряет своей актуальности проблема изучения психических заболеваний на ранних этапах их развития. Одной из основных задач зарубежных и отечественных исследований остается определение условий формирования и патогенетических механизмов эндогенных психических расстройств, выявление маркеров, обладающих значением предикторов в отношении дальнейшего течения и исходов заболевания, а также оценка обоснованности раннего терапевтического вмешательства с целью предупреждения развития психоза и возможностей первичной профилактики психических расстройств.

При рассмотрении этих вопросов центральное место занимает установление прогностической роли аттенуированных (от англ. *attenuated* — ослабленный, смягченный, затухающий) психотических симптомов (АПС), к которым относят как явления, отличающиеся

от нормальных психических феноменов, но не достигающие психотического уровня — собственно аттенуированные психотические симптомы (Attenuated Psychotic Symptoms, APS), так и симптомы психотического уровня, продолжающиеся несколько минут, но не более часа — кратковременные интермиттирующие психотические симптомы (Brief Limited Intermittent Psychotic Symptoms, BLIP) [1–5].

Особая роль юношеского возраста как основного этапа онтогенеза, в течение которого происходит завершение физического и психологического созревания, окончательное формирование функциональных систем организма, становление эмоциональных реакций и определение личностных черт, признается большинством отечественных и зарубежных исследователей [6–8]. Активная соматозендокринная и психоэмоциональная перестройка организма в этом возрасте создает почву для развития психической патологии, в первую очередь аффективного спектра [9, 10]. Подчеркивает-

ЛИТЕРАТУРА

- McGorry P.D., Yung A., Phillips L. Ethics and early intervention in psychosis: keeping up the pace and staying in step. *Schizophr. Res.* 2001;51:17–29. doi: 10.4088/JCP.12m07785
- Yung A.R., Yuen H.P., McGorry P.D. et al. Mapping the onset of psychosis: the comprehensive assessment of at-risk mental states. *Aust. N. Z. J. Psychiatry.* 2005 Nov-Dec; 39(11–12):964–971. doi: 10.1080/j.1440-1614.2005.01714.x
- Schultze-Lutter F. Prediction and early detection of first-episode psychosis. In: *Handbook of Schizophrenia Spectrum Disorders*, 2007;2:207–267.
- Kaymaz N., Drukker M., Lieb R., Wittchen H.-U., Werbeloff N., Weiser M., Lataster T., Van Os J. Do subthreshold psychotic experiences predict clinical outcomes in unselected non-help-seeking populations-based samples? A systematic review and meta-analyses, enriched with new results. *Psychological Medicine.* 2012;42(11):2239–2253. doi: 10.1017/S0033291711002911
- Woodberry K.A., Shapiro D.I., Bryant C., Seidman L.J. Progress and future direction in research on the psychosis prodrome: A review for clinicians. *Harvard Review of Psychiatry.* 2016;24(2):87–103. doi: 10.1097/HRP.0000000000000109
- Цуцзульковская М.Я., Копейко Г.И., Олейчик И.В., Владимирова Т.В. Роль психобиологических характеристик юношеского возраста в формировании клинической картины депрессий и особенностях терапии. *Психиатрия.* 2003;5:21–28.
- Каледа В.Г. Юношеская шизофрения: особенности психопатологии, клиники и терапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2015;115(11–2):26–33. doi: 10.17116/jnevro201511511226-33
- Rohde P. Adolescent depression: Treatment. In: The international encyclopedia of depression. In: Rick E. Ingram Springer Publishing Company. New-York, 2009:4.
- Копейко Г.И., Олейчик И.В. Вклад пубертатных психобиологических процессов в формирование и клинические проявления юношеских депрессий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2007;107(3):4–17.
- Lewis C.C., Simons A.D. Adolescent depression: the international encyclopedia of depression. In: Ingram R.E., ed. New York: Springer Publishing Company. 2009:5–9.
- Мазаева Н.А. Подростковый возраст и шизофрения. *Психиатрия.* 2008;2(32):16–27.
- Олейчик И.В. Психопатология, типология и нозологическая оценка юношеских эндогенных депрессий (клинико-катамнестическое исследование). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2011;111(2):10–19.
- Zuckerbrot R.A., Maxon L., Pagar D., Davies M. Adolescent depression screening in primary care: feasibility and acceptability. *Pediatrics.* 2007;119(1):101–108. doi: 10.1542/peds.2005-2965
- Fassler D. Adolescent depression: early recognition leads to successful treatment the prevention researcher. 2006.
- Ротштейн В.Г. Шизофрения: возраст больных к периоду начала заболевания. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2014;114(12):23–30.
- Lauronen E. Course of illness, outcome and their predictors in schizophrenia (The Northern Finland 1966 Birth Cohort study). *Acta Universitatis Oulunsis D Medica 910. Oulun Yliopisto Oulu.* 2007:115.
- McGorry P.D., Yung A., Phillips L. Ethics and early intervention in psychosis: keeping up the pace and staying in step. *Schizophr. Res.* 2001;51:17–29. doi: 10.4088/JCP.12m07785
- Yung A.R., Yuen H.P., McGorry P.D. et al. Mapping the onset of psychosis: the comprehensive assessment of at-risk mental states. *Aust. N. Z. J. Psychiatry.* 2005 Nov-Dec;39(11–12):964–971. doi: 10.1080/j.1440-1614.2005.01714.x
- Schultze-Lutter F. Prediction and early detection of first-episode psychosis. In: *Handbook of Schizophrenia Spectrum Disorders*, 2007;2:207–267.
- Kaymaz N., Drukker M., Lieb R., Wittchen H.-U., Werbeloff N., Weiser M., Lataster T., Van Os J. Do subthreshold psychotic experiences predict clinical outcomes in unselected non-help-seeking populations-based samples? A systematic review and meta-analyses, enriched with new results. *Psychological Medicine.* 2012;42(11):2239–2253. doi: 10.1017/S0033291711002911
- Woodberry K.A., Shapiro D.I., Bryant C., Seidman L.J. Progress and future direction in research on the psychosis prodrome: A review for clinicians. *Harvard Review of Psychiatry.* 2016;24(2):87–103. doi: 10.1097/HRP.0000000000000109
- Czuczul`kovskaya M.Ya., Kopejko G.I., Olejchik I.V., Vladimirova T.V. Rol` psixobiologicheskix karakteristik yunosheskogo vozrasta v formirovanii klinicheskoy kartiny` depressij i osobennostyax terapii. *Psihiatriya.* 2003;5:21–28. (In Russ.)
- Kaleda V.G. Youth-onset schizophrenia: psychopathology, clinical presentation and therapy. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2015;115(11–2):26–33. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro201511511226-33
- Rohde P. Adolescent Depression: Treatment. In: The international encyclopedia of depression. Rick E. Ingram Springer Publishing Company. New-York. 2009:4.
- Kopejko G.I., Olejchik I.V. Vklad pubertatny`x psixobiologicheskix processov v formirovanie i klinicheskie proyavleniya yunosheskix depressij. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2007;107(3):4–17. (In Russ.)
- Lewis C.C., Simons A.D. Adolescent depression: the international encyclopedia of depression. Ingram R.E., ed. New York: Springer Publishing Company. 2009:5–9.
- Mazaeva N.A. Podrostkovy`j vozrast i shizofreniya. *Psihiatriya* 2008;2(32):16–27. (In Russ.)
- Olejchik I.V. Psixopatologiya, tipologiya i nozologicheskaya ocenka yunosheskix e`ndogenny`x depressij (kliniko-katamnesticheskoe issledovanie). *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2011;111(2):10–19. (In Russ.)
- Zuckerbrot R.A., Maxon L., Pagar D., Davies M. Adolescent depression screening in primary care: feasibility and acceptability. *Pediatrics.* 2007;119(1):101–108. doi: 10.1542/peds.2005-2965
- Fassler D. Adolescent depression: early recognition leads to successful treatment the prevention researcher. 2006.
- Rotshtejn V.G. Shizofreniya: vozrast bol`ny`x k periodu nachala zabolevaniya *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2014;114(12):23–30. (In Russ.)
- Lauronen E. Course of illness, outcome and their predictors in schizophrenia (The Northern Finland 1966 Birth Cohort study). *Acta Universitatis Oulunsis D Medica 910. Oulun Yliopisto Oulu.* 2007:115.

17. Yung A.R., Nelson B., Baker K., Buckby J.A., Baksheev G., Cosgrave E.M. Psychotic-like experiences in a community sample of adolescents: implications for the continuum model of psychosis and prediction of schizophrenia. *Aust. N. Z. J. Psychiatry*. 2009;43(2):118–128. doi: 10.1080/00048670802607188
18. Kelleher I., Keeley H., Corcoran P. et al. Clinicopathological significance of psychotic experiences in non-psychotic young people: evidence from four population-based studies. *Br. J. Psychiatry*. 2012;201(1):26–32. doi: 10.1192/bjp.bp.111.101543
19. Каледва В.Г. Закономерности течения и исхода приступообразных эндогенных психозов, манифестирующих в юношеском возрасте (катамнестическое исследование). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2008;108(9):11–23.
20. Андриенко Е.В., Платонова Т.П., Тиганов А.С. Некоторые виды доминирующих расстройств при приступообразно-прогредиентной шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(12):31–35. doi: 10.17116/jnevro201411412131-35
21. Koreen A.R., Siris S.G., Chakos M. et al. Depression in first episode psychosis. *American Journal of Psychiatry*. 1993;150(11):1643–1648. doi: 10.1176/ajp.150.11.1643
22. Мовина Л.Г. К вопросу о ранней диагностике шизофрении и расстройств шизофренического спектра. *Доктор Ру*. 2007;5:51–53.
23. Демчева Н.К., Кузнецов С.В., Михайлов В.И. Формирование, клиника и динамика негативной симптоматики на инициальном этапе шизофрении. *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии*. 2015;10:13–20.
24. Hafner H., Maurer K., Trendler G. et al. Schizophrenia and depression: challenging the paradigm of two separate diseases a controlled study of schizophrenia, depression and healthy controls. *Schizophr. Res.* 2005;1;77(1):11–24. doi: 10.1016/j.schres.2005.01.004
25. Boks M., Rietkerk T., Beek M., Sommer I., Kahn R., Koning T. Reviewing the role of the genes g72 and DAAO in glutamate neurotransmission in schizophrenia. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2007;17(9):567–572. doi: 10.1016/j.euroneuro.2006.12.003
26. Perlis R., Uher R., Ostacher M., Goldberg J., Trivedi M., Rush A., Fava M. Association between bipolar spectrum features and treatment outcomes in outpatients with major depressive disorder. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2011;68(4):351–360. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.179
27. Wigman J., van Nierop M., Vollebergh W., Lieb R., Beesdo-Baum K., Wittchen H., van Os J. Evidence that psychotic symptoms are prevalent in disorders of anxiety and depression, impacting on illness onset, risk, and severity-implications for diagnosis and ultra-high risk research. *Schizophr. Bull.* 2012;38(2):247–257. doi: 10.1093/schbul/sbr196. Epub 2012 Jan 18
28. Yung A.R., Phillips L.J., Yuen H.P., McGorry P.D. Risk factors for psychosis in an ultra high-risk group: psychopathology and clinical features. *Schizophr. Res.* 2004;67(2–3):131–142. doi: 10.1016/S0920-9964(03)00192-0
29. Velthorst E., Neiman D., Becker H. et al. Baseline differences in clinical symptomatology between ultra high risk subjects with and without a transition to psychosis. *Schizophr. Res.* 2009;109(1–3):60–65. doi: 10.1016/j.schres.2009.02.002
- Yung A.R., Nelson B., Baker K., Buckby J.A., Baksheev G., Cosgrave E.M. Psychotic-like experiences in a community sample of adolescents: implications for the continuum model of psychosis and prediction of schizophrenia. *Aust. N. Z. J. Psychiatry*. 2009;43(2):118–128. doi: 10.1080/00048670802607188
- Kelleher I., Keeley H., Corcoran P. et al. Clinicopathological significance of psychotic experiences in non-psychotic young people: evidence from four population-based studies. *Br. J. Psychiatry*. 2012;201(1):26–32. doi: 10.1192/bjp.bp.111.101543
- Kaleda V.G. Zakonomernosti techeniya i isxoda pristupoobrazny`x e`ndogenny`x psixozov, manifestiruyushhix v yunosheskom vozraste (katamnestichekoe issledovanie). *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2008;108(9):11–23. (In Russ.)
- Andrienko E.V., Platonova T.P., Tiganov A.S. Some variants of premanifesting disorders in attack-like schizophrenia. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;114(12):31–35. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro201411412131-35
- Koreen A.R., Siris S.G., Chakos M. et al. Depression in first episode psychosis. *American Journal of Psychiatry*. 1993;150(11):1643–1648. doi: 10.1176/ajp.150.11.1643
- Movina L.G. K voprosu o rannej diagnostike shizofrenii i rasstrojstv shizofrenicheskogo spektra. *Doktor Ru*. 2007;5:51–53. (In Russ.)
- Demcheva N.K., Kuznecov S.V., Mixajlov V.I. Formirovanie, klinika i dinamika negativnoj simptomatiki na inicial`nom e`tape shizofrenii. *Vestnik nevrologii, psixiatrii i nejroxirurgii*. 2015;10:13–20. (In Russ.)
- Hafner H., Maurer K., Trendler G. et al. Schizophrenia and depression: challenging the paradigm of two separate diseases a controlled study of schizophrenia, depression and healthy controls. *Schizophr. Res.* 2005;1;77(1):11–24. doi: 10.1016/j.schres.2005.01.004
- Boks M., Rietkerk T., Beek M., Sommer I., Kahn R., Koning T. Reviewing the role of the genes g72 and DAAO in glutamate neurotransmission in schizophrenia. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2007;17(9):567–572. doi: 10.1016/j.euroneuro.2006.12.003
- Perlis R., Uher R., Ostacher M., Goldberg J., Trivedi M., Rush A., Fava M. Association between bipolar spectrum features and treatment outcomes in outpatients with major depressive disorder. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2011;68(4):351–360. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.179
- Wigman J., van Nierop M., Vollebergh W., Lieb R., Beesdo-Baum K., Wittchen H., van Os J. Evidence that psychotic symptoms are prevalent in disorders of anxiety and depression, impacting on illness onset, risk, and severity-implications for diagnosis and ultra-high risk research. *Schizophr. Bull.* 2012;38(2):247–257. doi: 10.1093/schbul/sbr196. Epub 2012 Jan 18
- Yung A.R., Phillips L.J., Yuen H.P., McGorry P.D. Risk factors for psychosis in an ultra high-risk group: psychopathology and clinical features. *Schizophr. Res.* 2004;67(2–3):131–142. doi: 10.1016/S0920-9964(03)00192-0
- Velthorst E., Neiman D., Becker H. et al. Baseline differences in clinical symptomatology between ultra high risk subjects with and without a transition to psychosis. *Schizophr. Res.* 2009;109(1–3):60–65. doi: 10.1016/j.schres.2009.02.002

30. Addington J., Epstein I., Liu L., French P., Boydell K., Zipursky R. A randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy for individuals at clinical high risk of psychosis. *Schizophr. Res.* 2011;125:54–61. doi: 10.1016/j.schres.2010.10.015
31. Monroe S., Simons A. Diathesis-stress theories in the context of life stress research: implications for the depressive disorders. *Psychological Bulletin.* 1991;110(3):406–425.
32. Siris S., Addington D., Azorin J., Falloon I., Hirsch S. Depression in schizophrenia: recognition and management in the USA. *Schizophr. Res.* 2001;47(2–3):185–197.
33. Незнанов Н.Г. Психиатрия: Клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР, 2009.
34. Коцюбинский А.П. Аутохтонные непсихотические расстройства. М.: СпецЛит, 2015.
35. Germeys M., van Os J. Stress-reactivity in psychosis: evidence for an affective pathway to psychosis. *Clin. Psychol. Rev.* 2007;27(4):409–424. doi: 10.1016/j.cpr.2006.09.005
36. Horan W.P., Blanchard J.J. Neurocognitive, social, and emotional dysfunction in deficit syndrome schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2003;65(2–3):125–137.
37. Ильина Н.А. Психогенные реакции у больных с шизофреническим расстройством (к вопросу о шизофренических реакциях). *Психиатрия.* 2005;15(3):28–37.
38. Cooper S., Montgomery R., MacFlynn G., Lynch G., Kelly C., King D. Depressive symptoms in stable chronic schizophrenia: prevalence and relationship to psychopathology and treatment. *Schizophr. Res.* 2000;45(1–2):47–56.
39. Смуглевич А.Б. Учение А.В. Снежневского и концепция позитивной-негативной шизофрении. *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2004;6(2):52–54.
40. Смуглевич А.Б. Депрессии при психических и соматических заболеваниях. 4-е изд., пер. и доп. М., 2015.
41. Смуглевич А.Б. Неманифестные этапы шизофрении — психопатология и терапия. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2005;105(5):4–10.
42. Gross G., Huber G., Klosterkotter J., Linz M. BSABS: Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms. Berlin, Germany: Springer; 1987.
43. Parnas J., Handest P., Jansson L., Saebye D. Anomalous subjective experience among first-admitted schizophrenia spectrum patients: empirical investigation. *Psychopathology.* 2005;38(5):259–267. doi: 10.1159/000088442
44. Schultze-Lutter. Subjective Symptoms of Schizophrenia in Research and the Clinic: The Basic Symptom Concept Frauke. *Schizophr. Bull.* 2009;35(1):5–8. doi: 10.1093/schbul/sbn139
45. Schultze-Lutter F., Ruhrmann S., Berning J., Maier W., Klosterkötter J. Basic symptoms and ultrahigh risk criteria: symptom development in the initial prodromal state. *Schizophr. Bull.* 2010;36(1):182–191. doi.org/10.1093/schbul/sbn072
46. Скугаревская М.М. Синдром ослабленного психоза — новый диагноз в психиатрии? *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2014;16(2): 40–43.
47. Liddle P. The symptoms of chronic schizophrenia: are-examination of the positive-negative dichotomy. *Br. J. Psychiatry.* 1987;151:145–151.
- Addington J., Epstein I., Liu L., French P., Boydell K., Zipursky R. A randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy for individuals at clinical high risk of psychosis. *Schizophr. Res.* 2011;125:54–61. doi: 10.1016/j.schres.2010.10.015
- Monroe S., Simons A. Diathesis-stress theories in the context of life stress research: implications for the depressive disorders. *Psychological Bulletin.* 1991;110(3):406–425.
- Siris S., Addington D., Azorin J., Falloon I., Hirsch S. Depression in schizophrenia: recognition and management in the USA. *Schizophrenia Research.* 2001;47(2–3):185–197.
- Neznanov N.G. Psixiatriya. Klinicheskie rekomendacii. M.: GE`OTAR, 2009. (In Russ.)
- Koczyubinskij A.P. Autoxtonny`e nepsixoticheskie rasstrojstva. M.: SpeczLit, 2015. (In Russ.)
- Germeys M., van Os J. Stress-reactivity in psychosis: evidence for an affective pathway to psychosis. *Clin. Psychol. Rev.* 2007;27(4):409–424. doi: 10.1016/j.cpr.2006.09.005
- Horan W.P., Blanchard J.J. Neurocognitive, social, and emotional dysfunction in deficit syndrome schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2003;65(2–3):125–137.
- Il`ina N.A. Psixogenny`e reakcii u bol`nyx s shizotipicheskim rasstrojstvom (k voprosu o shizofrenicheskix reakciyax). *Psixiatriya.* 2005;15(3):28–37. (In Russ.)
- Cooper S., Montgomery R., MacFlynn G., Lynch G., Kelly C., King D. Depressive symptoms in stable chronic schizophrenia: prevalence and relationship to psychopathology and treatment. *Schizophr. Res.* 2000;45(1–2):47–56.
- Smulevich A.B. Uchenie A.V. Snezhnevskogo i koncepciya pozitivnoj-negativnoj shizofrenii. *Psixiatriya i psixofarmakoterapiya.* 2004;6(2):52–54. (In Russ.)
- Smulevich A.B. Depressii pri psixicheskix i somaticheskix zabolevaniyax. 4-e izd., per. i dop. M., 2015. (In Russ.)
- Smulevich A.B. Nemanifestny`e e`tapy` shizofrenii — psixopatologiya i terapiya *Zhurnal nevrologii i psixiatrii im. S.S. Korsakova.* 2005;105(5):4–10. (In Russ.)
- Gross G., Huber G., Klosterkotter J., Linz M. BSABS: Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms. Berlin, Germany: Springer; 1987.
- Parnas J., Handest P., Jansson L., Saebye D. Anomalous subjective experience among first-admitted schizophrenia spectrum patients: empirical investigation. *Psychopathology.* 2005;38(5):259–267. doi: 10.1159/000088442
- Schultze-Lutter. Subjective Symptoms of Schizophrenia in Research and the Clinic: The Basic Symptom Concept Frauke. *Schizophr. Bull.* 2009;35(1):5–8. doi: 10.1093/schbul/sbn139
- Schultze-Lutter F., Ruhrmann S., Berning J., Maier W., Klosterkötter J. Basic symptoms and ultrahigh risk criteria: symptom development in the initial prodromal state. *Schizophr. Bull.* 2010;36(1):182–191. doi.org/10.1093/schbul/sbn072
- Skugarevskaya M.M. Sindrom oslablennogo psixozax — novy`j diaqnoz v psixiatrii? *Psixiatriya i psixofarmakoterapiya.* 2014; 16(2):40–43. (In Russ.)
- Liddle P. The symptoms of chronic schizophrenia: are-examination of the positive-negative dichotomy. *Br. J. Psychiatry.* 1987;151:145–151.

48. Nuechterlein K.H., Barch D.M., Gold J.M., Goldberg T.E., Green M.F., Heaton R.K. Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2004;72(1):29–39. doi: 10.1016/j.schres.2004.09.007
49. Andreasen N., Grove W. Evaluation of positive and negative symptoms in schizophrenia. *Psychiatry Psychobiol.* 1986;1:108–121.
50. Тиганов А.С. К вопросу о патоморфозе шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2015;115(11):3–5. doi: 10.17116/jnevro20151151123-5
51. Carrión R.E., Goldberg T.E., McLaughlin D., Auther A.M., Correll C.U., Cornblatt B.A. Impact of neurocognition on social and role functioning in individuals at clinical high risk for psychosis. *Am. J. Psychiatry.* 2011;168(8):806–813. doi: 10.1176/appi.ajp.2011.10081209
52. Meyer E.C., Carrión R.E., Cornblatt B.A., Addington J., Cadenhead K.S., Cannon T.D., McGlashan T.H., Perkins D.O., Tsuang M.T., Walker E.F., Woods S.W., Heinssen R., Seidman L.J., Group N. The relationship of neurocognition and negative symptoms to social and role functioning over time in individuals at clinical high risk in the first phase of the North American Prodrome Longitudinal Study. *Schizophr. Bull.* 2014;40:1452–1461. doi: 10.1093/schbul/sbt235
53. Leeson V.C., Barnes T.R.E., Hutton S.B., Ron M.A., Joyce E.M. IQ as a predictor of functional outcome in schizophrenia: a longitudinal, four-year study of first-episode psychosis. *Schizophr. Res.* 2009;107:55–60. doi: 10.1016/j.schres.2008.08.014
54. Cannon T., Cadenhead K., Cornblatt B. et al. Prediction of psychosis in youth at high clinical risk: a multisite longitudinal study in North America. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2008;65:28–37. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2007.3
55. McGorry P.D., Nelson B., Phillips L.J., Yuen H.P., Francey S.M., Thampi A., Berger G.E., Amminger G.P., Simmons M.B., Kelly D., Dip G., Thompson A.D., Yung A.R. Randomized controlled trial of interventions for young people at ultra-high risk of psychosis: twelve-month outcome. *J. Clin. Psychiatry.* 2013;74(4):349–356. doi: 10.4088/JCP.12m07785
56. Шевалев Е.А. О границах бредообразования. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 1940;9(3–4):3–15.
57. Братусь Б.С. Аномалии личности. М., 1988.
58. Рыбальский М.И. Бред. М.: Медицина, 1993.
59. Conrad K. Die beginnende Schizophrenie. Versuch einer Gestaltanalyse des Wahns. Stuttgart: G. Thieme, 1958. PMID:4023115
60. Снежневский А.В. Общая психопатология. Курс лекций. Валдай. 1970.
61. Вертоградова О.П. Психопатологические аспекты острого бреда. В кн.: Вопросы общей психопатологии. М., 1976;2:63–67.
62. Личко А.Е. Подростковая психиатрия. Л.: Медицина, 1979.
63. Huber G. Reine Defektsyndrome und Basisstadien endogener Psychosen. *Fortschr. Neurol. Psychiat.* 1966;34:409–415.
64. Gross G. Prodrome und Vorpostensyndrome schizophrener Erkrankungen. In: *Schizophrenie und Zykllothymie. Ergebnisse und Probleme.* Stuttgart: Thieme, 1969:177–187.
- Nuechterlein K.H., Barch D.M., Gold J.M., Goldberg T.E., Green M.F., Heaton R.K. Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2004;72(1):29–39. doi: 10.1016/j.schres.2004.09.007
- Andreasen N., Grove W. Evaluation of positive and negative symptoms in schizophrenia. *Psychiatry Psychobiol.* 1986;1:108–121.
- Tiganov A.S. The pathomorphosis of schizophrenia. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2015;115(11):3–5. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro20151151123-5
- Carrión R.E., Goldberg T.E., McLaughlin D., Auther A.M., Correll C.U., Cornblatt B.A. Impact of neurocognition on social and role functioning in individuals at clinical high risk for psychosis. *Am. J. Psychiatry.* 2011;168(8):806–813. doi: 10.1176/appi.ajp.2011.10081209
- Meyer E.C., Carrión R.E., Cornblatt B.A., Addington J., Cadenhead K.S., Cannon T.D., McGlashan T.H., Perkins D.O., Tsuang M.T., Walker E.F., Woods S.W., Heinssen R., Seidman L.J., Group N. The relationship of neurocognition and negative symptoms to social and role functioning over time in individuals at clinical high risk in the first phase of the North American Prodrome Longitudinal Study. *Schizophr. Bull.* 2014;40:1452–1461. doi: 10.1093/schbul/sbt235
- Leeson V.C., Barnes T.R.E., Hutton S.B., Ron M.A., Joyce E.M. IQ as a predictor of functional outcome in schizophrenia: a longitudinal, four-year study of first-episode psychosis. *Schizophr. Res.* 2009;107:55–60. doi: 10.1016/j.schres.2008.08.014
- Cannon T., Cadenhead K., Cornblatt B. et al. Prediction of psychosis in youth at high clinical risk: a multisite longitudinal study in North America. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2008;65:28–37. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2007.3
- McGorry P.D., Nelson B., Phillips L.J., Yuen H.P., Francey S.M., Thampi A., Berger G.E., Amminger G.P., Simmons M.B., Kelly D., Dip G., Thompson A.D., Yung A.R. Randomized controlled trial of interventions for young people at ultra-high risk of psychosis: twelve-month outcome. *J. Clin. Psychiatry.* 2013;74(4):349–356. doi: 10.4088/JCP.12m07785
- Shevalev E.A. O graniczax bredoobrazovaniya. *Zhurnal nevropatologii i psixiatrii im. S.S. Korsakova.* 1940;9(3–4):3–15. (In Russ.)
- Bratus` B.S. Anomalii lichnosti. M., 1988. (In Russ.)
- Ry` bal` skij M.I. Bred. M.: Medicina, 1993. (In Russ.)
- Conrad K. Die beginnende Schizophrenie. Versuch einer Gestaltanalyse des Wahns. Stuttgart: G. Thieme, 1958. PMID:4023115
- Snezhnevskij A.B. Obshhaya psixopatologiya. Kurslekcij. Valdaj. 1970. (In Russ.)
- Vertogradova O.P. Psixopatologicheskie aspekty` ostrogo bredda. Voprosy` obshhej psixopatologii. M., 1976;2:63–67. (In Russ.)
- Lichko A.E. Podroostkovaya psixiatriya. L.: Medicina, 1979. (In Russ.)
- Huber G. Reine Defektsyndrome und Basisstadien endogener Psychosen. *Fortschr. Neurol. Psychiat.* 1966;34:409–415.
- Gross G. Prodrome und Vorpostensyndrome schizophrener Erkrankungen. In: *Schizophrenie und Zykllothymie. Ergebnisse und Probleme.* Stuttgart: Thieme, 1969:177–187.

65. Голубев С.А. Психопатологические особенности первого приступа юношеского эндогенного психоза, протекающего с доминированием галлюцинаторных расстройств. *Психиатрия*. 2010;44(2):16–24.
66. Barnes M.P., Saunders M., Walls T.J., Saunders I., Kirk C.A. The syndrome of Karl Ludwig Kahlbaum. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1986;49(9):991–996.
67. Бархатова А.Н. Особенности юношеского эндогенного приступообразного психоза с кататоническими расстройствами в структуре манифестного приступа. *Психиатрия*. 2005;15(3):38–44.
68. Dhossche D., Wilson C., Wachtel L. Catatonia in childhood and adolescence: Implication for the DSM-V. *Primary Psychiatry*. 2010;17(4):35–39.
69. Miller T.J., McGlashan T.H., Lifshey Rosen J. et al. Prospective diagnosis of the initial prodrome for schizophrenia based on the Structured Interview for Prodromal Syndromes: preliminary evidence of interrater reliability and predictive validity. *Am. J. Psychiatry*. 2002;159(5):863–865. doi: 10.1176/appi.ajp.159.5.863
70. McGlashan T.H., Miller T.J., Woods S.W. Pre-onset detection and intervention research in schizophrenia psychoses: current estimates of benefit a risk. *Schizophr. Bull.* 2001;27(4):563–570.
71. Marshall M., Lewis S., Lockwood A., Drake R., Jones P., Croudace T. Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first-episode patients: a systematic review. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2005;62(9):975–983. doi: 10.1001/archpsyc.62.9.975
72. Barnes T., Leeson V., Mutsatsa S., Watt H., Hutton S., Joyce E. Duration of untreated psychosis and social function: 1-year follow-up study of first-episode schizophrenia. *Br. J. Psychiatry*. 2008;193(3):203–209. doi: 10.1192/bjp.bp.108.049718
73. Алфимова М.В., Голимбет В.Е. Гены и нейрофизиологические показатели когнитивных процессов: обзор исследований. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 2011;61(4):389–401. doi: 10.17116/jnevro201511551103-109
74. Плужников И.В., Омельченко М.А., Крылова Е.С., Каледда В.Г. Нейропсихологическая синдромология непсихотических психических расстройств юношеского возраста. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;113(12–1):19–25.
75. Зайцева Ю.С. Нейрокогнитивный дефицит при шизофрении. *Психиатрия*. 2008;33(3):44–48.
76. Fusar-Poli P., Deste G., Smieskova R., Barlati S., Yung A.R., Howes O., Stieglitz R.D., Vita A., McGuire P., Borgwardt S. Cognitive functioning in prodromal psychosis: a meta-analysis. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2012;69(6):562–571. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011
77. Malla A., Payne J. First-episode psychosis: psychopathology, quality of life, and functional outcome. *Schizophr. Bull.* 2005;31(3):650–671. doi: 10.1093/schbul/sbi031
78. Brewer W., Wood S., Phillips L. et al. Generalized and specific cognitive performance in clinical high-risk cohorts: a review highlighting potential vulnerability markers for psychosis. *Schizophr. Bull.* 2006;32:538–555. doi: 10.1093/schbul/sbj077
- Golubev S. A. Psixopatologicheskie osobennosti pervogo pristupa yunosheskogo e`ndogennoy psixoza s dominirovaniem gallyucinatory`x rasstrojstv. *Psihiatriya*. 2010;44(2):16–24. (In Russ.)
- Barnes M.P., Saunders M., Walls T.J., Saunders I., Kirk C.A. The syndrome of Karl Ludwig Kahlbaum. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1986;49(9):991–996.
- Barhatova A.N. Osobennosti yunosheskogo e`ndogennoy pristupoobraznogo psixoza s katatonicheskimi rasstrojstvami v strukture manifestnogo pristupa. *Psihiatriya*. 2005;15(3):38–44. (In Russ.)
- Dhossche D., Wilson C., Wachtel L. Catatonia in childhood and adolescence: Implication for the DSM-V. *Primary Psychiatry*. 2010;17(4):35–39.
- Miller T.J., McGlashan T.H., Lifshey Rosen J. et al. Prospective diagnosis of the initial prodrome for schizophrenia based on the Structured Interview for Prodromal Syndromes: preliminary evidence of interrater reliability and predictive validity. *Am. J. Psychiatry*. 2002;159(5):863–865. doi: 10.1176/appi.ajp.159.5.863
- McGlashan T.H., Miller T.J., Woods S.W. Pre-onset detection and intervention research in schizophrenia psychoses: current estimates of benefit a risk. *Schizophr. Bull.* 2001;27(4):563–570.
- Marshall M., Lewis S., Lockwood A., Drake R., Jones P., Croudace T. Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first-episode patients: a systematic review. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2005;62(9):975–983. doi: 10.1001/archpsyc.62.9.975
- Barnes T., Leeson V., Mutsatsa S., Watt H., Hutton S., Joyce E. Duration of untreated psychosis and social function: 1-year follow-up study of first-episode schizophrenia. *Br. J. Psychiatry*. 2008;193(3):203–209. doi: 10.1192/bjp.bp.108.049718
- Alfimova M.V., Golimbet V.E. Molecular-genetic and electroencephalographic markers of neurocognitive processes in depressive disorders. *Zhurnal vy`sshej nervnoj deyatel`nosti im. I.P. Pavlova*. 2011;61(4):389–401. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro201511551103-109
- Pluzhnikov I.V., Omel`chenko M.A., Kry`lova E.S., Kaleda V.G. Nejropsixologicheskaya sindromologiya nepsixoticheskix psixicheskix rasstrojstv yunosheskogo vozrasta. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2013;113(12–1):19–25. (In Russ.)
- Zajceva Yu.S. Nejrokognitivny`j deficit pri shizofrenii. *Psihiatriya*. 2008;33(3):44–48. (In Russ.)
- Fusar-Poli P., Deste G., Smieskova R., Barlati S., Yung A.R., Howes O., Stieglitz R.D., Vita A., McGuire P., Borgwardt S. Cognitive functioning in prodromal psychosis: a meta-analysis. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2012;69(6):562–571. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011
- Malla A., Payne J. First-episode psychosis: psychopathology, quality of life, and functional outcome. *Schizophr. Bull.* 2005;31(3):650–671. doi: 10.1093/schbul/sbi031
- Brewer W., Wood S., Phillips L. et al. Generalized and specific cognitive performance in clinical high-risk cohorts: a review highlighting potential vulnerability markers for psychosis. *Schizophr. Bull.* 2006;32:538–555. doi: 10.1093/schbul/sbj077

79. Bora E., Yucel M., Pantelis C. Cognitive impairment in schizophrenia and affective psychoses: implications for DSM 2010. *Schizophr. Bull.* 2010;36(1):36–42. doi: 10.1093/schbul/sbp094
80. Ziermans T.B. Working memory capacity and psychotic-like experiences in a general population sample of adolescents and young adults. *Front. Psychiatry.* 2013;4:161. doi: 10.3389/fpsy.2013.00161
81. MacCabe J.H., Wicks S., Lofving S., David A.S., Berndtsson A., Gustafsson J.E., Allebeck P., Dalman C. Decline in cognitive performance between ages 13 and 18 years and the risk for psychosis in adulthood: a Swedish longitudinal cohort study in males. *JAMA Psychiatry.* 2013;70(3):261–270. doi: 10.1001/2013.jamapsychiatry.43
82. Mees L., Zdanowicz N., Reynaert C., Jacques D. Adolescents and young adults at ultrahigh risk of psychosis: detection, prediction and treatment. A review of current knowledge. *Psychiatr. Danub.* 2011;23Suppl.1:118–122.
83. Simon A.E., Velthorst E., Nieman D.H. et al. Ultra high-risk state for psychosis and non-transition: A systematic review. *Schizophr. Res.* 2011;132(1):8–17. doi: 10.1016/j.schres.2011.07.002
84. Heinssen R.K., Insel T.R. Preventing the onset of psychosis: not quite there yet. *Schizophr. Bull.* 2015;41(1):28–29. doi: 10.1093/schbul/sbu161
85. McGlashan T.H., Zipursky R.B., Perkins D. et al. Randomized, double-blind trial of olanzapine versus placebo in patients prodromally symptomatic for psychosis. *Am. J. Psychiatry.* 2006;163(5):790–799. doi: 10.1176/ajp.2006.163.5.790
86. Woods S.W., Tully E.M., Walsh B.C., Hawkins K.A., Callahan J.L., Cohen S.J. et al. Aripiprazole in the treatment of the psychosis prodrome. An Open-Label Pilot Study. *Br. J. Psychiatry.* Suppl. 2007;51:96–101. doi: 10.1192/bjp.191.51.s96
87. Moncrieff J. Does antipsychotic withdrawal provoke psychosis? Review of the literature on rapid onset psychosis (supersensitivity psychosis) and withdrawal-related relapse. *Acta Psychiatr. Scand.* 2006;114(1):3–13. doi: 10.1111/j.1600-0447.2006.00787.x
88. Cornblatt B., Lencz T., Smith C. et al. Can antidepressants be used to treat the schizophrenia prodrome? Results of a prospective, naturalistic treatment study of adolescents. *J. Clin. Psychiatry.* 2007;68:546–557. PMID:17474810
89. Walker E.F., Cornblatt B.A., Addington J. et al. The relation of antipsychotic and antidepressant medication with baseline symptoms and symptom progression: a naturalistic study of the North American Prodrome Longitudinal sample. *Schizophr. Res.* 2009;115:50–57. doi: 10.1016/j.schres.2009.07.023
90. Berger G., Proffitt T., McConchie M., Yuen J., Wood S., Amminger P. Ethyl-eicosapentaenoic acid in first-episode psychosis: a randomized, placebo-controlled trial. *J. Clin. Psychiatry.* 2007;68:1867–1875.
91. Amminger G., Schaefer M., Papageorgiou K., Klier C., Cotton S., Harrigan S. Long-chain omega-3 fatty acids for indicated prevention of psychiatric disorders. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2010;67:146–154. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2009.192
92. Combs D., Adams S., Penn D., Roberts D., Tiegreen J., Stern P. Social cognition and interaction training (SCIT) for inpatients with schizophrenia spectrum disorders: preliminary findings. *Schizophr. Res.* 2007;91:112–116. doi: 10.1016/j.schres.2006.12.010
- Bora E., Yucel M., Pantelis C. Cognitive impairment in schizophrenia and affective psychoses: implications for DSM 2010. *Schizophr. Bull.* 2010;36(1):36–42. doi: 10.1093/schbul/sbp094
- Ziermans T.B. Working memory capacity and psychotic-like experiences in a general population sample of adolescents and young adults. *Front. Psychiatry.* 2013;4:161. doi: 10.3389/fpsy.2013.00161
- MacCabe J.H., Wicks S., Lofving S., David A.S., Berndtsson A., Gustafsson J.E., Allebeck P., Dalman C. Decline in cognitive performance between ages 13 and 18 years and the risk for psychosis in adulthood: a Swedish longitudinal cohort study in males. *JAMA Psychiatry.* 2013;70(3):261–270. doi: 10.1001/2013.jamapsychiatry.43
- Mees L., Zdanowicz N., Reynaert C., Jacques D. Adolescents and young adults at ultrahigh risk of psychosis: detection, prediction and treatment. A review of current knowledge. *Psychiatr. Danub.* 2011;23Suppl.1:118–122.
- Simon A.E., Velthorst E., Nieman D.H. et al. Ultra high-risk state for psychosis and non-transition: A systematic review. *Schizophr. Res.* 2011;132(1):8–17. doi: 10.1016/j.schres.2011.07.002
- Heinssen R.K., Insel T.R. Preventing the onset of psychosis: not quite there yet. *Schizophr. Bull.* 2015;41(1):28–29. doi: 10.1093/schbul/sbu161
- McGlashan T.H., Zipursky R.B., Perkins D. et al. Randomized, double-blind trial of olanzapine versus placebo in patients prodromally symptomatic for psychosis. *Am. J. Psychiatry.* 2006;163(5):790–799. doi: 10.1176/ajp.2006.163.5.790
- Woods S.W., Tully E.M., Walsh B.C., Hawkins K.A., Callahan J.L., Cohen S.J. et al. Aripiprazole in the treatment of the psychosis prodrome. An Open-Label Pilot Study. *Br. J. Psychiatry.* Suppl. 2007;51:96–101. doi: 10.1192/bjp.191.51.s96
- Moncrieff J. Does antipsychotic withdrawal provoke psychosis? Review of the literature on rapid onset psychosis (supersensitivity psychosis) and withdrawal-related relapse. *Acta Psychiatr. Scand.* 2006;114(1):3–13. doi: 10.1111/j.1600-0447.2006.00787.x
- Cornblatt B., Lencz T., Smith C. et al. Can antidepressants be used to treat the schizophrenia prodrome? Results of a prospective, naturalistic treatment study of adolescents. *J. Clin. Psychiatry.* 2007;68:546–557. PMID:17474810
- Walker E.F., Cornblatt B.A., Addington J. et al. The relation of antipsychotic and antidepressant medication with baseline symptoms and symptom progression: a naturalistic study of the North American Prodrome Longitudinal sample. *Schizophr. Res.* 2009;115:50–57. doi: 10.1016/j.schres.2009.07.023
- Berger G., Proffitt T., McConchie M., Yuen J., Wood S., Amminger P. Ethyl-eicosapentaenoic acid in first-episode psychosis: a randomized, placebo-controlled trial. *J. Clin. Psychiatry.* 2007;68:1867–1875.
- Amminger G., Schaefer M., Papageorgiou K., Klier C., Cotton S., Harrigan S. Long-chain omega-3 fatty acids for indicated prevention of psychiatric disorders. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2010;67:146–154. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2009.192
- Combs D., Adams S., Penn D., Roberts D., Tiegreen J., Stern P. Social cognition and interaction training (SCIT) for inpatients with schizophrenia spectrum disorders: preliminary findings. *Schizophr. Res.* 2007;91:112–116. doi: 10.1016/j.schres.2006.12.010

93. McGurk S.R., Twamley E.W., Sitzler D.I., McHugo G.J., Mueser K.T. A meta-analysis of cognitive remediation in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*. 2007;164(12):1791–1802. doi: 10.1176/appi.ajp.2007.07060906
94. Stain H.J., Mawn L., Common S., Pilton M., Thompson A. Research and practice for ultra-high risk for psychosis: A national survey of early intervention in psychosis services in England. *Early Interv. Psychiatry*. 2017.Jun14. doi: 10.1111/eip.12443

McGurk S.R., Twamley E.W., Sitzler D.I., McHugo G.J., Mueser K.T. A meta-analysis of cognitive remediation in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*. 2007;164(12):1791–1802. doi: 10.1176/appi.ajp.2007.07060906

Stain H.J., Mawn L., Common S., Pilton M., Thompson A. Research and practice for ultra-high risk for psychosis: A national survey of early intervention in psychosis services in England. *Early Interv. Psychiatry*. 2017.Jun14. doi: 10.1111/eip.12443

Омельченко Мария Анатольевна, кандидат медицинских наук, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ

E-mail: omelchenko-ma@yandex.ru

Румянцев Андрей Олегович, научный сотрудник, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ

E-mail: rum.a.o@mail.ru

Каледва Василий Глебович, доктор медицинских наук, профессор, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ

E-mail: kaleda-vg@yandex.ru

Omel`chenko Mariya A., PhD, MD, candidate of medical science, FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, RF

E-mail: omelchenko-ma@yandex.ru

Rumyantsev Andrey O., MD, researcher, FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, RF

E-mail: rum.a.o@mail.ru

Kaleda Vasily G., PhD, MD, professor, FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, RF

E-mail: kaleda-vg@yandex.ru

УДК 616.89-02-092

DOI: 10.30629/2618-6667-2018-78-150-157

Блокада α_1 -адренорецепторов: роль в терапии психических расстройств**Blockade of Alpha-1-adrenoceptors: role in the therapy of mental disorders**

Сюняков Т.С.

ООО «Пфайзер», Москва, РФ

Syunyakov T.S.

Pfizer LLC, Moscow, RF



150

Цель: представить обзор нарушений функции α_1 -адренорецепторов (A1AP) при различных психических расстройствах с целью выявить наиболее перспективные направления клинических и экспериментальных исследований.

Результаты: среди препаратов, связывающихся с A1AP, наибольшее значение для клинического изучения приобрели их антагонисты. Основной фокус исследований вовлеченности A1AP направлен на изучение нейрокогнитивных расстройств, расстройств, связанных со стрессом, и шизофрении. При данных расстройствах были продемонстрированы целесообразность и перспективность клинического изучения проникающих через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) антагонистов A1AP.

Вывод: активное изучение A1AP и норадренергической функции определяет механизмы ее нарушений и перспективы терапевтического вмешательства.

Ключевые слова: A1AP; острая реакция на стресс; посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР); нейрокогнитивные расстройства; шизофрения; празозин; ницерголин

Objective is to overview of the alpha-1-adrenoceptor dysfunction involvement in the various mental disorders pathogenesis and it is aimed to identify the most promising areas of clinical and pilot studies.

Results: among medications interacting with alpha-1-adrenoceptors, the highest significance has been demonstrated for their antagonists. Generally, studies on the role of alpha-1-adrenoceptors yielded most promising results in the fields of neurocognitive disorders, stress-related disorders and schizophrenia. In these disorders selective alpha-1-adrenoblockers penetrating through the blood-brain barrier are reasonable candidates for the clinical evaluation.

Conclusion: active study of alpha-1-adrenoceptors and its disfunction determine pathway mechanisms and perspectives of therapeutical intervention.

Keywords: alpha-1-adrenoblockers; acute stress reaction; post-traumatic stress disorder; neurocognitive disorders; schizophrenia; Prazosin; Nicergoline

ОБЗОР ПРОБЛЕМЫ

Необходимость рассмотрения патогенеза различных заболеваний через призму функций A1AP назрела в связи с появлением современных данных об их роли в функционировании головного мозга в дополнение к классическим представлениям об их участии в поддержании уровня бодрости и реализации эффектов катехоламинов. Исследования рецепторного связывания мультитаргетных препаратов (антипсихотиков и антидепрессантов) с данной молекулярной мишенью ранее соотносили с их способностью вызывать побочные эффекты. В настоящее время фокус исследований сместился в сторону изучения вовлеченности адренергических путей в патологические изменения работы нейронных

сетей при различных психических нарушениях и оценки терапевтических эффектов адренергических психотропных препаратов. Основными направлениями научного интереса в данном контексте стали исследования острых реакций на стресс, ПТСР, связанных с поздним возрастом нейрокогнитивных расстройств, а также формирования проявлений когнитивного дефицита при шизофрении.

Среди применяющихся или активно изучаемых в психиатрии и неврологии лекарственных препаратов, непосредственной мишенью которых являются A1AP, значение приобрели блокирующие их вещества. Среди них имеются как средства, селективно взаимодействующие с A1AP, так и препараты со сложной мультитаргетной фармакологией. Из числа селективных антагонистов A1AP способностью проникать через ГЭБ обладают

ЛИТЕРАТУРА

1. Kozisek M.E., Bylund D.B. Norepinephrine/epinephrine. In: Hoboken N.J. Handbook of contemporary neuropharmacology. USA: John Wiley & Sons, Inc., 2007. doi: 10.1002/9780470101001.hcn006
2. Arnsten A.F.T., Raskind M.A., Taylor F.B., Connor D.F. The effects of stress exposure on prefrontal cortex: Translating basic research into successful treatments for post-traumatic stress disorder. *Neurobiology of Stress*. 2015;1(1):89–99. doi: 10.1016/j.ynstr.2014.10.002
3. Yang L.J., Liu X., Liu D.X., Jiang H., Mao X.Q., Wang C., Pan F. Effects of different adrenergic blockades on the stress resistance of Wistar rats. *Neurosci. Lett.* 2012;511(2):95–100. doi: 10.1016/j.neulet.2012.01.046
4. Arnsten A.F.T. Stress weakens prefrontal networks: molecular insults to higher cognition. *Nat. Neurosci.* 2015; 18(10):1376–1385. doi: 10.1038/nn.4087
5. Haj-Dahmane S., Shen R.-Y. Chronic stress impairs 1-adrenoceptor-induced endocannabinoid-dependent synaptic plasticity in the dorsal raphe nucleus. *J. Neurosci.* 2014;34(44):14560–14570. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1310-14.2014
6. Drazinic C. et al. Neurotransmitters and Receptors in Psychiatric Disorders. In: The American Psychiatric Association Publishing Textbook of Psychopharmacology. American Psychiatric Association Publishing, 2017. Ed. Alan F. Schatzberg, Charles B. Nemeroff. doi: 10.1176/appi.books.9781615371624.as02
7. Knauber J., Müller W.E. Subchronic treatment with prazosin improves passive avoidance learning in aged mice: possible relationships to alpha1-receptor up-regulation. *J. Neural Transm.* 2000;107(12):1413–1426. doi: 10.1007/s007020070005
8. Lee T.W., Cotecchia S., Milligan G. Up-regulation of the levels of expression and function of a constitutively active mutant of the hamster alpha1B-adrenoceptor by ligands that act as inverse agonists. *Biochem. J.* 1997;325(Pt.3):733–739. doi: 10.1042/bj3250733
9. Stevens P.A., Bevan N., Rees S., Milligan G. Resolution of inverse agonist-induced up-regulation from constitutive activity of mutants of the alpha(1b)-adrenoceptor. *Mol. Pharmacol.* 2000;58(2):438–448. doi: https://doi.org/10.1124/mol.58.2.438
10. Gannon M., Che P., Chen Y., Jiao K., Roberson E.D., Wang Q. Noradrenergic dysfunction in Alzheimer's disease. *Front. Neurosci.* 2015;9(JUN):1–12. doi: 10.3389/fnins.2015.00220
11. Purkayastha S., Raven P. The functional role of the alpha-1 adrenergic receptors in cerebral blood flow regulation. *Indian J. Pharmacol.* 2011;43(5):502. doi: 10.4103/0253-7613.84950
12. Piascik M.T., Perez D.M. Alpha1-adrenergic receptors: new insights and directions. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2001; 298(2):403–410.
13. Fitzgerald P.J. Noradrenaline transmission reducing drugs may protect against a broad range of diseases. *Auton. Autacoid Pharmacol.* 2015;34(3–4):15–26. doi: 10.1111/aap.12019
14. Chen Z., Minneman K.P., Minneman P K.P. Recent progress in α_1 -adrenergic receptor research *Acta Pharmacol. Sin.* 2005;26(11):1281–1287. doi: 10.1111/j.1745-7254.2005.00224.x
- Kozisek M.E., Bylund D.B. Norepinephrine/epinephrine. In: Hoboken N.J. Handbook of contemporary neuropharmacology. USA: John Wiley & Sons, Inc., 2007. doi: 10.1002/9780470101001.hcn006
- Arnsten A.F.T., Raskind M.A., Taylor F.B., Connor D.F. The effects of stress exposure on prefrontal cortex: Translating basic research into successful treatments for post-traumatic stress disorder. *Neurobiology of Stress*. 2015;1(1):89–99. doi: 10.1016/j.ynstr.2014.10.002
- Yang L.J., Liu X., Liu D.X., Jiang H., Mao X.Q., Wang C., Pan F. Effects of different adrenergic blockades on the stress resistance of Wistar rats. *Neurosci. Lett.* 2012;511(2):95–100. doi: 10.1016/j.neulet.2012.01.046
- Arnsten A.F.T. Stress weakens prefrontal networks: molecular insults to higher cognition. *Nat. Neurosci.* 2015;18(10):1376–1385. doi: 10.1038/nn.4087
- Haj-Dahmane S., Shen R.-Y. Chronic Stress Impairs 1-Adrenoceptor-Induced Endocannabinoid-Dependent Synaptic Plasticity in the Dorsal Raphe Nucleus. *J. Neurosci.* 2014;34(44):14560–14570. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1310-14.2014
- Drazinic C. et al. Neurotransmitters and Receptors in Psychiatric Disorders. In: The American Psychiatric Association Publishing Textbook of Psychopharmacology. American Psychiatric Association Publishing, 2017. Ed.: Alan F. Schatzberg, Charles B. Nemeroff. doi: 10.1176/appi.books.9781615371624.as02
- Knauber J., Müller W.E. Subchronic treatment with prazosin improves passive avoidance learning in aged mice: possible relationships to alpha1-receptor up-regulation. *J. Neural Transm.* 2000;107(12):1413–1426. doi: 10.1007/s007020070005
- Lee T.W., Cotecchia S., Milligan G. Up-regulation of the levels of expression and function of a constitutively active mutant of the hamster alpha1B-adrenoceptor by ligands that act as inverse agonists. *Biochem. J.* 1997;325(Pt.3):733–739. doi: 10.1042/bj3250733
- Stevens P.A., Bevan N., Rees S., Milligan G. Resolution of inverse agonist-induced up-regulation from constitutive activity of mutants of the alpha(1b)-adrenoceptor. *Mol. Pharmacol.* 2000;58(2):438–448. doi: https://doi.org/10.1124/mol.58.2.438
- Gannon M., Che P., Chen Y., Jiao K., Roberson E.D., Wang Q. Noradrenergic dysfunction in Alzheimer's disease. *Front. Neurosci.* 2015;9(JUN):1–12. doi: 10.3389/fnins.2015.00220
- Purkayastha S., Raven P. The functional role of the alpha-1 adrenergic receptors in cerebral blood flow regulation. *Indian J. Pharmacol.* 2011;43(5):502. doi: 10.4103/0253-7613.84950
- Piascik M.T., Perez D.M. Alpha1-adrenergic receptors: new insights and directions. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2001;298(2):403–410.
- Fitzgerald P.J. Noradrenaline transmission reducing drugs may protect against a broad range of diseases. *Auton. Autacoid Pharmacol.* 2015;34(3–4):15–26. doi: 10.1111/aap.12019
- Chen Z., Minneman K.P. Recent progress in α_1 -adrenergic receptor research *Acta Pharmacol. Sin.* 2005;26(11):1281–1287. doi: 10.1111/j.1745-7254.2005.00224.x

15. Black C.E. et al. Effect of nicotine on vasoconstrictor and vasodilator responses in human skin vasculature. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2001;281(4):R1097–1104. doi: 10.1152/ajpregu.2001.281.4.R1097
16. Hock C.E., Passmore J.C. Mechanisms mediating canine renal vasoconstriction induced by nicotine infusion. *Life Sci.* 1985;37(21):1997–2003. doi: 10.1016/0024-3205(85)90030-X
17. Lecerof H. et al. Acute effects of doxazosin and atenolol on smoking-induced peripheral vasoconstriction in hypertensive habitual smokers. *J. Hypertens. Suppl.* 1990;8(5):29–33.
18. Cryer P.E., Haymond M.W., Santiago J.V., Shah S.D. Norepinephrine and epinephrine release and adrenergic mediation of smoking-associated hemodynamic and metabolic events. *N. Engl. J. Med.* 1976;295(11):573–577. doi: 10.1056/NEJM197609092951101
19. Haase N., Herse F., Spallek B., Haase H., Morano I., Qadri F., Szijszartó I.A., Rohm I., Yilmaz A., Warrington J.P., Ryan M.J., Gollasch M., Müller D.N., Dechend R., Wallukat G. Amyloid- β peptides activate α 1-adrenergic cardiovascular receptors *Hypertens. (Dallas, Tex. 1979)*. 2013;62(5):966–972. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01348
20. Dietrich H.H., Xiang C., Han B.H., Zipfel G.J., Holtzman D.M. Soluble amyloid-beta, effect on cerebral arteriolar regulation and vascular cells. *Mol. Neurodegener.* 2010;5:15. doi: 10.1186/1750-1326-5-15
21. Smith E.E., Greenberg S.M. Beta-amyloid, blood vessels, and brain function. *Stroke.* 2009;40(7):2601–2606. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.536839
22. Russo-Neustadt A., Cotman C.W. Adrenergic receptors in Alzheimer's disease brain: selective increases in the cerebella of aggressive patients. *J. Neurosci.* 1997;17(14):5573–5580. doi: https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.17-14-05573.1997
23. Antonsdottir I.M., Smith J., Keltz M., Porsteinsson A.P. Advancements in the treatment of agitation in Alzheimer's disease, *Expert Opin. Pharmacother.* 2015;16(11):1649–1656. doi: 10.1517/14656566.2015.1059422
24. Peskind E.R. et al. Propranolol for disruptive behaviors in nursing home residents with probable or possible Alzheimer disease: a placebo-controlled study *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 19(1):23–28. doi: 10.1097/01.wad.0000155067.16313.5e
25. Wang L.Y., Shofer J.B., Rohde K., Hart K.L., Hoff D.J., McFall Y.H., Raskind M.A., Peskind E.R. Prazosin for the treatment of behavioral symptoms in patients with Alzheimer disease with agitation and aggression. *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* 2009;17(9):744–751. doi: 10.1097/JGP.0b013e3181ab8c61
26. Fioravanti M., Flicker L. Nicergoline for dementia and other age associated forms of cognitive impairment In: Cochrane Database of Systematic Reviews. Ed. M. Fioravanti. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd 2001. № 4. P. CD003159. doi: 10.1002/14651858.CD003159
27. Winblad B., Fioravanti M., Dolezal T., Logina I., Milanov I.G., Popescu D.C., Solomon A. Therapeutic use of nicergoline. *Clin. Drug Investig.* 2008;28(9):533–552. doi: 10.2165/00044011-200828090-00001
28. Zajdel P., Bednarski M., Sapa J., Nowak G. Ergotamine and nicergoline — facts and myths. *Pharmacol. Reports. Institute of Pharmacology, Polish Academy of Sciences.* 2015;67(2):360–363. doi: 10.1016/j.pharep.2014.10.010
- Black C.E. et al. Effect of nicotine on vasoconstrictor and vasodilator responses in human skin vasculature. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2001;281(4):R1097–104. doi: 10.1152/ajpregu.2001.281.4.R1097
- Hock C.E., Passmore J.C. Mechanisms mediating canine renal vasoconstriction induced by nicotine infusion. *Life Sci.* 1985;37(21):1997–2003. doi: 10.1016/0024-3205(85)90030-X
- Lecerof H. et al. Acute effects of doxazosin and atenolol on smoking-induced peripheral vasoconstriction in hypertensive habitual smokers. *J. Hypertens. Suppl.* 1990;8(5):29–33.
- Cryer P.E., Haymond M.W., Santiago J.V., Shah S.D. Norepinephrine and epinephrine release and adrenergic mediation of smoking-associated hemodynamic and metabolic events. *N. Engl. J. Med.* 1976;295(11):573–577. doi: 10.1056/NEJM197609092951101
- Haase N., Herse F., Spallek B., Haase H., Morano I., Qadri F., Szijszartó I.A., Rohm I., Yilmaz A., Warrington J.P., Ryan M.J., Gollasch M., Müller D.N., Dechend R., Wallukat G. Amyloid- β peptides activate α 1-adrenergic cardiovascular receptors *Hypertens. (Dallas, Tex. 1979)*. 2013;62(5):966–972. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01348
- Dietrich H.H., Xiang C., Han B.H., Zipfel G.J., Holtzman D.M. Soluble amyloid-beta, effect on cerebral arteriolar regulation and vascular cells. *Mol. Neurodegener.* 2010;5:15. doi: 10.1186/1750-1326-5-15
- Smith E.E., Greenberg S.M. Beta-amyloid, blood vessels, and brain function. *Stroke.* 2009;40(7):2601–2606. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.536839
- Russo-Neustadt A., Cotman C.W. Adrenergic receptors in Alzheimer's disease brain: selective increases in the cerebella of aggressive patients. *J. Neurosci.* 1997;17(14):5573–5580. doi: https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.17-14-05573.1997
- Antonsdottir I.M., Smith J., Keltz M., Porsteinsson A.P. Advancements in the treatment of agitation in Alzheimer's disease, *Expert Opin. Pharmacother.* 2015;16(11):1649–1656. doi: 10.1517/14656566.2015.1059422
- Peskind E.R. et al. Propranolol for disruptive behaviors in nursing home residents with probable or possible Alzheimer disease: a placebo-controlled study *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 19(1):23–28. doi: 10.1097/01.wad.0000155067.16313.5e
- Wang L.Y., Shofer J.B., Rohde K., Hart K.L., Hoff D.J., McFall Y.H., Raskind M.A., Peskind E.R. Prazosin for the treatment of behavioral symptoms in patients with Alzheimer disease with agitation and aggression. *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* 2009;17(9):744–751. doi: 10.1097/JGP.0b013e3181ab8c61
- Fioravanti M., Flicker L. Nicergoline for dementia and other age associated forms of cognitive impairment In: Cochrane Database of Systematic Reviews. Ed. M. Fioravanti. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd 2001. № 4. P. CD003159. doi: 10.1002/14651858.CD003159
- Winblad B., Fioravanti M., Dolezal T., Logina I., Milanov I.G., Popescu D.C., Solomon A. Therapeutic use of nicergoline. *Clin. Drug Investig.* 2008;28(9):533–552. doi: 10.2165/00044011-200828090-00001
- Zajdel P., Bednarski M., Sapa J., Nowak G. Ergotamine and nicergoline — facts and myths. *Pharmacol. Reports. Institute of Pharmacology, Polish Academy of Sciences.* 2015;67(2):360–363. doi: 10.1016/j.pharep.2014.10.010

29. Fioravanti M., Nakashima T., Xu J., Garg A. A systematic review and meta-analysis assessing adverse event profile and tolerability of nicergoline *BMJ Open*. 2014;4(7):e005090. doi: 10.1136/bmjopen-2014-005090
30. Пономарева Е.В., Телешова Е.С., Сюняков Т.С. Сочетание нейродегенеративных и сосудистых механизмов в патогенезе деменций позднего возраста. *Психиатрия*. 2017;76(4):97–107.
31. Пономарева Е.В. Применение ницерголина в геронтологической практике. *Психиатрия*. 2016;71(3):106–120.
32. Bès A. et al. A 24-month, double-blind, placebo-controlled multicentre pilot study of the efficacy and safety of nicergoline 60 mg per day in elderly hypertensive patients with leukoaraiosis. *Eur. J. Neurol*. 1999;6(3):313–322. doi: 10.1046/j.1468-1331.1999.630313.x
33. Boulu P. Effets du Sermion® sur les troubles mn. esiques et les fonctions de la vie de relation. *Tempo Med*. 1990;397:24–27.
34. Carfagna N., Cavanus S., Damiani D., Salmoiraghi P., Fariello R., Post C. Modulation of phosphoinositide turnover by chronic nicergoline in rat brain. *Neurosci. Lett*. 1996;209:189–192. doi: 10.1016/0304-3940(96)12634-3
35. Karczewski P. et al. Agonistic autoantibodies to the α_1 -adrenergic receptor and the β_2 -adrenergic receptor in Alzheimer's and vascular dementia. *Scand. J. Immunol*. 2012;75(5):524–530. doi: 10.1111/j.1365-3083.2012.02684.x
36. Zhou Z., Liao Y., Li L., Wei F., Wang B., Wei Y., Wang M., Cheng X. Vascular damages in rats immunized by α_1 -Adrenoceptor peptides. *Cell. Mol. Immunol*. 2008;5(5):349–356. doi: 10.1038/cmi.2008.43
37. Karczewski P. et al. Antibodies to the α_1 -adrenergic receptor cause vascular impairments in rat brain as demonstrated by magnetic resonance angiography. *PLoS One*. Ed. Herholz K. 2012;7(7):e41602. doi: 10.1371/journal.pone.0041602
38. Wenzel K. et al. Potential relevance of α_1 -adrenergic receptor autoantibodies in refractory hypertension. *PLoS One*. 2008;3(11):e3742. doi: 10.1371/journal.pone.0003742
39. Kung S., Espinel Z., Lapid M.I. Treatment of nightmares with prazosin: A systematic review. *Mayo Clinic Proceedings*. 2012;87(9):890–900. doi: 10.1016/j.mayocp.2012.05.015
40. Akinsanya A., Marwaha R., Tampi R.R. Prazosin in children and adolescents with posttraumatic stress disorder who have nightmares. *J. Clin. Psychopharmacol*. 2017;37(1):84–88. doi: 10.1097/JCP.0000000000000638
41. Baisley S.K., Fallace K.L., Rajbhandari A.K., Bakshi V.P. Mutual independence of 5-HT(2) and α_1 -noradrenergic receptors in mediating deficits in sensorimotor gating. *Psychopharmacology (Berl)*. 2012;220(3):465–479. doi: 10.1007/s00213-011-2490-2
42. Bakshi V.P., Geyer M.A. Phencyclidine-induced deficits in prepulse inhibition of startle are blocked by prazosin, an α_1 -noradrenergic antagonist. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 1997;283(2):666–674.
43. Alsene K.M. et al. Disruption of prepulse inhibition after stimulation of central but not peripheral α_1 -adrenergic receptors. *Neuropsychopharmacology*. 2006;31(10):2150–2161. doi: 10.1038/sj.npp.1300989
44. Nikiforuk A. Quetiapine ameliorates stress-induced cognitive inflexibility in rats. *Neuropharmacology*. 2013;64:357–364. doi: 10.1016/j.neuropharm.2012.06.042
- Fioravanti M., Nakashima T., Xu J., Garg A. A systematic review and meta-analysis assessing adverse event profile and tolerability of nicergoline *BMJ Open*. 2014;4(7):e005090. doi: 10.1136/bmjopen-2014-005090
- Ponomareva E.V., Teleshova E.S., Syunyakov T.S. The combination of neurodegenerative and vascular mechanisms in the pathway of old age dementia. *Psichiatriy*. 2017;76(4):97–107. (In Russ.)
- Ponomareva E.V. The use of nicergoline in gerontological practice. *Psichiatriy*. 2016;71(3):106–120. (In Russ.)
- Bès A. et al. A 24-month, double-blind, placebo-controlled multicentre pilot study of the efficacy and safety of nicergoline 60 mg per day in elderly hypertensive patients with leukoaraiosis. *Eur. J. Neurol*. 1999;6(3):313–322. doi: 10.1046/j.1468-1331.1999.630313.x
- Boulu P. Effets du Sermion® sur les troubles mn. esiques et les fonctions de la vie de relation. *Tempo Med*. 1990;397:24–27.
- Carfagna N., Cavanus S., Damiani D., Salmoiraghi P., Fariello R., Post C. Modulation of phosphoinositide turnover by chronic nicergoline in rat brain. *Neurosci. Lett*. 1996;209:189–192. doi: 10.1016/0304-3940(96)12634-3
- Karczewski P. et al. Agonistic autoantibodies to the α_1 -adrenergic receptor and the β_2 -adrenergic receptor in Alzheimer's and vascular dementia. *Scand. J. Immunol*. 2012;75(5):524–530. doi: 10.1111/j.1365-3083.2012.02684.x
- Zhou Z., Liao Y., Li L., Wei F., Wang B., Wei Y., Wang M., Cheng X. Vascular damages in rats immunized by α_1 -Adrenoceptor peptides. *Cell. Mol. Immunol*. 2008;5(5):349–356. doi: 10.1038/cmi.2008.43
- Karczewski P. et al. Antibodies to the α_1 -adrenergic receptor cause vascular impairments in rat brain as demonstrated by magnetic resonance angiography. *PLoS One*. Ed. Herholz K. 2012;7(7):e41602. doi: 10.1371/journal.pone.0041602
- Wenzel K. et al. Potential relevance of α_1 -adrenergic receptor autoantibodies in refractory hypertension. *PLoS One*. 2008;3(11):e3742. doi: 10.1371/journal.pone.0003742
- Kung S., Espinel Z., Lapid M.I. Treatment of nightmares with prazosin: A systematic review. *Mayo Clinic Proceedings*. 2012;87(9):890–900. doi: 10.1016/j.mayocp.2012.05.015
- Akinsanya A., Marwaha R., Tampi R.R. Prazosin in children and adolescents with posttraumatic stress disorder who have nightmares. *J. Clin. Psychopharmacol*. 2017;37(1):84–88. doi: 10.1097/JCP.0000000000000638
- Baisley S.K., Fallace K.L., Rajbhandari A.K., Bakshi V.P. Mutual independence of 5-HT(2) and α_1 -noradrenergic receptors in mediating deficits in sensorimotor gating. *Psychopharmacology (Berl)*. 2012;220(3):465–479. doi: 10.1007/s00213-011-2490-2
- Bakshi V.P., Geyer M.A. Phencyclidine-induced deficits in prepulse inhibition of startle are blocked by prazosin, an α_1 -noradrenergic antagonist. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 1997;283(2):666–674.
- Alsene K.M. et al. Disruption of prepulse inhibition after stimulation of central but not peripheral α_1 -adrenergic receptors. *Neuropsychopharmacology*. 2006;31(10):2150–2161. doi: 10.1038/sj.npp.1300989
- Nikiforuk A. Quetiapine ameliorates stress-induced cognitive inflexibility in rats. *Neuropharmacology*. 2013;64:357–364. doi: 10.1016/j.neuropharm.2012.06.042

45. Romón T., Planas A.M., Adell A. Blockade of MK-801-induced heat shock protein 72/73 in rat brain by antipsychotic and monoaminergic agents targeting D2, 5-HT1A, 5-HT2A and α_1 -adrenergic receptors. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*. 2014;13(1):104–111. doi: 10.2174/18715273113129990110
46. Minzenberg M.J., Yoon J.H. An index of relative central α -adrenergic receptor antagonism by antipsychotic medications. *Exp. Clin. Psychopharmacol*. 2011;19(1):31–39. doi: 10.1037/a0022258
47. Stahl S.M. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications. Cambridge university press, 2013.

Сюняков Тимур Сергеевич, кандидат медицинских наук, ООО Пфайзер, Москва, РФ
E-mail: sjunja@bk.ru

Syunyakov Timur S., PhD, MD, candidate of medical sciences, Pfizer LLC, Moscow, RF
E-mail: sjunja@bk.ru

УДК 616.831

DOI: 10.30629/2618-6667-2018-78-158-166

**Когнитивные нарушения
при дисциркуляторной энцефалопатии****Cognitive disorders in discirculatory encephalopathy**

Левин О.С., Чимагомедова А.Ш.

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Москва, РФ

Levin O.S., Chimagomedova A.Sh.

FSBEI APE «Russian medical academy of continuing professional education» MOH, Moscow, RF



158

Обоснование: дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭП) — хроническая прогрессирующая форма цереброваскулярной недостаточности, характеризующаяся развитием многоочагового или диффузного поражения головного мозга.

Цель: представить обзор существующих методов лечения ДЭП.

Результаты: лечение ДЭП должно проводиться комплексно и включать меры по предупреждению дальнейшего повреждения мозговых сосудов и вещества мозга, улучшению и долгосрочной стабилизации когнитивных функций, коррекции других клинических признаков заболевания. Наиболее эффективной мерой по предупреждению дальнейшего прогрессирования заболевания, особенно на раннем этапе его развития, является воздействие на сосудистые факторы риска, прежде всего правильная гипотензивная терапия.

Вывод: учитывая многоаспектность патогенеза ДЭП, наиболее перспективно комбинирование средств, влияющих на различные механизмы развития заболевания и его отдельных симптомов.

Ключевые слова: дисциркуляторная энцефалопатия; цереброваскулярные заболевания; когнитивные нарушения; сосудистая деменция

Background: discirculatory encephalopathy (DEP) is a chronic progressive form of cerebrovascular failure, which is characterized by the development of multicentric, or diffuse brain lesions.

The objective of work was to present the review of current methods of treatment of discirculatory encephalopathy.

Results: DEP treatment should be held complexly. It should include measures for prevention of further damage of brain vessels and medullary substance, improvement and longterm stabilization of cognitive functioning, and correction of other clinical manifestations of the disease. Impact on vascular risk factors, first of all, correct hypotensive therapy is the most effective measure for prevention of further progression of the disease especially at an early stage of its development.

Conclusion: taking into consideration the multifold character of DEP pathogeny, combination of means, influencing various mechanisms of the development of the disease and its separate symptoms, seems the most promising.

Keywords: discirculatory encephalopathy; cerebrovascular diseases; cognitive disorders; vascular dementia

ВВЕДЕНИЕ

Дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭП) — хроническая прогрессирующая форма цереброваскулярной недостаточности, характеризующейся развитием многоочагового или диффузного поражения головного мозга.

Термин «дисциркуляторная энцефалопатия» был предложен неврологом Г.А. Максудовым и нейропсихологом В.М. Коганом 60 лет назад и до сих пор вызывает дискуссии [1, 2]. Тем не менее концепция ДЭП остается эвристически привлекательной до настоящего времени, хотя представления об этом состоянии, его диагностике и лечению эволюционируют по мере развития знаний о цереброваскулярной патологии [1, 3, 4].

**ДИСЦИРКУЛЯТОРНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ
КАК ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЙ СИНДРОМ**

Прежде всего ДЭП, как и инсульт, следует рассматривать не как самостоятельные нозологические формы, а как два отдельных цереброваскулярных синдрома, отличающихся целым рядом признаков (табл. 1). В отличие от инсульта, являющегося формой острой цереброваскулярной патологии, при котором обычно происходит очаговое поражение мозга, ДЭП характеризуется двумя качественными особенностями: более постепенным развитием (часто с длительным периодом клинически скрытого течения) и мультифокальностью поражения мозга.

Таким образом, экстракт EGb 761® может включаться в комплекс лечения на различных стадиях ДЭП, но особенно перспективно его применение на ранней стадии заболевания. Полезность препаратов *Ginkgo biloba* (EGb 761®) у пациентов с ДЭП определяется также их способностью уменьшать выраженность вестибуло-кохлеарной дисфункции и аффективных нарушений.

Анализ проведенных исследований и практический опыт применения препаратов *Ginkgo biloba* (EGb 761®) свидетельствуют, что важное значение имеют два сцепленных между собой фактора, в значительной степени предопределяющих эффективность терапии: высокая приверженность пациента терапии, которая делает возможным регулярный прием препарата в течение длительного времени, а также применение достаточно высоких доз препарата (120–240 мг/сут).

3. Средства нейротрофического действия включают пептидергические препараты (например, церебролизин), получаемые путем гидролиза головного мозга животных и содержащие комплекс низкомолекулярных пептидов, которые, согласно экспериментальным данным, способны стимулировать репаративные процессы в нервной системе.

В контролируемых исследованиях показан умеренный положительный эффект церебролизина при БА и сосудистой деменции, который сохраняется не менее 3–4 мес.

4. Средства с вазоактивным действием включают антагонисты кальция (например, нимодипин), произво-

дные алколоидов спорыньи (дигидроэргокриптин, дигидроэрготоксин, нисерголин), производные барвинка (винпоцетин, винкамин) и некоторые другие средства.

Несмотря на то что вазоактивные средства назначаются чрезвычайно широко, их роль в лечении ДЭП окончательно не определена. Способность этой группы лекарственных средств в долгосрочном плане улучшать перфузию мозга не доказана [15]. Ослабление реактивности пораженных мелких сосудов может стать серьезным препятствием на пути их лечебного эффекта. Тем не менее механизм возможного положительного действия этих препаратов на когнитивные функции может быть связан не столько с вазоактивным, сколько с нейрометаболическим или нейромедиаторным действием. Из препаратов данной группы у больных с ДЭП наиболее хорошо изучена эффективность нимодипина. В крупном годовом плацебо-контролируемом исследовании было показано умеренное благоприятное влияние нимодипина на регуляторные когнитивные функции, однако стабилизации общего уровня когнитивных нарушений на фоне приема нимодипина достигнуть не удалось [41].

Таким образом, учитывая многоаспектность патогенеза ДЭП, наиболее перспективно комбинирование средств, влияющих на различные механизмы развития заболевания и его отдельных симптомов (см. рис. 2).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертонии. М.: Медицина, 1997.
2. Шмидт Е.В. (ред.). Сосудистые заболевания нервной системы. М.: Медицина; 1975.
3. Яхно Н.Н. Актуальные вопросы нейрогериатрии. В кн.: Достижения в нейрогериатрии. М.; 1995:9–27.
4. Яхно Н.Н., Дамулин И.В., Захаров В.В. Дисциркуляторная энцефалопатия. М., 2000.
5. Левин О.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: современные представления о механизмах развития и лечении. *Consilium medicum*. 2007;8:72–79.
6. Левин О.С., Дамулин И.В. Диффузные изменения белого вещества и проблема сосудистой деменции. Достижения в нейрогериатрии. Под ред. Н.Н. Яхно, И.В. Дамулина. М.: ММА, 1995:189–228.
7. Штульман Д.Р., Левин О.С. Неврология. Справочник практического врача. М.: Медпресс-информ, 2008.
8. Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. М.: Медпресс-информ, 2009.
9. Rockwood K., Wentzel C., Hachinski V. et al. Prevalence and outcomes of vascular cognitive impairment. *Neurology*. 2000;54:447–451. doi: 10.1212/WNL.54.2.447
10. van der Flier W.M., Skoog I., Schneider J.A. et al. Vascular cognitive impairment. *Nature reviews. Disease primers*. 2018;4. doi: 10.1038/nrdp.2018.3
- Vereshchagin, N.V., Morgunov, V.A., Gulevskaya, T.S. Patologiya golovnogogo mozga pri ateroskleroze i arterial'noj gipertonii. M.: Medicina; 1997. (In Russ.)
- Shmidt E. (red.). Sosudistye zabolevaniya nervnoj sistemy. M.: Medicina; 1975. (In Russ.)
- Yakhno N.N. Aktual'nye voprosy nejrogeriatrii. V kn.: Dostizheniya v nejrogeriatrii. M.; 1995:9–27. (In Russ.)
- Yakhno, N.N., Damulin, I.V., Zaharov, V.V. Discirkulyatornaya encefalopatiya. M.; 2000. (In Russ.)
- Levin O.S. Dyscirculatory encephalopathy: current concept on pathogenesis and treatment. *Consilium medicum*. 2007;8:72–79. (In Russ.)
- Levin, O.S., Damulin, I.V. Diffuznye izmeneniya belogo veshchestva i problema sosudistoj demencii. Dostizheniya v nejrogeriatrii. Pod red. N.N. Yakhno, I.V. Damulina. M.: MMA, 1995:189–228. (In Russ.)
- Shtul'man D.R., Levin O.S. Nevrologiya. Spravochnik prakticheskogo vracha. M.: Medpress-inform; 2008. (In Russ.)
- Levin, O.S. Diagnostika i lechenie demencii v klinicheskoy praktike. M.: Medpress-inform; 2009. (In Russ.)
- Rockwood K., Wentzel C., Hachinski V. et al. Prevalence and outcomes of vascular cognitive impairment. *Neurology*. 2000; 54:447–451. doi: 10.1212/WNL.54.2.447
- van der Flier W.M., Skoog I., Schneider J.A. et al. Vascular cognitive impairment. *Nature reviews. Disease primers*. 2018;4. doi: 10.1038/nrdp.2018.3

11. Allard P., Englund E., Marcusson J. Caudate nucleus dopamine D2-receptors in vascular dementia. *Dementia and geriatric cognitive disorders*. 2002;14:22–25.
12. Court J.A., Perry E.K., Kalaria R.N. Neurotransmitter changes in vascular dementia. J. O'Brien et al. (eds). *Cerebrovascular disease, cognitive impairment and dementia*. London: Martin Dunitz; 2004:133–152.
13. Benarroch E. Neurovascular unit dysfunction. *Neurology*. 2007;68:1730–1732. doi: 10.1212/01.wnl.0000264502.92649.ab
14. Iadecola C. The neurovascular unit coming of age: A journey through neurovascular coupling in health and disease. *Neuron*. 2017;96. doi: 10.1016/j.neuron.2017.07.030
15. Левин О.С., Юнищенко Н.А. Диагностика и лечение когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии. *Consilium medicum*. 2007;8:47–53.
16. Girouard H., Iadecola C. Neurovascular coupling in the normal brain and in hypertension. Stroke and Alzheimer disease. *J. Appl. Physiol.* 2006;100:328–335. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2007.07.015
17. Дамулин И.В. Сосудистая деменция. *Неврол. журн.* 1999;4:4–11.
18. Cordonnier C., van der Flier W.M., Sluimer J.D., Leys D., Barkhof F., Scheltens P. Prevalence and severity of microbleeds in a memory clinic setting. *Neurology*. 2006;66:1356–1360. doi: 10.1212/01.wnl.0000210535.20297.ae
19. O'Brien J.T., Erkinjuntti T., Reisberg B. et al. Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurology*. 2003;2:89–98.
20. Pantoni L., Poggesi A., Inzitari D. The relation between white matter lesions and cognition. *Curr. Opin. Neurol.* 2007;20:390–397. doi: 10.1097/WCO.0b013e328172d661
21. Левин О.С., Дамулин И.В. Диффузные изменения белого вещества и проблема сосудистой деменции. В кн.: Достижения в нейрогерии. Под ред. Н.Н. Яхно, И.В. Дамулина. М.: MMA, 1995. С. 189–228.
22. Schmidt R., Berghold A., Jokinen H. et al. for the LADIS Study Group. White matter lesion progression in LADIS: Frequency, clinical effects, and sample size calculations. *Stroke*. 2012;43:2643–2647. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.662593
23. Яхно Н.Н., Левин О.С., Дамулин И.В. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Когнитивные нарушения. *Неврол. журн.* 2001;3:10–18.
24. Гаврилова С.И. Мягкое когнитивное снижение — доклиническая стадия болезни Альцгеймера? *Consilium medicum*. 2004;2:153–156.
25. Дамулин И.В. Легкие когнитивные нарушения. *Consilium medicum*. 2004;2:138–141.
26. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Синдром умеренных когнитивных расстройств в пожилом возрасте: диагностика и лечение. *Русский медицинский журнал*. 2004;10:573–576.
27. Левин О.С., Сагова М.М., Голубева Л.В. Факторы, влияющие на факторы жизни больных дисциркуляторной энцефалопатии с умеренным когнитивным расстройством. *Российский медицинский журнал*. 2006;2:26–28.
28. Steffens D.C., Taylor W.D., Krishnan K.R. Progression of subcortical ischemic disease from vascular depression to vascular dementia. *Am. J. Psychiatry*. 2003;160:1751–1756. doi: 10.1176/appi.ajp.160.10.1751
29. Schmidtke K., Hull M. Cerebral small vessel disease: how does it progress? *J. Neurol. Sciences*. 2005;229/230:13–20. doi: 10.1016/j.jns.2004.11.048
- Allard P., Englund E., Marcusson J. Caudate nucleus dopamine D2-receptors in vascular dementia. *Dementia and geriatric cognitive disorders*. 2002;14:22–25.
- Court J.A., Perry E.K., Kalaria R.N. Neurotransmitter changes in vascular dementia. J. O'Brien et al. (eds). *Cerebrovascular disease, cognitive impairment and dementia*. London: Martin Dunitz; 2004:133–152.
- Benarroch E. Neurovascular unit dysfunction. *Neurology*. 2007;68:1730–1732. doi: 10.1212/01.wnl.0000264502.92649.ab
- Iadecola C. The neurovascular unit coming of age: A journey through neurovascular coupling in health and disease. *Neuron*. 2017;96. doi: 10.1016/j.neuron.2017.07.030
- Levin O., Unishenko N. Diagnosis and treatment of cognitive impairment in dyscirculatory encephalopathy. *Consilium medicum*. 2007;8:47–53. (In Russ.)
- Girouard H., Iadecola C. Neurovascular coupling in the normal brain and in hypertension. Stroke and Alzheimer disease. *J. Appl. Physiol.* 2006;100:328–335. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2007.07.015
- Damulin I. Vascular dementia. *Nevrol. zhurn.* 1999;4:4–11. (In Russ.)
- Cordonnier C., van der Flier W.M., Sluimer J.D., Leys D., Barkhof F., Scheltens P. Prevalence and severity of microbleeds in a memory clinic setting. *Neurology*. 2006;66:1356–1360. doi: 10.1212/01.wnl.0000210535.20297.ae
- O'Brien J.T., Erkinjuntti T., Reisberg B. et al. Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurology*. 2003;2:89–98.
- Pantoni L., Poggesi A., Inzitari D. The relation between white matter lesions and cognition. *Curr. Opin. Neurol.* 2007;20:390–397. doi: 10.1097/WCO.0b013e328172d661
- Levin O.S., Damulin I.V. Diffuznye izmeneniya belogo veshhestva i problema sosudistoj demencii. V kn.: Dostizheniya v nejrogerii. Pod red. N.N. Jahno, I.V. Damulina. M.: MMA, 1995. S. 189–228. (In Russ.)
- Schmidt R., Berghold A., Jokinen H. et al. for the LADIS Study Group. White matter lesion progression in LADIS: Frequency, clinical effects, and sample size calculations. *Stroke*. 2012;43:2643–2647. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.662593
- Yakhno N., Levin O., Damulin I. Clinical and MRI data in dyscirculatory encephalopathy. Cognitive impairment. *Nevrol. zhurn.* 2001;3:10–18. (In Russ.)
- Gavrilova S.I. Mild cognitive impairment — prodromal stage of Alzheimer's disease? *Consilium medicum*. 2004;2:153–156. (In Russ.)
- Damulin I.V. Legkie kognitivnye narusheniya. *Sonsilium medicum*. 2004;2:138–141. (In Russ.)
- Zaharov V.V., Yahno N.N. Sindrom umerennyh kognitivnyh rasstrojstv v pozhilom vozraste: diagnostika ilechenie. *Russkij medicinskij zhurnal*. 2004;10:573–576. (In Russ.)
- Levin O.S., Sagova M.M., Golubeva L.V. Faktory, vliyayushchie na faktory zhizni bol'nyh discirkulyatornoj ehncefalopatii s umerennym kognitivnym rasstrojstvom. *Rossiiskij medicinskij zhurnal*. 2006;2:26–28. (In Russ.)
- Steffens D.C., Taylor W.D., Krishnan K.R. Progression of subcortical ischemic disease from vascular depression to vascular dementia. *Am. J. Psychiatry*. 2003;160:1751–1756. doi: 10.1176/appi.ajp.160.10.1751
- Schmidtke K., Hull M. Cerebral small vessel disease: how does it progress? *J. Neurol. Sciences*. 2005;229/230:13–20. doi: 10.1016/j.jns.2004.11.048

30. Левин О.С., Голубева Л.В. Гетерогенность умеренного когнитивного расстройства: диагностические и терапевтические аспекты. *Consilium medicum*. 2006;12:106–110.
31. Roman G.C., Erkinjuntti T., Wallin A. et al. Subcortical ischemic vascular dementia. *Lancet Neurology*. 2002;1:426–436. doi: 10.1016/S1474-4422(02)00190-4
32. Левин О.С., Ахметов В.В., Голубева Л.В. Динамика когнитивных функций у больных атеросклеротическим стенозом сонных артерий после каротидной эндоартерэктомии. *Неврологический журнал*. 2006;11(4):14–19.
33. Chen W.H., Jin W., Lyu P.Y. et al. Carotid atherosclerosis and cognitive impairment in nonstroke patients. *Chin. Med. J.* 2017;130:2375–2379. doi: 10.4103/0366-6999.215331.
34. Toth P., Tarantini S., Csiszar A., Ungvari Z. Functional vascular contributions to cognitive impairment and dementia: mechanisms and consequences of cerebral autoregulatory dysfunction, endothelial impairment, and neurovascular uncoupling in aging. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2017;312:1–20. doi: 10.1152/ajpheart.00581.2016
35. Baor K.J., Boettger M.K., Seidler N. et al. Influence of galantamine on vasomotor reactivity in Alzheimer's disease and vascular dementia due to cerebral microangiopathy. *Stroke*. 2007;38:3186–3192. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.492033
36. Filosa J., Blanco V. Neurovascular coupling in the mammalian brain. *Exp. Physiol.* 2007;92:641–646. doi: 10.1113/expphysiol.2006.036368
37. Walters M., Muir S., Shah I. Effect of perindopril on cerebral vasomotor reactivity in patients with lacunar infarction. *Stroke*. 2004;35:1899–1902. doi: 10.1161/01.STR.0000131748.12553.ed
38. DeKosky S.T., Williamson J.D., Fitzpatrick A.L. et al. *Ginkgo biloba* for prevention of dementia. A randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;300(19):2253–2262. doi: 10.1001/jama.2008.683
39. Marcilhac A., Dakine N., Bourhim N. Effect of chronic administration of ginkgo biloba extract or ginkgolide on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the rat. *Life Sci*. 1998;62(25):2329–2340.
40. Woelk H., Arnoldt K.H., Kieser M., Hoerr R. *Ginkgo biloba* special extract Egb 761 in generalized anxiety disorder and adjustment disorder with anxious mood: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Psychiatr. Res.* 2007;41(6):472–480. doi: 10.1016/j.jpsychires.2006.05.004
41. Pantoni L., del Ser T., Soglian A. Efficacy and safety of nimodipine in subcortical vascular dementia. *Stroke*. 2005;36(3):619–624. doi: 10.1161/01.STR.0000155686.73908.3e
- Levin O., Golubeva L. Heterogeneity of mild cognitive impairment: diagnostic and therapeutic aspects. *Consilium medicum*. 2006;12:106–110. (In Russ.)
- Roman G.C., Erkinjuntti T., Wallin A. et al. Subcortical ischemic vascular dementia. *Lancet Neurology*. 2002;1:426–436. doi: 10.1016/S1474-4422(02)00190-4
- Levin O.S., Ahmetov V.V., Golubeva L.V. Dinamika kognitivnyh funkcij u bol'nyh ateroskleroticheskim stenozom sonnyh arterij posle karotidnoj ehndoarterehtomii. *Nevrologicheskij zhurnal*. 2006;11(4):14–19. (In Russ.)
- Chen W.H., Jin W., Lyu P.Y. et al. Carotid atherosclerosis and cognitive impairment in nonstroke patients. *Chin. Med. J.* 2017;130:2375–2379. doi: 10.4103/0366-6999.215331.
- Toth P., Tarantini S., Csiszar A., Ungvari Z. Functional vascular contributions to cognitive impairment and dementia: mechanisms and consequences of cerebral autoregulatory dysfunction, endothelial impairment, and neurovascular uncoupling in aging. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2017;312:1–20. doi: 10.1152/ajpheart.00581.2016
- Baor K.J., Boettger M.K., Seidler N. et al. Influence of galantamine on vasomotor reactivity in Alzheimer's disease and vascular dementia due to cerebral microangiopathy. *Stroke*. 2007;38:3186–3192. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.492033
- Filosa J., Blanco V. Neurovascular coupling in the mammalian brain. *Exp. Physiol.* 2007;92:641–646. doi: 10.1113/expphysiol.2006.036368
- Walters M., Muir S., Shah I. Effect of Perindopril on Cerebral Vasomotor Reactivity in Patients With Lacunar Infarction. *Stroke*. 2004;35:1899–1902. doi: 10.1161/01.STR.0000131748.12553.ed
- DeKosky S.T., Williamson J.D., Fitzpatrick A.L. et al. *Ginkgo biloba* for prevention of dementia. A randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;300(19):2253–2262. doi: 10.1001/jama.2008.683
- Marcilhac A., Dakine N., Bourhim N. Effect of chronic administration of ginkgo biloba extract or ginkgolide on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the rat. *Life Sci*. 1998;62(25):2329–2340.
- Woelk H., Arnoldt K.H., Kieser M., Hoerr R. *Ginkgo biloba* special extract Egb 761 in generalized anxiety disorder and adjustment disorder with anxious mood: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Psychiatr. Res.* 2007;41(6):472–480. doi: 10.1016/j.jpsychires.2006.05.004
- Pantoni L., del Ser T., Soglian A. Efficacy and safety of nimodipine in subcortical vascular dementia. *Stroke*. 2005;36(3):619–624. doi: 10.1161/01.STR.0000155686.73908.3e

Левин Олег Семенович, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования МЗ РФ, Москва, РФ

E-mail: oslevin@mail.ru

Чимагомедова Ачча Шахбулатовна, аспирант, ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования МЗ РФ, Москва, РФ

E-mail: achcha5@mail.ru

Levin Oleg S., PhD, MD, professor, FSBEI Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, RF
E-mail: oslevin@mail.ru

Chimagomedova Achcha Sh., postgraduate student, FSBEI Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, RF

E-mail: achcha5@mail.ru

Памяти профессора М.Ш. Вроно

In memory of professor M. Vrono

Симашкова Н.В.

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ

Simashkova N.V.

FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, RF



167

11 февраля 2018 г. исполнилось 100 лет со дня рождения мэтра отечественной детской и подростковой психиатрии, выдающего ученого, психиатра, профессора Моисея Шимановича Вроно.

М.Ш. Вроно принадлежит к блестящей плеяде выдающихся отечественных психиатров второй половины XX в. Его научная деятельность неразрывно связана с фигурами академика АМН СССР А.В. Снежневского, академика АМН СССР М.Е. Вартаняна, академика РАН А.С. Тиганова, академика РАН А.Б. Смулевича.

М.Ш. Вроно после окончания с отличием педиатрического факультета 2-го Московского медицинского института в 1941 г. с самого начала Великой Отечественной войны был призван в ряды Красной армии и направлен на фронт, где вплоть до окончания войны служил войсковым врачом, хирургом в эвакуационном госпитале и в группе хирургического усиления на разных фронтах, пройдя путь от врача ординатора до начальника хирургического отделения. М.Ш. Вроно награжден орденом «Отечественной войны II степени», медалью «За победу над Германией», рядом юбилейных медалей в честь победы в Великой Отечественной войне.

По окончании войны М.Ш. Вроно продолжил свое медицинское образование, посвятив всю последующую жизнь психиатрии. С 1946 по 1949 гг. он прошел клиническую ординатуру по детской психиатрии в Центральном институте психиатрии Наркомздрава РСФСР, после чего работал заведующим отделением во Владимирской областной психоневрологической больнице. С 1952 г. Моисей Шиманович перешел на научную деятельность. Он работал старшим лаборантом на кафедре психиатрии Центрального института усовершенствования врачей (ЦИУВ, ныне РМАНПО), возглавляемой в то время профессором А.В. Снежневским, а затем ассистентом и доцентом кафедры детской психиатрии, руководимой профессором Г.Е. Сухаревой.

Особое место в исследовательской деятельности Моисея Шимановича в тот период жизни занимали во-

просы шизофренического дефекта и нарушения речи в форме речевой бессвязности (шизофазии) в картине конечных состояний при шизофрении, проблемам которых была посвящена его кандидатская диссертация (1957).

С 1965 г. и до ухода на пенсию в 1988 г. М.Ш. Вроно являлся руководителем Клиники детских психозов Института психиатрии АМН СССР (ныне ФГБНУ НЦПЗ). На этом посту он возглавил работу по сравнительно-возрастному изучению психопатологии, клиники и течению шизофрении детского и подросткового возраста, результаты которой отражены в его докторской диссертации «Возрастные особенности течения шизофрении у детей и подростков» (1967). Его монография «Шизофрения у детей и подростков. Особенности клиники и течения» (1971) переведена в США на английский язык. В 1974 г. в Германии на немецкий язык переведен написанный Моисеем Шимановичем раздел по шизофрении детского возраста в коллективной монографии «Шизофрения: мультидисциплинарное исследование» (1972).

М.Ш. Вроно принадлежат разделы по шизофрении детского и подросткового возраста, по олигофрении и задержкам развития, опубликованные в 1-м издании «Руководства по психиатрии» (1983), глава по олигофрениям в нескольких изданиях «Справочниках по психиатрии» (1974, 1985).

При его непосредственном участии введены и разработаны понятия возрастного патоморфоза данного заболевания. Впервые проведены исследования разных форм нарушений развития (дизонтогенеза) у детей, страдающих шизофренией, разработаны основы изучения проблемы раннего детского аутизма, продифференцированы пограничные с олигофренией задержки психического развития.

Под руководством М.Ш. Вроно впервые в мире проведены широкомасштабные клинико-катамнестические, клинико-эпидемиологические, клинико-генетические исследования детской и подростковой шизофрении,

послужившие основой разработанной систематики детской шизофрении и ее патогенеза.

Им проведено изучение особенностей отдельных психопатологических синдромов: патологического фантазирования, навязчивостей, нарушения влечений, синдрома Жиля де ля Туретта.

При активном участии М.Ш. Вроно была разработана, апробирована и внедрена в практику модель полустационара для детей с ранним детским аутизмом.

Научную деятельность М.Ш. Вроно сочетал с преподавательской, уделяя основное внимание вопросам

подготовки кадров в детской психиатрии. Им было опубликовано более 90 научных работ, из них 6 монографического характера. Под его научным руководством защищено 10 кандидатских и 4 докторские диссертации по проблемам детской и подростковой психиатрии.

М.Ш. Вроно ушел из жизни 2 сентября 1990 г.

Научное наследие профессора М.Ш. Вроно сохраняет актуальность, его научные труды положены в основу современных направлений детской и подростковой психиатрии.

Симашкова Наталья Валентиновна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделом детской психиатрии ФГБНУ НЦПЗ

E-mail: simashkovanv@mail.ru

Simashkova Nataliya V. — PhD, MD, professor, head of the department of child psychiatry, FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, RF

E-mail: simashkovanv@mail.ru

Детская шизофрения и дизонтогенез (клинический аспект)¹

Child schizophrenia and disontogenesis (clinical aspect)

Вроно М.Ш.

Vrono M.Sh.



169

Одна из важных особенностей детской шизофрении состоит в том, что связанное с возрастом видоизменение клинической картины и течения заболевания — «возрастной патоморфоз» [3] — характеризуется, в частности, не только формированием типичного для шизофрении дефекта психики, но и сопутствующим процессу нарушением развития ребенка (дизонтогенезом). В силу этого изменения личности структура дефекта при шизофрении, начавшейся в детстве, как неоднократно отмечалось многими исследователями [1, 3, 6, 16, 18, 19, 22 и др.], представляется более сложной, чем при начале заболевания в зрелом возрасте.

В настоящей статье рассматриваются клинические проявления взаимодействия прогрессивного шизофренического процесса с его «деструктивной тенденцией» и наступающих под его влиянием нарушений развития ребенка (дизонтогенеза).

Дизонтогенез (термин принадлежит Е. Schwalbe, [32]) — нарушение онтогенеза — индивидуального развития. Отсюда — дизонтогении — болезненные состояния, обусловленные нарушением развития организма и личности.

Первоначально [32] к дизонтогенезу относились лишь нарушения внутриутробного развития, врожденные аномалии развития — уродства, прежде всего телесные (сам Е. Schwalbe известен как эмбриолог, тератолог).

В настоящее время под дизонтогенезом понимается нарушение развития с момента зачатия до самой смерти, поскольку развитие организма, особенно человеческой личности, продолжается на протяжении всей его жизни. Дизонтогенез может касаться любых органов и систем, организма и личности в целом. Нарушения развития

нервной системы, в частности, психики, личности относятся к так называемому психическому дизонтогенезу (название, получившее распространение в последние годы, см.: 5, 10–12). История развития и современное представление о психическом дизонтогенезе подробно освещены в работах советских авторов [5–7, 10–12, 20, 21, 23 и др.].

Хотя дизонтогенез означает нарушение развития на протяжении всей жизни индивидуума, важно различать дизонтогенез пренатальный и дизонтогенез постнатальный. В первом случае речь идет о врожденной аномалии, связанной с внутриутробным развитием организма; во втором — об отклонениях в развитии, формирующихся на протяжении внеутробной жизни индивидуума. Следует также отличать врожденные аномалии (уродства) от повреждений организма под влиянием внешних воздействий («калечество» по Wolf [34]), когда имеет место дефект, ущерб сформированного до этого органа или системы.

В последние годы отмечается усиление интереса к проблеме дизонтогенеза. Для этого, помимо научной стороны, имеются весьма важные практические, социальные основания [2]. В частности, по данным ВОЗ и другим статистическим исследованиям, врожденные аномалии развития (уродства) выходят сейчас на одно из первых мест как причина ранней детской смертности. Что же касается психических дизонтогений (олигофрении, психопатии), то социальное значение этого рода патологии очевидно.

Причины дизонтогенеза весьма разнообразны и связаны со многими факторами, как биологическими, так и социально-психологическими, и их сочетанием. Дизонтогении могут быть обусловлены наследственными факторами (на уровне генных изменений и хромосомных aberrаций), внутриутробным поражением — дизэмбриогенезом, вызванным, в свою очередь, вирусными и другими инфекциями, внутренними и внешними интоксикациями, нарушениями кровообращения матери

¹ Труды Всесоюзного центра психического здоровья АМН СССР: в 3 т. / Под ред. академика АМН СССР А.В. Снежневского. Т. 3. Проблемы шизофрении детского и подросткового возраста / Под ред. проф. М.Ш. Вроно. М., 1986. С. 3–13.

и может исчезнуть по мере формирования ремиссии, несмотря на то что признаки шизофренического дефекта и задержка развития остаются.

Мы затрудняемся определить природу такого регресса речи и поведения у больных шизофренией детей, но должны все же отметить, что они наблюдаются в основном при формах с неблагоприятным течением. Поэтому мы склонны связать его с сопутствующим детской шизофренией дизонтогенезом, который тем не менее не достигает степени необратимого изменения, в значительной мере носит «функциональный» характер и компенсируется в процессе продолжающегося развития ребенка и лечения болезни.

Таковы в общем виде основные формы клинических проявлений, обусловленных, на наш взгляд, дизонтогенезом при детской шизофрении. Морфологические подтверждения подобных расстройств на уровне современных знаний вряд ли возможны, как и вообще при эндогенных («функциональных») психозах. Что касается физиологических, вернее патофизиологических механизмов, лежащих в их основе, то подобные поиски при раннем детском аутизме и шизофрении ведутся во многих странах. Наиболее адекватными для клиники могут стать в этом отношении патопсихологические и электрофизиологические исследования, но они встречают пока серьезные методические затруднения в связи с возрастными особенностями детей. Тем не менее подобные исследования представляются нам перспективными не только в научном отношении, но и в плане возможностей психокоррекционной работы с больными детьми.

РЕЗЮМЕ

Возрастной патоморфоз детской шизофрении характеризуется, в частности, тем, что формирующийся при ней психический дефект сочетается с сопутствующим процессу нарушением развития ребенка (дизонтогенезом). В связи с этим освещаются современные взгляды на

природу и разновидности дизонтогенеза и особенности проявлений психического дизонтогенеза. Сопутствующий шизофреническому процессу дизонтогенез обуславливает у детей более сложную структуру дефекта, чем у взрослых больных.

В зависимости от возраста начала и степени прогрессивности процесса описываются следующие клинические варианты психического дизонтогенеза у больных шизофренией детей:

1. Доманифестный дизонтогенез, в том числе ранний детский аутизм (синдром Каннера и аутистическая психопатия у детей Аспергера), который может быть выражением преморбидного фона или латентной шизофрении.
2. Процессуальный дизонтогенез, т.е. проявление дизонтогенеза в инициальном, манифестном и межприступном периоде детской шизофрении.
3. Постпроцессуальный (резидуальный) дизонтогенез, входящий в сложную структуру дефекта личности при детской шизофрении (олигофреноподобный дефект при раннем начале и злокачественном течении, дисгармонический инфантилизм, изменения личности типа *verschroben* при относительно благоприятном малопрогрессирующем течении, особая форма нарушения развития, сопровождающаяся регрессом речи и поведения).

Обращается внимание на неоднородность описываемых форм психического дизонтогенеза и их нозологическую неспецифичность. Ранний детский аутизм, по нашим наблюдениям, чаще всего связан с детской шизофренией. Многие авторы допускают органическую природу синдрома Каннера, другие — истолковывают его проявления с психоаналитических и психодинамических позиций. Достаточно распространено мнение о врожденно-конституциональной природе раннего аутизма (патологическая конституция, психопатия). Наконец, необходимо учитывать и роль определенного наследственного предрасположения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Башина В.М. Ранняя детская шизофрения (статика и динамика). М.: Медицина, 1980.
2. БМЭ. Изд. 3-е. Т. 7. М.: Медицина, 1977. С. 541–546.
3. Вроно М.Ш. Шизофрения у детей и подростков (особенности клиники и течения). М.: Медицина, 1971.
4. Вроно М.Ш. О некоторых нарушениях развития у детей, страдающих шизофренией // Журн. невропатол. и психиатр. 1976. № 10. С. 1514–1517.
5. Вроно М.Ш. О психических дизонтогенезах у детей // Вестник АМН СССР. 1979. № 10. С. 67–70.
6. Вроно М.Ш. Шизофрения в детском и пубертатном возрасте // Руководство по психиатрии. Т. 1. М.: Медицина, 1983. С. 355–372.
7. Вроно М.Ш. Олигофрения // Там же. Т. 2. М.: Медицина, 1983. С. 447–454.
8. Вроно М.Ш., Башина В.М. Синдром Каннера и детская шизофрения // Журн. невропатол. и психиатр. 1975. № 9. С. 1379–1383.
9. Каган В.Е. Аутизм у детей. Л.: Медицина, 1981.
10. Ковалев В.В. Психиатрия детского возраста: Руководство для врачей. М.: Медицина, 1979. С. 10–27.
11. Ковалев В.В. Психический дизонтогенез как клинко-патогенетическая проблема психиатрии детского возраста // Журн. невропатол. и психиатр. 1981. № 10. С. 1505–1509.
12. Ковалев В.В. Семиотика и диагностика психических заболеваний у детей и подростков. М.: Медицина, 1985. С. 153–238.
13. Мнухин С.С., Зеленецкая А.Е., Исаев Д.Н. О синдроме «раннего детского аутизма» или синдрома Каннера у детей // Журн. невропатол. и психиатр. 1967. № 10. С. 1501–1506.
14. Светлов П.Г. Теория критических периодов развития и ее значение для понимания принципов действия среды на онтогенез // Вопросы цитологии и общей физиологии. Л., 1960. С. 263–285.
15. Симсон Т.П. Невропатии, психопатии и реактивные состояния младенческого возраста. М.: Медгиз, 1929. С. 206–206.

16. Симсон Т.П. Шизофрения раннего детского возраста. М.: Медгиз, 1948.
17. Сухарева Г.Е. Шизоидные психопатии в детском возрасте // Вопросы педологии и детской психоневрологии: в 2 т. М., 1925. С. 157–187.
18. Сухарева Г.Е. Особенности структуры дефекта при различных формах течения шизофрении (на детском и подростковом материале) // Невропатол., психиатр., психогигиена. 1935. Т. 4. Вып. 2. С. 57–62.
19. Сухарева Г.Е. Клиника шизофрении у детей и подростков. Ч. 1. Госмедиздат УССР, 1937.
20. Сухарева Г.Е. Клинические лекции по психиатрии детского возраста. Т. 2. Ч. 2. Психопатии. М.: Медицина, 1959. С. 208–223.
21. Сухарева Г.Е. Там же. Т. 3 (Клиника олигофрении). М.: Медицина, 1965. С. 5–71.
22. Сухарева Г. Е. Лекции по психиатрии детского возраста (Избранные главы). М.: Медицина, 1974, С. 183–288.
23. Ушаков Г.К. Детская психиатрия. М.: Медицина, 1973. С. 45–80.
24. Юрьева О.П. Доманифестный период медленно текущей шизофрении у детей // Журн. невропатол. и психиатр. 1967. № 10. С. 1511–1515.
25. Юрьева О.П. О типах дизонтогенеза у детей, больных шизофренией // Там же. 1970. № 8. С. 1229–1235.
26. Asperger H. Die «Autistischen Psychopaten» im Kindesalter // Arch. Psychiat. Nervenkr. 1944. Bd. 117. S. 76–136.
27. Janzarik W. Schizophrene Verlaufe. Berlin; Heidelberg; New York, 1968. 149 s.
28. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. Nerv. Child. 1943. Vol. 2. P. 217–250.
29. Van-Krevelen A. Probleme of Differential Diagnosis Between Mental Retardation and Autism Infantum // Acta Paedopsychiat. 1973. Vol. 39. P. 199–203.
30. Mahler M., Purer M., Settlege C. Sever emotional disturbances in childhood: Psychosis The Syndrome of Infantile Autism (Kanner) // American Handbook of Psychiatry. Arieti Editor. Vol. 1. N.-Y., 1959. P. 824–830.
31. Nissen G. Autistischen Syndrome. In: H. Harbauer, R. Lempp, G. Nissen, P. Strunk. Lehrbuch der speziellen Kinder- und Jugendpsychiatrie. Auflage, Berlin; Heidelberg; New York, 1976. S. 380–392.
32. Schwalbe E., 1927 (Цит. по: Светлов П.Г. Архив анатомии. 1937. 2. С. 16–27).
33. Thalhammer O. Pränatale Erkrankungen // Ann. paediatr. 1953. Bd. 18. № 5. S. 257–276.
34. Wolf E. La science des monstres. Paris, 1948.

Научно-практическая конференция «Междисциплинарные подходы к изучению психического здоровья человека и общества», 29 октября 2018 г., Москва

Scientific and Practical Conference «Interdisciplinary Approaches to the Study of Mental Health of Man and Society», October 29, 2018, Moscow



29 октября 2018 г. в Москве при поддержке Департамента здравоохранения города Москвы состоится научно-практическая конференция «Междисциплинарные подходы к изучению психического здоровья человека и общества».

Место проведения: г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 1 (Ломоносовский корпус МГУ).

Организаторы конференции:

- Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова (МГУ);
- Департамент здравоохранения города Москвы (ДЗМ);
- Российская ассоциация содействия науке (РАСН);
- Российский фонд фундаментальных исследований (РФФИ);
- Российское общество психиатров (РОП);
- АНО «Персонализированная медицина».

Обсуждаемый на конференции круг вопросов будет интересен психиатрам, психологам, кардиологам, онкологам, неврологам, соцработникам, заведующим профильных отделений и медицинских учреждений, представителям органов управления здравоохранением, а также смежным специалистам лечебных учреждений Москвы амбулаторного и стационарного звена, а также сотрудникам профильных кафедр ведущих медицинских вузов России. Данная конференция будет иметь большое значение для профессионального медицинского сообщества России, так как затронет большое количество междисциплинарных вопросов.

Почетными гостями конференции выступают: академик РАН В.А. Садовничий, профессор А.И. Хрипун, академик РАН Е.П. Велихов, профессор Н.Г. Незнанов.

Спикеры конференции:

Зинченко Юрий Петрович — академик РАН, д.п.н., профессор, декан факультета психологии Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Панченко Владислав Яковлевич — действительный член Российской академии наук, председатель Совета РФФИ, член бюро Совета Фонда, д.ф.-м.н.

Смулевич Анатолий Болеславович — д.м.н., академик РАН, зав. отделом ФГБНУ НЦПЗ; зав. кафедрой психиатрии и психосоматики ЛФ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Клюшник Татьяна Павловна — д.м.н., профессор, директор ФГБНУ «Научный центр психического здоровья».

Яхно Николай Николаевич — д.м.н., профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Репин Алексей Николаевич — д.м.н., руководитель отделения реабилитации НИИ кардиологии Томского научного центра СО РАМН.

Выборных Дмитрий Эдуардович — д.м.н., зав. лабораторией по изучению психических и неврологических расстройств при заболеваниях системы крови ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России.

Сирота Наталья Александровна — д.м.н., декан факультета клинической психологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова МЗ РФ.

Львов Андрей Николаевич — д.м.н., профессор, руководитель отдела клинической дерматовенерологии и косметологии ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» ДЗМ.

Шамрей Владислав Казимирович — заведующий кафедрой психиатрии ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», главный психиатр Министерства обороны Российской Федерации, д.м.н., профессор.

Шойгу Юлия Сергеевна — директор Центра экстренной психологической помощи МЧС России, к.п.н.

В рамках пленарных и секционных заседаниях будут представлены интерактивные лекции и доклады на темы:

- Психология и психическое здоровье.
- Психосоматические расстройства.
- Психофармакотерапия психических расстройств в общей медицине.
- Организация психиатрической помощи в общей медицинской сети.
- Психические расстройства в неврологической практике.
- Психокardiология и психопульмонология.
- Психоонкология.
- Психодерматология.
- Перспективы перехода на новую классификацию в российской психиатрии (в преддверии принятия МКБ-11).
- Психологическая и психиатрическая помощь в современных вооруженных конфликтах и при чрезвычайных ситуациях.
- Военная и экстремальная психиатрия.

- Организационные и психотерапевтические подходы к профилактике эмоционального выгорания специалистов в области психического здоровья.

- Перспективные направления фундаментальных исследований в психиатрии.

Программа мероприятия опубликована на сайте.

Документация по данному учебному мероприятию представлена в Комиссию по оценке учебных мероприятий и материалов для НМО.

Зарегистрироваться в качестве участника можно на сайте Научно-практической конференции «Междисциплинарные подходы к изучению психического здоровья человека и общества».

Регистрация и участие в мероприятии — бесплатные.

По вопросам о регистрации и участии обращаться в СЕКРЕТАРИАТ КОНФЕРЕНЦИИ:

тел.: +7 (495) 641-82-39,

e-mail: rayanova.a@med-marketing.ru

ТЕХНИЧЕСКИЙ
ПРОВАЙДЕР



ИНТЕГРИТИ

ЦЕНТР МЕДИЦИНСКОГО
МАРКЕТИНГА И КОММУНИКАЦИЙ

<http://med-marketing.ru/>

Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Клинико-биологические, психологические и социальные аспекты психических расстройств у детей и подростков», посвященная 100-летию со дня рождения профессора М.Ш. Вроно

Russian scientific and practical conference with international participation «The Clinical-biological, psychological and social aspects of mental disorders in children and adolescents», dedicated to the 100th anniversary of the birth of Professor M. Vrono

Иванов М.В.

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Ivanov M.V.

FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, RF



177

16 февраля 2018 г. в Москве в ФГБНУ НЦПЗ проходила Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Клинико-биологические, психологические и социальные аспекты психических расстройств у детей и подростков», посвященная 100-летию со дня рождения профессора Моисея Шимановича Вроно. Конференция была организована «Научным центром психического здоровья» России (ФГБНУ НЦПЗ) под эгидой Российского общества психиатров.

В работе конференции приняло участие более 230 специалистов — психиатров, биологов, психологов, неврологов, наркологов, педагогов из 27 ведущих регионов России, а также из стран ближнего зарубежья — Беларуси, Украины и Узбекистана. В числе участников были главный внештатный детский специалист психиатр Минздрава РФ и главные внештатные специалисты из регионов России, главные врачи больниц и медицинских центров, заведующие детскими отделениями, заведующие кафедрами психиатрии, научные сотрудники и практикующие специалисты.

С приветственным словом к участникам конференции выступила директор ФГБНУ НЦПЗ, профессор Т.П. Ключник. От Минздрава РФ прозвучало приветствие директора Департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения, профессора Е.Н. Байбаринной, которое зачитала заместитель начальника отдела профилактической помощи детям И.А. Шарлай.

Мемориальная часть конференции состояла из слайд-фильма с памятными фотографиями из жизни профессора М.Ш. Вроно. С теплыми словами, воспоминаниями о совместной работе с М.Ш. Вроно выступили академик РАН А.С. Тиганов и академик РАН А.Б. Смулевич.

Пленарное заседание было посвящено основным проблемам развития детской и подростковой психиатрии, фундаментальным и прикладным клинико-биологическим исследованиям. Выступление главного внештатного детского специалиста психиатра ЦФО России,

зав. отделом детской психиатрии ФГБНУ НЦПЗ, профессора Н.В. Симашковой было посвящено основным направлениям развития детской и подростковой психиатрии в прошлом, настоящем и будущем. Директор ФГБНУ НЦПЗ, профессор Т.П. Ключник подняла вопрос об иммунологических механизмах при нарушениях развития нервной системы в диагностическом и терапевтическом аспектах. Главный внештатный детский специалист психиатр Минздрава РФ, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава РФ, профессор Е.В. Макушкин рассмотрел современное состояние проблем в вопросах охраны психического здоровья детей в России.

Далее работа конференции проходила секционно: клинико-биологическое направление детской и подростковой психиатрии; межведомственные модели оказания помощи детям и подросткам с психическими расстройствами; клинико-психологические и социальные вопросы психического здоровья детей и подростков.

Наряду с основной программой конференции было проведено заседание профильной комиссии по детской психиатрии при главном внештатном детском специалисте психиатре Минздрава РФ профессоре Е.В. Макушкине с участием главных внештатных детских специалистов психиатров регионов России.

На заседании профильной комиссии были подняты следующие вопросы: развитие отечественной концепции ранней помощи, проведение пилотного эпидемиологического скринингового обследования детей раннего возраста с целью выявления риска возникновения нарушений психического развития на примере девяти субъектов России (Иванов М.В., канд. психол. наук, старший научный сотрудник отдела детской психиатрии ФГБНУ НЦПЗ); проведение диспансеризации детского населения, решение задач профилактики и поэтапного развития превентивной медицины на примере Южного федерального округа России (Раевская Л.Г., главный внештатный детский специалист психиатр ЮФО России,

главный врач ГБУЗ «Волгоградская областная детская клиническая психиатрическая больница» (Центр психического здоровья детей и подростков); о совершенствовании нормативно-правовой базы при оказании психиатрической помощи детскому населению (Поздняков С.С., главный внештатный детский специалист психиатр Минздрава Московской области, заведующий диспансерным отделением для детей ГБУЗ МО «Центральная клиническая психиатрическая больница»); о перспективах развития профилактической помощи детскому населению (Шарлай И.А., заместитель начальника отдела профилактической помощи детям, медицинской реабилитации, предупреждения и снижения детской инвалидности Минздрава РФ).

На заключительном заседании были подведены итоги конференции, выступили ведущие секционных заседаний и постерной сессии. Конференция получила высокую оценку со стороны Минздрава РФ и представителей научных и практических организаций из регионов России, а также ближнего зарубежья по развитию психиатрической помощи в детском и подростковом возрасте.

Состоявшаяся мультидисциплинарная встреча послужила основой для новых профессиональных знакомств, обмену мнений, неформального общения, а также для обсуждения важных научных и социальных проблем, связанных с психическим здоровьем детей и подростков. Конференция имела большой резонанс в научном сообществе. Традиционно для научно-практических конференций работал книжный киоск, в котором можно было познакомиться с книжными новинками в области детской и подростковой психиатрии и клинической психологии.

Материалы конференции опубликованы в сборнике «Клинико-биологические, психологические и социальные аспекты психических расстройств у детей и подростков: сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (Москва, 16 февраля 2018 г.) / под ред. д-ра мед. наук, проф. Н.В. Симашковой». М.: ФГБНУ НЦПЗ, 2018. 192 с. ISBN 978-5-9908485-7-3. Сборник проиндексирован в национальной библиографической базе данных РИНЦ (eLIBRARY.RU).

Иванов Михаил Владимирович, кандидат психологических наук, магистр психологии, старший научный сотрудник отдела детской психиатрии ФГБНУ НЦПЗ, Москва, РФ
E-mail: ivanov-michael@mail.ru

Ivanov Michael V., PhD, master of psychology, senior researcher of the department of child psychiatry, FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, RF
E-mail: ivanov-michael@mail.ru

12-й Конгресс «Противоречия в неврологии» (CONy 2018), 22–25 марта 2018 г., Польша, Варшава

*The 12th World Congress on Controversies in Neurology (CONy 2018),
Poland, Warsaw, March 22–25, 2018*

Михайлова Н.М.

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ

Mikhaylova N.M.

FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, RF



179

С 22 по 25 марта 2018 г. в Варшаве прошел 12-й Конгресс «Противоречия в неврологии» (The 12th World Congress on Controversies in Neurology Warsaw, Poland March 22–25 2018), посвященный нейродегенеративным заболеваниям. Постоянный организатор и президент конгресса — почетный профессор Университета Тель-Авива **Amos Corczyn**, известный во всем мире не только своими научными достижениями, но и примечательной креативностью в организации встреч представителей научного сообщества. Предложенный им в свое время оригинальный формат конгресса в виде дебатов по отдельным проблемам и нерешенным вопросам в области неврологии ежегодно привлекает к участию в нем выдающихся ученых современности, а состязания в научной аргументации спорных положений вызывают неизменный интерес слушателей.

Пленарные заседания конгресса проходили в знаковом месте — Музее истории польских евреев Полин, расположенном на территории бывшего Варшавского гетто. Вслед за приветственными обращениями **Amos Corczyn** и Президента Польского общества неврологов профессора из Кракова **Urszula Fiszer** выступила журналист **Laura Spinney (Франция)** с докладом «**Бледный всадник**». Использование в названии библейского источника об «ангеле смерти» отсылает к представлениям об эпидемическом характере поражения мозга с неизбежным летальным исходом. В следующем докладе на открытии конгресса «**Является ли свобода только иллюзией?**» профессор **Daniel Drubach (США)** процитировал изречение Спинозы (1676) о том, вера людей в свободу основана на осознании своих действий при незнании или игнорировании их причин. В современном понимании (Hallett, 2007) свобода существует как восприятие, но не как движущая и детерминирующая сила. Автор доклада использовал эти представления в анализе такого частого при мозговой патологии симптома, как абulia. При неврологических заболеваниях абulia определяет дефицит спонтанно-

сти в действиях и речи, критически важный недостаток инициативы, а также такие проявления, как апатия, инертность, психомоторная заторможенность, нивелирование выражения эмоций, ослабление внимания, отвлекаемость. Пациенты с абულიей не могут полностью выражать свои желания и волю. Автоматические реакции подавлены, как у Одиссея при звуках пения сирен. Докладчик делает осторожное заключение о том, что в мозге существует специфическая система, ответственная за произвольную инициацию активности. Когнитивные процессы, вовлеченные в нее, могут быть координацией сознательной и подсознательной активности, а поражение этих областей при фронтотемпоральной деменции (ФТД) может ухудшать способность к произвольной инициации активности.

Пленарное заседание первого дня конгресса состояло из нескольких частей. В первой части выступления докладчиков касались проблемы болезни Альцгеймера (БА) и деменции.

Konrad Rejdak (Польша) в докладе «**Как робототехнологии могут помочь в долгосрочном уходе за пациентами**» привел результаты научного исследования использования высокотехнологичной робототехники, в частности, робота-гуманоида в качестве помощника пациентов и ухаживающих лиц. Автор обосновал применение этого метода недостаточной эффективностью лекарственной терапии деменции и огромной потребностью в облегчении бремени присмотра и ухода за больными деменцией. В дизайне исследования, проведенного в Польше и Испании, использована рандомизация, что позволило сделать более обоснованную оценку результатов. В качестве иллюстрации показан ролик, в котором впечатляющим образом продемонстрированы функции робота-гуманоида (голосовое напоминание о выключении приборов, последовательности действий пациента в быту, отслеживание перемещения пациента и др.). По мнению автора, робот-гуманоид способен поддерживать коммуникативной способности

пациентов. К важнейшим факторам успешности применения роботов отнесены возраст больного и ухаживающего лица, их совместное проживание, уровень образования ухаживающего лица, тяжесть бремени ухода, использование коммунальных служб помощи. По мнению автора доклада, роботы стимулируют когнитивную и физическую активность больных деменцией, их применение позволяет дольше поддерживать навыки самостоятельности пациентов в повседневной жизни и отсрочить помещение в интернат.

Доклад **Virginia M.Y. Lee** (США) **«Трансмиссия альцгеймеровской патологии на модели мышей»** посвящен изучению патогенеза болезни БА при экспериментальном моделировании заболевания у животных. Показано, что именно тау-нагрузка коррелирует с потерей нейронов и когнитивным снижением при БА. Агрегация протеинов в целом характерна для нейродегенеративных заболеваний. Стереотип распространения патологии с агрегацией тау-белка свойственен нейродегенеративным заболеваниям позднего возраста, таким как БА, кортикобазальная дегенерация и прогрессирующий супрануклеарный паралич. Обращено внимание на то, что тау-патология обнаруживается при 15 заболеваниях, т.е. практически при всех. Остается неясным, как бета-амилоид влияет на тау-патогенез при прогрессировании БА, хотя показано, что бета-амилоидные бляшки облегчают формирование нефосфорилированного тау. Разработаны мышинные модели, наиболее соответствующие БА с амилоидными бляшками и основными типами тау-патологии. Новые представления касаются двухступенчатого механизма распространения бета-амилоидных бляшек в мозге.

Важнейший вопрос ведения и лечения больных деменцией **«Почему разработка лекарств прогнозируется к 2018 г.»** выведен в название доклада **Ezio Giacobini** (Швейцария). Автор представил подсчет времени, необходимого для разработки нового препарата, основываясь на том, что стадия преклинических исследований (1–3) составляет 92 мес., стадия регуляторных согласований — 18 мес., в результате общая длительность начиная с первой фазы насчитывает 9–10 лет. Стоимость получения нового препарата достигает 5,7 миллиардов долларов. За 30 лет клинических исследований изучено 244 препарата. Препараты, наиболее успешные на животных моделях, в 85% таргетированы на бета-амилоид. С 2003 г. не появилось ни одного нового препарата. Общий процент неэффективности используемой терапии деменций определяется в 99,6% (Schneider J.A., 2014). На основании исследований на стадии мягкой и умеренной деменции (мини-тест 20–25 баллов) маловероятно замедление и даже торможение продукции бета-амилоида и, соответственно, принесение пользы на этих стадиях. Транссинаптическое распространение тау подтвердило соответствие стадиям Braak. В тау-ПЭТ исследованиях показано, что субъективное когнитивное снижение ассоциировано с отложением тау в срединной теменной доле (MTL), а кортикальный тау и соотношение тау/бета-амилоид в ликворе лучше коррелирует с когницией, чем бета-а-

милоид. Тау-патология, в частности, в энторинальной коре, связана с возрастным снижением эпизодической памяти независимо от отложения бета-амилоида, что позволяет сделать заключение о том, что БА с ранним началом может быть обусловлена первоначально тау-патологией. Автор доклада отметил, что фармкомпания неуклонно движется в сторону разработки антитерапии деменции, но не учитывают диагностической категории случаев. Концепция диагностики деменций основана исключительно на наличии специфической нейропатологии по данным нейровизуализации и на показателях биомаркеров. При этом разработка лечения отдельных видов деменции, по мнению автора доклада, может занять от 50 до 90 лет и не оказаться успешной. Исследование сочетания изменения уровня бета-амилоида, тау и нейродегенерации (Jack S., 2017) у когнитивно интактных лиц в возрасте 50–90 лет показало ухудшение этих показателей, начиная с 50 лет, возрастание их доли после 60 лет и наиболее высокие показатели изменений в 70 лет и старше. Сделан вывод о том, что нейродегенерация — это следствие протеинопатии и сочетания бета-амилоида/тау и нейродегенерации в отличие от неальцгеймеровской патологии, сопровождающейся деменцией. Предлагаемая автором последовательность терапевтического вмешательства предусматривает следующие стадии: нулевая — отсутствие терапии или назначение холинергических препаратов; 1-я стадия, когда имеет место только амилоидогенез, а на ПЭТ-признаки воспаления, — проведение только антиамилоидной терапии бета-амилоид позитивных членов семьи и носителей мутации, ожидаемый эффект может проявиться через 16 лет. Автор доклада подчеркнул, что иммунизация — это предупреждение, а не лечение. Отнесение пробандов к типу 2, т.е. амилоид-позитивных и тау-позитивных, обнаруживающих изменения при нейровизуализации, но без воспаления, обосновывает антиамилоидную и анитау иммунизацию. Для 3-го типа пробандов с комплексом всех позитивных показателей и нейровизуализационных биомаркеров предполагается оправданной антиамилоидная и анитау терапия в сочетании с противовоспалительной (TSPO, ликворорастворимый TREM 2), так как не бывает БА без воспаления. В настоящее время еще проводятся исследования ИХЭ, антиамилоидной иммунизации в высоких дозах, анитау и антисинуклеин иммунизации. В заключение автор отмечает, что требует осмысления свидетельство того, что бета-амилоидная иммунизация эффективна только на очень ранних (преклинических) стадиях. Предполагается, что анитау иммунизация может стать эффективной на более поздних стадиях, а комбинация обеих вакцин может быть эффективной на всем протяжении прогрессирования БА.

Проблема низкой результативности терапии проанализирована в докладе **Amos Corcuzyn** **«Почему не удается вылечить БА?»**. Формулируя представление о БА как о клиникопатологической единице прогрессирующей деменции со специфическими нейропатологическими изменениями, автор в очередной раз подчеркивает, что это сложная проблема, а сложные проблемы

имеют много простых решений, которые неверны. Среди рассмотренных в более ранних и недавних исследованиях: холинергический дефицит, потеря трофического фактора, алюминиевая токсичность, кальциевая эксцитотоксичность, оксидативный стресс, глутаматная токсичность, гиперфосфорилирование тау, амилоидная токсичность. Считая ущербными спекуляции об установлении прямой связи с каким-либо из этих факторов, докладчик указывает на то, что упрощенные решения основаны на неверных допущениях. В качестве контаргументов он приводит тот факт, что диагноз БА установить легко, однако часто амилоидные отложения имеют место без когнитивного снижения. Подтверждая, что нейропатология остается золотым стандартом диагностики, автор считает, что патологи не могут устанавливать диагноз БА, так же как время наступления когнитивного дефицита или поражения мозга. Обращая внимание на то, что альцгеймеровские бляшки и нейрофибриллярные узелки имеются и у недементных лиц пожилого возраста, а количество бляшек не коррелирует со степенью тяжести когнитивного снижения, докладчик считает, что патологи пропускают доказательства сосудистой деменции; изменения сосудов не оцениваются ими систематически. Констатация наличия характерных нейропатологических изменений — нейритических бляшек и нейрофибриллярных узелков ведет к утрате целостного представления о клинической картине, т.е. внимание к деталям не позволяет видеть всю картину целиком. Остается неясным, что происходит с потерей клеток, дегенерацией синапсов, изменениями в белом веществе. Вклад бета-амилоида в развитие деменции не отражает причинной связи. Амилоидоцентрический патогенез БА предполагает, что амилоид является причиной по определению.

Помимо всего перечисленного, следует иметь в виду, что БА — одна болезнь, однако есть генетические варианты (трисомия 21, мутация белка-предшественника; мутации пресенилина 1 и пресенилина 2). Кроме того, спорадическая БА имеет то же развитие и патогенез, что и семейная пресенильная БА. Поэтому автор считает неверным обобщение, что усиленное отложение бета-амилоида вызывает БА, когда отсутствует корреляция с уменьшением его содержания в ликворе. Ссылки на моделирование БА у трансгенных животных несостоятельны. Хотя в исследованиях на животных моделях выделяются те же стадии дегенерации, что у человека, однако у трансгенных животных нет отложений тау, нет потери нейронов, нет воспаления, нет прогрессирующих поведенческих нарушений. Ущербной докладчик считает терапевтическую гипотезу удаления амилоида с целью излечения. Рассматривая потенциальные мишени терапии, среди которых бета-секретаза, гамма-секретаза, олигомеры бета-амилоида, агрегированные фибриллы, механизмы клиренса бета-амилоида и др., автор призывает обратить внимание на то, что таргетирование терапии на тау и бета-амилоид нацелено на биомаркеры, но они необязательно патогенетически значимы. Остается неясным, как бета-амилоид связан со спорадической БА. Возможно, это только эпифеномен или проявление

старения. Представление о самостоятельной болезни — это отвлеченное понятие, включающее лежащий в основе патологический процесс, общность этиологии, патогенеза, течения и нейропатологии. Спорадическая БА, по утверждению Amos Corczyn, — это многофакторное заболевание со сложным нейропатологическим комплексом, вызванное гетерогенным сочетанием средовых и генетических факторов, и, вследствие сложности и этиологической гетерогенности, не является болезнью в классическом смысле. В поддержку своей полемической позиции докладчик приводит цитату Т. Хаксли о том, что «величайшая трагедия науки — это построение красивой гипотезы на ложных предпосылках», предлагая иметь в виду, что БА граничит с поздневозрастной нейродегенерацией и отложением бета-амилоида в пожилом и старческом возрасте.

Во второй части пленарные доклады ученых с мировым именем были посвящены проблемам генетических исследований в области нейродегенеративных заболеваний.

Ornit Chiba-Falek (США) сделал доклад на тему: «Пути декодирования генетической архитектуры при нейродегенеративных заболеваниях». Отметив вступление в эру постполногеномных исследований болезни Паркинсона (БП), деменции с тельцами Леви (ДТЛ), БА с поздним началом, докладчик признал существование множества невыясненных вопросов и неоднозначность результатов, полученных в современных исследованиях. Огромное большинство полногеномных исследований, ассоциированных с SNP (single nucleotide polymorphism, однонуклеотидный полиморфизм, ОНП), находятся в интер- и инtragenных областях генома — предположительно в области регулирования функций. 23 геномных региона охватывают 403 гена (от 4 до 62, в среднем 21 на регион). Вызывает вопрос, что считать генами-мишенями, относить ли к ним генетические вариации и каковы молекулярные механизмы действия, посредством которых они проявляют патогенные свойства, ответственные за риск болезни. Достижения биоинформатики приводят к рассмотрению новых мишеней терапии и диагностических биомаркеров. Даже незначительные изменения уровня экспрессии генов нормальных белков в мозге могут приводить к нейродегенеративным заболеваниям при старении. В отношении поздней манифестации патогенетически наиболее значимы регуляторные механизмы. Необходима трансляция этих знаний в развитие технологий, основанных на таргетной манипуляции экспрессией генов, для улучшения связанных с болезнью отклонений вследствие гиперэкспрессии гена. Экспрессия критически значимых генов различается в разных участках коры, как, например, микроРНК в тканевых гомогенатах мозга и изолированных клеточных пулах. Экспрессия генов изменяется и в ряду от клинических проявлений мягкого когнитивного снижения (МКС) до БА с поздним началом. Региональным регулятором экспрессии генов в мозге считается ОММ40-альфа синуклеина. При синуклеинопатиях признается роль SNCA. Повышение уровня экспрессии является ключевым фактором в патогенезе

заболевания. В заключение автор еще раз подчеркнул, что различная экспрессия гена — это важный молекулярный механизм в этиологии нейродегенеративных заболеваний при старении, а некодирующие генетические вариации и эпигенетические изменения, тем самым и причины болезни вносят свой вклад в регуляцию экспрессии генов. Инновационные стратегии, основанные на таргетировании эпигенома, нацелены на уменьшение SNCA гиперэкспрессии до нормального физиологического уровня, требуемого для поддержания нейрональной функции (CRISPER|d cas9 — это новый терапевтический подход при синуклеинопатиях).

Вопрос о том, **«Значимы ли деформации тау для болезней человека?»**, поставил в своем докладе **John Trojanowski** (США). Обратившись к истории молекулярных исследований БА, автор доклада в качестве значимой вехи обозначил постмортальное открытие в 1984 г. изолированных форм бета-амилоида при БА и синдроме Дауна. К настоящему времени БА рассматривается как наиболее распространенная мультипротеинопатия. В этом случае механистический подход предполагает комбинированную терапию. Сочетание таупатии и синуклеинопатии редко при ускоренном старении и у непораженных без когнитивного снижения, но очень часто при БА. Чистые формы БА только с альцгеймеровскими бляшками и нейрофибриллярными узелками составляют всего 35%. Редкость сочетанной патологии при таупатиях, таких как болезнь Пика, кортикобазальная дегенерация (КБД), прогрессирующий супрануклеарный паралич (ПСНП), возможно, отражает различия в особенностях деформаций тау при этих заболеваниях. Нормальный тау — это растворимый белок, но он спонтанно фибриллизуется, становясь патологическим нерастворимым тау, что вызывает мутации МАРТ. Ненормальные мутации (гиперфосфорилирование, ацетилирование, трункации) изменяют тау в узелках при БА и ФТД, по-разному вызывая нарушения в микротрубочках и ухудшая их интегральность, приводя к нестабильности функций и ухудшению аксонального транспорта. Внутриклеточная аккумуляция тау может нарушать нормальное функционирование и пораженных нейронов, и глии. Из этого следует, по мнению докладчика, что необходимо сосредоточиться на разработке лекарств с учетом патологии тау. Их действие должно быть направлено на вмешательство в клиренс патологического тау, торможение гиперфосфорилирования с помощью киназ, сокращение его распространения с помощью пассивной иммунизации, блокирование ацетилирования для уменьшения фибриллизации и потери функций тау, аутофагию для удаления агрегированных белков, на стабилизаторы микротрубочек для восстановления функций тау. Распространение патологических белков (бета-амилоида, тау, α -синуклеина и TDP-43) различно при нейродегенеративных заболеваниях, так же как их перемещение от клетки к клетке, вследствие чего отличаются механизмы тау опосредованной нейродегенерации и трансмиссии. Высказывается предположение об инфекционной природе БП и БА как прионовых болезней.

Zbigniew Wszolek (США, клиника Мэйо) в докладе **«Клиническая генетика таупатий»** осветил спорные

проблемы таупатий, подлежащие исследованию. На примере клинического случая с симптомами неустойчивости равновесия, падениями, брадикинезией, дистонией и когнитивным снижением и отсутствие эффекта терапии левадопой в дозе 900 мг/сут показано обнаружение анитау антител при ПСНП. Дана характеристика тау-белка. Ассоциированный с микротрубочками тау-белок поддерживает нейрональный цитоскелет и аксональный транспорт, моделирует объединение, динамическое поведение и пространственную организацию микротрубочек и клеток глии. Растворимый тау-белок существует в шести изоформах. Взаимодействие тау и тубулина опосредовано в четырех незавершенных повторных доменах. Альтернирующий сплайсинг эксона 10 приводит к росту изоформ 3R и 4R, имеющих равное соотношение в мозге человека. Тау кодируется МАРТ с локацией на хромосоме 17. Известно около 50 мутаций МАРТ и 13 заболеваний, которые относятся к таупатиям (болезнь Пика, КБД, ПСНП и др.). Нет однозначного ответа на вопрос, является ли ФТД семейной или спорадической формой мутации МАРТ. Генетические исследования показали, что КБД и ПСНП в основном спорадические заболевания. Ранее был обнаружен гаплотип МАРТ Н1/Н1 при обоих заболеваниях. Полногеномные исследования определили локусы генов при них (хромосома 11p12-p1, MOBP и МАРТ и др.). Лечение таупатий нацелено на стабилизацию микротрубочек, уменьшение количества гиперфосфорилированного тау, ингибирование протеинкиназ и образования тау фибрилл, интенсификацию деградации фосфорилированного тау. Сообщено о проведении первой фазы двойного слепого рандомизированного исследования эффективности в/в введения одной дозы C2N-8T12 в 32 больным с диагнозом ПСНП. В исследование ARISE при ПСНП изучали эффект ABBV-8E12 при ПСЕП. Направления будущих исследований — это клиническая дифференциация подтипов КБД и ПСНП с различными генетическими факторами риска, возможно, с отличающимся этиопатогенезом и, соответственно, разными методами терапии. Открытие новых генов, новых технологий МРТ и ПЭТ станут основанием для разработки новых излечивающих методов терапии.

Доклад **John Hardy** (Великобритания) **«Инсайт генетического анализа при нейродегенеративных заболеваниях»** был начат с констатации отсутствия достаточной ясности в характере поражения при заболеваниях с поздним началом и исторического экскурса в эпоху полигенных заболеваний, менделевских законов и локусов риска. Полученное обилие данных о патогенезе не решило самую главную проблему — почему поражаются только определенные нейроны. Исследователь высказал предположение, что большинство заболеваний с поздним началом обусловлены дефицитом реакции нейронов и выведения. Метаанализ выявил 11 дополнительных локусов, предположительно ответственных за развитие БА. Приведены примеры локусов риска и ответственности за отдельные функции: APO E (липидный обмен), CLU (липидный обмен). Врожденный иммунитет PICALM регулирует эндосомальный рециклинг пузырьков, ABCA7 — липидный метаболизм, CR1 —

врожденный иммунитет, отсутствие микроРНК в мозгу, BIN1 — эндосомальный рециклинг везикул, MS4AЕ — врожденный иммунитет. АРО Е-структура определяет целый ряд заболеваний — от атеросклероза до БА и ВИЧ. Фосфолипиды — лиганды TREM2 — влияют на реакцию микроглии в моделях БА на животных. MS4A белки изменяют гены риска БА и рецепторы в обонятельных нейронах (липофильные лиганды), также экспрессируют в микроглии. Проблема начинается с очень длинных фрагментов бета-амилоида 42 и 43. Общность менделевских генов для БАС и ФТД определяется вовлеченностью большинства из них в убиквитин-протеасомный патогенез. Менделевские гены ФТД — это гранулин, SNRP 24 и MAPT. TMEM106B, являясь фактором риска ФТД, регулирует морфологию и функцию лизосом. Полногеномные исследования ФТД и ее подтипов находятся на пике интереса исследователей, наряду с изучением лизосом (HLA и катепсина С). Обобщая гипотетические представления о генетической уязвимости и предрасположенности, **John Hardy** отметил реалистичность некоторых из них: избирательная уязвимость отчасти является следствием закрытости различных нейронов по отношению к «катастрофическим повреждениям» и нарушениям, от которых зависят их функции. Во многих случаях это связано с ослабленной реакцией на повреждение мозга: при БАС — на стресс-гранулы, при БА изменена реакция микроглии на повреждение мембран, при ФТД/БАС — на убиквитин-протеасомную недостаточность, при ФТД — на лизосомную недостаточность, так же как при БП/ДТЛ, в последних трех случаях белковые отложения используют дефицитную систему выведения.

Высокотехнологичные методы генной терапии нейродегенеративных заболеваний представлены в докладе **Krystof Bankiewicz** (США). Введение генных препаратов в ликвор или в отдельные участки мозга (таламус, покрышка и др.) проводится под контролем МРТ нейрохирургическим способом с учетом представлений об участии генов в развитии таких заболеваний, как БП, в частности, о мутациях генов в дофаминовых рецепторах. Впечатляющие результаты применения генной терапии за 10 лет позволяют автору признавать за ними будущее.

Доклад **Richard Fracowiak** (Франция) с названием «Вызовы неврологии в эру информатики» прозвучал настоятельным призывом к использованию новых математических технологий, использующих векторные компьютеры, для преодоления существующих расхождений в клинической, патологоанатомической, рентгенологической, биологической и генетической диагностике, которые, по свидетельству автора, клинического невролога, достигают 25-30% при психических и неврологических заболеваниях. Для преодоления такого значительного конфаундинга необходимо создание больших баз данных, обработку которых следует проводить с использованием не только изолированных математических методов, но и с учетом всех современных достижений биологических ветвей нейронаук, нейровизуализации и генетики. В свою очередь результаты таких подходов

могут быть неоценимо полезными в разработке оценки возможности таргетного терапевтического вмешательства. Автор считает необходимым объединение усилий медицинской общественности для преодоления препон к объединению таких баз данных, вольно или невольно созданных многолетним опытом организации научных и лечебно-диагностических учреждений или накоплением недоступных данных о результатах коммерческих исследований, в которых собраны колоссальные сведения разного рода об обследовании больных.

Близкий подход к освоению научных знаний прозвучал в выступлении **Vitek Tracz** (Великобритания), эпатажно названном автором «Свобода узникам научных журналов». Докладчик известен как автор идеи издания научных статей в открытом доступе (*Open access*), получившего широкое распространение и облегчившего доступ и авторов, и читателей к публикациям. Футуристическое предвидение автора сводится к непредвиденному увеличению объема и скорости обмена научной информацией за счет уменьшения текстовой части и использования программного обеспечения в подготовке и использовании специализированных баз данных.

Как следует из изложения содержания и направленности пленарных докладов, конгресс «Противоречия в неврологии» был посвящен проблеме нейродегенеративных заболеваний, в частности БП, других заболеваний, таких как рассеянный склероз, инсульт и его последствия. На специальных секциях обсуждалась проблема головной боли. В конгрессе приняли участие 15 российских специалистов. Академик РАН **М.В. Угрюмов** в своем докладе представил новый подход к диагностике на доклинической стадии заболеваний нейродегенеративной природы, основанный на применении нагрузочных тестов. Результаты исследования сотрудников НЦПЗ были представлены в постерном докладе Л.В. Андросовой, С.А. Зозули, И.Н. Отман, Н.М. Михайловой и Т.П. Ключник «Маркеры нейровоспаления при деменции с тельцами Леви и при болезни Паркинсона».

Секционная часть конгресса была сформирована из заседаний, проходивших, как было сказано вначале, в виде дебатов, когда модератор, обычно широко известный в мире ученый, задавал тему обсуждения, а в двух докладах экспертов-исследователей аргументированно излагались доводы в пользу первичного утверждения или против него.

В таком же ключе на сессии «Деменция: факторы риска» модератор **Isabell Santana** (Португалия) поставила на обсуждение вопрос «**Может ли общая анестезия вызвать деменцию?**», предварив состязание мнений известными данными о частоте начала деменции после опыта анестезии, некоторыми клиническими свидетельствами, ретроспективными и проспективными эпидемиологическими исследованиями, а также биологическим обоснованием молекулярных механизмов, полученных *in vitro* или на животных моделях.

Аргументы в поддержку положительного ответа на дебатруемый вопрос привела в своем докладе **Magda Tsolaki** (Греция), показав, что общая анестезия на 15% повышает риск БА. Постоперационное когнитивное

снижение, транзиторный синдром после операции, через 3–5 лет у больных 65 лет и старше демонстрирует в 70% развитие деменции. Имеют значение метод и вид наркоза, длительность и глубина, характер операции (на сердце или др.), хотя не вполне ясно, влияет сама операция или анестезия, проводимые клинические исследования, подверженность когнитивным дисфункциям, меры его предупреждения. Летучие анестетики (галотан, изофлуран) приводят к олигомеризации и цитотоксичности амилоидного белка, пропофол прямо влияет на фосфорилирование тау. Механизм формирования патологии — апоптоз нервных клеток. Маркеры воспаления, хотя и не могут быть предикторами БА, но влияют опосредованно (старение, стресс) и заслуживают внимания. Взаимодействие анестетиков с ацетилхолиновыми рецепторами ведет к апоптозу. Риск развития деменции при кратковременных операциях оценивается в 10–15%, в 30–50% после больших операций, среди них в 60% — после операций на сердце. В опытах на животных обнаружено повышение уровня цитокинов, но связь между нейровоспалением и синаптическим ухудшением неясна. Ретроспективные когортные исследования с 2005 г. показали пятикратное увеличение частоты БА после шунтирования в сравнении с транлюминальной коронарной ангиопластикой. Определение биомаркеров в ликворе обнаружило снижение уровня бета-амилоида и повышение содержания тау через 6 мес. после шунтирования. Популяционные исследования также указывают на связь риска БА с общей анестезией при операции. Но: в мире 60 млн человек в год получают анестезию, но только 47% из них заболевают деменцией. Задачи профилактики, по мнению докладчика, актуальны и реалистичны, в частности, для предупреждения послеоперационного делирия предлагается назначение нимодипина.

Lawrence Honig (США) возражает, что общая анестезия не повышает риск деменции, хотя признает, что она может повышать уровень бета-амилоида, его олигомеризацию, образование узелков вследствие ишемии, гипоксемии и т.п., апоптоз, нейровоспаление, с которым не все ясно. Кроме того, бляшки и узелки формируются спустя годы. Операции могут приводить к ишемии вследствие эмболии, гипоксемии или гипоперфузии, особенно операции на сердце и сосудах шеи. Сама по себе общая анестезия не вызывает ишемическое поражение. Общая анестезия может провоцировать стрессогенное усиление деменции. Итоги ретроспективных исследований, в том числе результаты контролируемого исследования, проведенного в клинике Мэйо, не дают однозначного ответа.

С участием модератора **Luiza Spiru** (Румыния) прошли дебаты на тему «**Может ли апноэ сна приводить к деменции?**». Подтверждение этому привел в своем выступлении **Giancarlo Logroscino** (Италия), представив статистические данные об ассоциации этих расстройств. В своих возражениях **Lawrence Honig** (США) отнес апноэ сна к возрастзависимым расстройствам в плане риска деменции. Признавая, что гипоксемия может влиять на альцгеймеровскую патологию, однако снижение SO_2 не приводит к отложению амилоида, формированию узелков. Ухудшение сна, но не ап-

ноэ сна, может приводить к увеличению бета-амилоида, к повышению риска постинсультной деменции. Однако неясны механизмы обструкции сосудов мозга при апноэ сна. Клинические ретроспективные исследования подняли различные проблемы, такие как наложение симптомов, ошибки памяти, смешанная этиология (ожирение, малоподвижность, снижение активности, диабет, гипертензия), конфаундинг вторичных причин (инсульт, коронарная болезнь), реверс причины и следствия (апноэ/ожирение и амилоидопатия). МРТ и определение состояния когнитивных функций оказались недоказательными. В заключение докладчик приходит к выводу, что гипоксемия не вызывает альцгеймеровские изменения. Апноэ сна ассоциировано с когнитивным снижением, выявляемым при тестировании в виде нарушения внимания и исполнительных функций, т.е. не альцгеймеровского типа. Когнитивное снижение может быть обратимым, а не прогрессирующим, как при БА. Связь с поражением белого вещества при апноэ сна такая же, как при ожирении и гипертензии. Апноэ сна не вызывает ишемию мозга вследствие гипоксемии.

На секционном заседании «БА: диагноз и терапия» наибольший интерес вызвали дебаты по вопросу «**Может ли диагноз БА быть основан только на показателях биомаркеров?**». Модератором этих дебатов был **David Knopman** (США, клиника Мэйо), известный исследователь проблемы деменций. Самостоятельный интерес представляли его рассуждения на дебатруемую тему, в которых поставлен вопрос о том, что означает термин «болезнь Альцгеймера»? Является ли эта заболелание клинко-патологической единицей или это клинический синдром, определенно связанный с единственным патологическим паттерном, или это «зонтичное» обозначение всех деменций или по меньшей мере тех, что не имеют очевидной причины, или это только обозначение нейропатологии? Диагностика БА может осуществляться во всем спектре — от когнитивной нормы до амнестического типа МКС и амнестической деменции. В первых двух ситуациях приобретают значение биомаркеры, в остальных случаях диагноз определяют анамнез и результаты исследования когнитивных функций. Рассматривая «мир деменций» до биомаркеров, **David Knopman** выделил период с 1984 г., когда стал ставиться диагноз «возможной» БА, по его выражению — чисто нетехнологический диагноз, точность его, по многим данным, не превышала 70–80%. Термин «болезнь Альцгеймера» использовался как синонимичное обозначение для деменций, не имеющих иной явной причины. В клинических исследованиях используется термин «возможная деменция» для достижения быстрого рекрутирования пациентов, но в ущерб точности диагностики. Из-за неполноты информации еще менее точна диагностика в обсервационных и эпидемиологических исследованиях. Разработка биомаркеров БА положила начало реальному рассмотрению биомаркеров нейродегенерации, к которым относится содержание тау и бета-амилоида в ликворе, волюметрия мозга с помощью МРТ, FDG PET с лигандом бета-амилоида и, наконец, тау-ПЭТ. Целый круг вопросов был предложен модератором для рассмотрения: могут ли современные

биомаркеры уловить критически значимые проявления болезни Альцгеймера? Насколько сильна корреляция биомаркеров и нейропатологической картины? Могут ли биомаркеры быть использованы во всем спектре — от когнитивной нормы до деменции? Насколько доступны биомаркеры в практике?

Положительный ответ на поставленные вопросы аргументирован в выступлении **J. Logroscino** (Италия) тем, что нейродегенеративные заболевания — анатомическая локализация и патологические изменения, мисфолдинг белков — берут начало за несколько десятилетий до клинических проявлений. Генетически это, что более вероятно, моногенный процесс в модели спорадического заболевания. Известны шесть категорий нейродегенеративных протеинопатий. Утверждая, что диагноз устанавливается поздно, докладчик рассматривает трехступенчатый процесс диагностики деменции, включая идентификацию синдрома деменции, исключение другой этиологии, классификацию. Нейропатологическую картину при деменции автор образно называет «пустыней» в мозге и признает отсутствие эффективно-го лечения, несмотря на прогресс в понимании возможных патогенетических механизмов. Ядром диагностики докладчик считает ликворные биомаркеры, FDG PET. По его мнению, корреляция ликворных биомаркеров и ПЕТ с амилоидным лигандом может прогнозировать прогрессирование заболевания. Новая классификационная система с использованием биомаркеров введена в DSM-5. Цели новой диагностики для ученых и практиков — точность, своевременность, определение подтипа деменции. Диагностика ФТД предполагает признание ее подтипов, к которым относятся: поведенческий вариант с неспецифическим увеличением тау вследствие нейродегенерации; нефлуентный, логопенический вариант; семантический вариант и ПСНП. В представлении докладчика в будущем изменение естественного течения болезни (преклиническая фаза — клиническая фаза — исход) будет расширено до такой последовательности: биологическое начало, нейропатологические изменения, симптомы и признаки болезни, врачебное предположение, уход, диагноз, лечение. По аналогии с проблемой диагностики рака (факторы риска, скрининг, химиотерапия) предлагается рассматривать континуум БА: 1-я стадия (бляшки); 2-я стадия (нейродегенерация, узелки; биомаркеры + одно из: тау и фосфотау в ликворе, признаки атрофии по данным функциональной МРТ, ПЭТ с лигандом); 3-я стадия (показатели биомаркеров, наличие легких когнитивных расстройств и развитие БА). На первой стадии имеет место асимптоматический амилоидоз (ПЭТ-трейсер бета-амилоида, низкий уровень бета-амилоида в ликворе). Вторая стадия характеризуется наличием амилоидоза и нейродегенерации (нейрональная дисфункция выявляется по результатам FDG/PET или функциональной МРТ, в ликворе высокий уровень тау и фосфорилированного тау, на МРТ истончение коры/атрофия гиппокампа). Третью стадию представляет наличие амилоидоза, нейродегенерации, признаков легкого когнитивного снижения (по сравнению с исходным уровнем, ухудшение выполнения более сложных задач), которое еще не отвечает критериям

МКС, затем наблюдается переход в МКС, в последующем возможно развитие деменции. Целью диагностики является раннее обнаружение отклонений. Возможные типы вмешательства включают первичную превенцию, вторичную и третичную профилактику. Система диагностики с использованием биомаркеров получила схематическое изображение, где А — амилоидоз (ПЕТ с амилоидным лигандом, уровень бета-амилоида в ликворе), Н — нейродегенерация (общий уровень тау в ликворе, гипометаболизм на FDG PET, атрофия на МРТ): А-Н — нулевая стадия; А+Н — бессимптомный амилоидоз; А+Н+ — амилоидоз + нейродегенерация + легкое когнитивное снижение; МКС и деменция; А-Н+ SNAP (подозрение на неальцгеймеровскую патологию). Лонгитудинальное исследование, проведенное в клинике Мэйо, подтвердило стадийность преклинической БА. Спорные вопросы касаются обнаружения признаков амилоидоза при сердечной недостаточности, вклада сосудистой и амилоидной патологии в когнитивное снижение, воспроизведения гипотетической модели траектории биомаркеров, мозаичного характера нейропатологии в стареющем мозге и при БА. Допускается, что амилоид и тау могут означать не единственно последовательный, но также параллельный и независимый патогенез. Представляет исследовательский интерес эволюция биомаркеров со временем. В заключение **J. Logroscino** делает вывод о том, что: 1) возможно адекватно классифицировать преклиническую стадию с учетом биомаркеров при отсутствии или минимальном когнитивном снижении; 2) эта систематика имеет диагностическое и прогностическое значение; 3) наиболее устойчивое соответствие различных биомаркеров (нейровизуализация vs. ликворные); 4) амилоидная модель не может объяснить весь широкий спектр преклинической БА; 5) необходимы биомаркеры другой патологии; 6) диагноз БА будет определенным только нейропатологически. Докладчик призывает к осторожности в окончательных суждениях, поскольку остается еще много областей для исследования.

L. Middleton (Великобритания), соглашаясь, что преклиническая стадия БА может быть оптимальным временем для вмешательства, выдвигает некоторые возражения против стадийности преклинической стадии и возможности диагностики БА на основании показателей биомаркеров в отсутствие когнитивного снижения. Одно из них касается неизвестной выживаемости при начале БА и при преклинической стадии. Другое основано на том, что дефиниция болезни должна включать лежащую в основе нейропатологию, обобщенную клиническую картину и течение. Помимо этого, биомаркеры БА лишены специфичности и чувствительности (одна треть непораженных с положительными показателями биомаркеров, треть с диагнозом БА не имеют биомаркеров, тот же профиль при ДТЛ). Частота АРОЕ-носительства в популяционном исследовании по данным аутопсии обнаруживает параллелизм с возрастным изменением этого показателя. То же отмечено в отношении частоты нейрофибриллярных узелков по данным аутопсии. Установленная частота биомаркеров в возрасте 80+ обнаруживает весь спектр их показа-

телей. Показано уменьшение соотношения амилоид/количество нейрофибриллярных узелков за период с 1972 по 2006 г. БА нозологически еще не ограничена и является мультифакторным заболеванием. Среди этих факторов — протеинопатия (бета-амилоид и фосфорилированный тау, прионоподобные деформации, воспаление, хроническая вирусная инфекция, возрастной процесс апоптоза, возрастное уменьшение нейротрофического фактора, эпигенетические влияния, микрососудистая патология, метаболический синдром и инсулинорезистентность, митохондриальная дисфункция, кальций и гомеостаз (?), эксайтотоксичность и метаболический стресс, оксидативный стресс). Сохраняется необходимость в непротиворечивых и инновационных исследованиях и разработке лекарств. В заключение докладчик приходит к выводу, что наличие альцгеймеровского профиля биомаркеров не соответствует диагностике БА в отсутствие признаков когнитивного снижения, болезнь обязательно с когнитивным снижением, биомаркеры полезны при отборе в РКИ, полезны для целей стратификации в исследованиях, возможно, полезны как маркеры риска в сочетании с APOE 4 (+).

Еще одни дебаты состоялись по вопросу «**Нужно ли лечить возбуждение при БА антипсихотиками?**». В роли модератора выступил Th. Gabrielewicz (Польша).

Обосновывая положительный ответ на этот вопрос, **Daniel Drubach** (США) охарактеризовал психотические расстройства, такие как галлюцинации, отметив, что восприятие в отсутствие внешних стимулов часто наблюдается при ДТЛ, но может быть при БА, ФТД, в то время как бред, включая симптом Капгра, чаще встречается при ДТЛ, так же как ощущение присутствия, но может иметь место и при других деменциях. Симптом «захода Солнца», т.е. возбуждение по вечерам, не находит пока патофизиологического объяснения. Эмоциональное недержание более характерно для ПСНП. Несмотря на признание возможности назначения антипсихотиков, докладчик выдвигает на первое место попытку нелекарственной терапии состояний возбуждения, призывая к соблюдению особой осторожности при назначении антипсихотиков больным ДТЛ. Характеризуя показания к назначению отдельных препаратов, таких как бензодиазепины, СИОЗС, антиконвульсанты, литий, антипсихотики, золпидем, выступающий подчеркивает, что основными мишенями терапии являются нарушения функционирования, поведения, когнитии. Вопрос о длительности психофармакотерапии ставится сразу при принятии решения об их использовании. Нефармакологическое лечение предполагает психосоциальный подход к коррекции эмоциональных и поведенческих расстройств.

Против назначения антипсихотиков высказался **P. Calabrese** (Швейцария), отметив, что разнообразные психиатрические симптомы, психологические реакции и поведенческие проявления имеют место у больных деменцией любой этиологии. Любая голосовая, вербальная или двигательная активность, не связанная с собственными потребностями или требованиями ситуации, характеризует состояние возбуждения. Оно возникает почти у 95% больных, а частота его увеличивается с нарастанием тяжести болезни. Докладчик подчеркнул, что наиболее часты проявления ажитации и агрессии, бред и галлюцинации, которые вызывают дистресс и у больного, и у ухаживающего лица. Наличие этих расстройств повышает вероятность помещения в интернат. Появление указанных нарушений представляет серьезный вызов клиницистам. Психопатологические расстройства могут быть вызваны или усилены сопутствующим медикаментозным лечением, средовыми и психосоциальными условиями. Среди факторов, влияющих на эти расстройства, — инфекция (мочевая, пневмония), обезвоживание, боль, гипоксия, запор, из лекарственных препаратов — антихолинергические, бензодиазепины. Психологические факторы, такие как одиночество, фрустрация, неспособность к коммуникации, незнакомая обстановка или окружение, провоцируют развитие психотических расстройств и состояния возбуждения. Имеют немаловажное значение и средовые факторы — дискомфорт положения, нарушенные привычки, несоответствующее освещение, сенсорный дефицит, шум. Лучшие стандарты ведения предполагают улучшение соматического состояния, обезболивание и простые, немедикаментозные приемы. Нет доказательств того, что нейролептическая терапия благоприятна и предпочтительна. Ограниченные свидетельства эффекта имеются лишь в отношении некоторых симптомов. Из нейролептиков обычно применяются галоперидол, оланзапин, рисперидон, кветиапин, арипипразол, zipрасидон. При назначении необходимо соотносить пользу и вред нейролептиков. По данным метаанализа, лучшим признается рисперидон, но нет отличий в отношении прерывания терапии рисполептом в сравнении с другими антипсихотиками. По утверждению докладчика, нежелательные эффекты антипсихотиков превосходят пользу от них. По данным 15 контролируемых исследований показано, что риск смерти выше у рандомизированных на прием антипсихотиков. В заключение эксперт подчеркивает, что состояние возбуждения обозначает самые разные состояния, а назначение антипсихотиков считает оправданным только при наличии угрозы в отношении себя или окружающих.

Михайлова Наталья Михайловна, доктор медицинских наук, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ

E-mail: MikhaylovaNM@yandex.ru

Mikhaylova Nataliya M., PhD, MD, FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, RF

E-mail: MikhaylovaNM@yandex.ru

Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием, посвященная памяти профессора В.С. Ястребова, «Общественно-ориентированная психиатрия: актуальные проблемы и пути их решения» (21 марта 2018 г., Москва)

All Russian scientific and practical conference with international participation in the memory of professor V.S. Yastrebov «Socium oriented psychiatry: current problems and the way of its solution», Moscow, 21 March 2018

Алиева Л.М.

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», РБОО «Семья и психическое здоровье», Москва, РФ

Alieva L.M.

FSBSI «Mental Health Research Centre», RCPO «Family and Mental Health», Moscow, RF



187

21 марта 2018 г. в Москве, в Научном центре психического здоровья состоялась Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Общественно-ориентированная психиатрия: актуальные проблемы и пути их решения», посвященная памяти профессора В.С. Ястребова.

В конференции приняли участие более 200 специалистов, работающих в научных и практических психиатрических учреждениях Москвы, Московской области, других регионов РФ (Санкт-Петербург, Рязань, Сыктывкар, Тюмень, Нижний Новгород, Томск, Ярославль и др.), а также коллеги из зарубежных стран (Эстония, Белоруссия, Украина-ЛНР). Активными участниками конференции были представители более 20 общественных организаций пользователей психиатрической помощи и их родственников, а также общественных объединений специалистов сферы психического здоровья (всего около 60 человек).

Организаторами конференции выступили ФГБНУ НЦПЗ, Региональная благотворительная общественная организация «Семья и психическое здоровье», Благотворительный фонд поддержки «Добрый век» и Союз охраны психического здоровья.

На конференции обсуждались вопросы общественно-ориентированной психиатрии, модернизации психиатрической службы, проблемы психосоциальной реабилитации, психообразовательная работа в региональных психиатрических службах, затрагивались проблемы семей, в жизнь которых вторглось психическое заболевание, обсуждались пути развития общественных объединений, работающих в сфере психического здоровья.

С приветственным словом при открытии конференции выступили директор ФГБНУ НЦПЗ д-р мед. наук, профессор Т.П. Ключник и президент Союза охраны психического здоровья Н.В. Треушникова. Т.П. Ключник подчеркнула значимость и актуальность конференции, посвященной развитию общественно-ориентированной психиатрии, отметила ее уникальность, поскольку

участниками конференции являлись не только представители научной и практической психиатрии, но также пользователи психиатрической помощи — пациенты и члены их семей, что важно для развития партнерства в психиатрии. Т.П. Ключник остановилась также на вкладе профессора В.С. Ястребова в развитие научных основ социальной и организационной психиатрии. «Вся жизнь Василия Степановича Ястребова — это пример бескорыстного служения людям, медицине, психиатрии. Под его руководством были разработаны научные основы организации психиатрической помощи, получили развитие экономические исследования в психиатрии, выявлены факторы стигматизации и самостигматизации психически больных. В.С. Ястребов был верен своему делу. Чувство долга и приверженность традициям были для него превыше всего», — отметила Т.П. Ключник.

Н.В. Треушникова в своем выступлении подчеркнула, что в самой трудной ситуации В.С. Ястребов сохранял оптимизм, следовал избранному в работе направлению, не жалея времени и сил, целиком отдавал себя выбранному делу. Н.В. Треушникова отметила важность продолжения гуманистических традиций отечественной психиатрической службы, которые были заложены выдающимися психиатрами земского периода, особенно отметила вклад С.С. Корсакова в развитие общественной психиатрии.

Продолжили воспоминания о В.С. Ястребове его коллеги, которые многие годы трудились с ним, общались по работе и в жизни. С воспоминаниями выступили д-р мед. наук, профессор, руководитель Московского НИИ психиатрии — филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» МЗ РФ В.Н. Краснов; д-р мед. наук, профессор, руководитель отдела эпидемиологических и организационных проблем психиатрии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Б.А. Казаковцев; канд. мед. наук, заведующий медико-реабилитационным отделением ГБУЗ «ПКБ №1 им. Н.А. Алексеева ДЗМ», президент РОО «Клуб психиатров» А.Л. Шмилович;

д-р мед. наук, главный врач СПб ГБУЗ «Психиатрическая больница № 1 им. П.П. Кащенко», вице-президент Российского общества психиатров, главный внештатный психиатр эксперт Росздравнадзора по Северо-Западному ФО РФ, Президент Всероссийской ассоциации центров психосоциальной реабилитации О.В. Лиманкин; канд. психолог. наук, руководитель отдела медицинской психологии ФГБНУ НЦПЗ, ведущий научный сотрудник кафедры психологии личности факультета психологии МГУ им. М.В. Ломоносова С.Н. Ениколопов.

Делясь с аудиторией своими воспоминаниями о В.С. Ястребове, В.Н. Краснов отметил, что В.С. Ястребов избрал путь организатора и масштабного прогнозиста. Он был изобретателен, привлекал к работе социологов, математиков, экономистов, мыслил масштабно, хорошо знал опыт работы других стран. В.Н. Краснов особо подчеркнул, что В.С. Ястребов опирался на классиков психиатрии и его разработки являются продолжением их работ. Важным качеством профессора В.С. Ястребова, отметил В.Н. Краснов, было умение собирать людей в команду, ему были присущи деликатность, скромность и гармоничность.

В своем выступлении Б.А. Казаковцев осветил этапы развития психиатрической службы, остановился на вкладе В.С. Ястребова в ее совершенствование, отметил его личные качества — силу воли, оптимизм, ум, честность и порядочность.

«Я помню В.С. Ястребова с первых шагов его профессиональной деятельности. Он вывел два постулата: первый — будущее психиатрии — это профилактика; второй постулат, что лучшая психиатрия — это социальная, которая обращена к духу человека и направлена на качество его жизни. Василий Степанович выбрал своим делом организацию психиатрической помощи и реабилитацию. Он является примером подвижничества в психиатрии и в жизни», — отметил в своем выступлении А.Л. Шмилович.

О.В. Лиманкин в своих воспоминаниях поделился с участниками конференции личными впечатлениями о В.С. Ястребове как о научном консультанте: «Я вспоминаю много счастливых моментов. В деятельности Василия Степановича можно отметить три важных момента: во первых, он пришел в психиатрию из практики и знал все ее проблемы и сложности, во-вторых, всегда обращался к опыту земской психиатрии и считал, что психиатрия — это мультидисциплинарное поле, и третий момент связан с тем, что он всегда стремился к точности и лаконичности».

Делясь с аудиторией своими воспоминаниями, С.Н. Ениколопов отметил, что общение с В.С. Ястребовым представляло как профессиональную, так и личностную ценность. «В.С. Ястребов учил меня тому, как быть руководителем, взаимодействовать с людьми, ставить задачи и решать их. В то же время Василий Степанович проявлял живой интерес и участие к очень разным жизненным темам, касающимся, как личных, так и семейных вопросов», — рассказал С.Н. Ениколопов.

Пленарное заседание с докладом «Общественная психиатрия — возрождение наследия земских психиатров» открыла д-р мед. наук, заведующая отделом организации психиатрических служб ФГБНУ НЦПЗ, исполнительный директор РБОО «Семья и психическое здоровье» Т.А. Солохина, которая подчеркнула большой вклад в подготовку этого доклада профессора В.С. Ястребова, его огромную ответственность перед коллегами, чувство долга, силу воли. В важном и интересном докладе В.С. Ястребова и Т.А. Солохиной был представлен анализ реформ российской психиатрии в земский период государственного управления, установлена роль в этих реформах психиатров-общественников.

Заместитель главного врача по медицинской части (организационно-методической работе) ГБУЗ «ПКБ № 1 ДЗМ», канд. мед. наук А.В. Масыкин в своем докладе «Модернизация психиатрической службы города Москвы: от гуманизации помощи к развитию общественно-ориентированной психиатрии» рассказал о перспективах совершенствования психиатрической службы Москвы.

Доклад доктора медицинских наук, профессора учебно-методического отдела ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» МЗ РФ, вице-президента Союза охраны психического здоровья В.И. Бородина был посвящен проблеме добровольческого движения в психиатрии, анализу позитивных и негативных эффектов общественного интереса к психиатрии. Большой интерес у участников вызвал доклад доктора мед. наук, ведущего научного сотрудника отделения эндогенных расстройств НИИ психического здоровья ФГБНУ «Томский НИМЦ РАН», профессора кафедры генетической и клинической психологии НИ ТГУ Е.В. Гуткевич, который был посвящен рассмотрению адаптационно-превентивного потенциала семьи психически больного, способного компенсировать ограничения, сформировавшиеся в последствии болезни одного из ее членов.

Представитель Эстонии, психолог, магистр наук в области здравоохранения, член состава учителей некоммерческих организаций психосоциальной реабилитации, руководитель по развитию качества службы НКО «Вильяндимаа Сингель» и «ProVida» (Эстония) Л. Лухсе в своем докладе «Семья и ее ресурсы при оказании помощи пациентам с психическими расстройствами» отметила, что для психологического здоровья человека важны такие факторы, как сплоченность, адаптация, коммуникация, а также наличие семейных традиций, способствующих гармоничному развитию человека. Госпожа Л. Лухсе рассказала, что традиции семейной системы представляет собой значимый стабилизирующий фактор, привносящий устойчивость в жизнедеятельность семьи и формирующий чувство единства всех ее членов.

О.А. Скугаревский, доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой психиатрии и медицинской психологии Белорусского государственного медицинского университета, председатель Правления Белорусской психиатрической ассоциации в своем докладе «Семья,

общество и психическое здоровье» остановился на эпигенетических механизмах психических расстройств. При этом он отметил, что профилактика психических расстройств по праву считается важным психосоциальным вмешательством еще на этапе детско-родительских отношений в раннем возрасте.

О.В. Лиманкин в своем докладе «Реабилитационные подходы в отечественной и зарубежной психиатрии: различия и общность проблем и решений» остановился на основных направлениях общественно-ориентированной психиатрической помощи, этапах и принципах психосоциальной реабилитации, подробно проанализировал предварительные итоги психосоциального направления, рассмотрел проблемные вопросы общественно-ориентированной психиатрии.

В докладе «Инновационно-реформаторский потенциал общественной организации "Семья и психическое здоровье"» канд. мед. наук, научный сотрудник отдела организации психиатрических служб ФГБНУ НЦПЗ В.В. Ястребова остановилась на основных принципах работы общественной организации, а также представила результаты эффективности комплексной программы психосоциальной реабилитации, которая на протяжении многих лет проводится для ее членов, страдающих тяжелыми психическими заболеваниями.

В рамках конференции обсуждались такие важные вопросы, имеющие непосредственное отношение к развитию общественно-ориентированной психиатрии, как стигматизация психически больных и их семей, психологические механизмы этого феномена, роль общества в формировании стигмы (канд. психолог. наук, ведущий научный сотрудник кафедры психологии личности факультета психологии МГУ им. М.В. Ломоносова С.Н. Ениколопов), отношение государственных институтов к общественным организациям (грантовая политика, законодательные инициативы и др.), расширение взаимодействия с международными общественными организациями, проведение в обществе широких программ дестигматизации (канд. мед. наук, заведующий медико-реабилитационным отделением ГБУЗ «ПКБ № 1 им. Н.А. Алексеева ДЗМ», президент РОО «Клуб психиатров» А.Л. Шмилович), вклад просветительской и психообразовательной работы в психическое здоровье населения (канд. мед. наук, врач-психиатр, психиатр-нарколог ГБУ Рязанской области И.Г. Свиридов).

С интересом участники конференции прослушали сообщение канд. мед. наук, заведующей медико-реабилитационным отделением СПб. ГБУЗ «Психиатрическая больница № 1 им. П.П. Кашенко» К.М. Гебель об особенностях работы медико-реабилитационного отделения психиатрической больницы, создания в нем «терапевтической среды», максимально приближенной к условиям домашнего проживания.

В рамках конференции прошел круглый стол профессионалов и пользователей помощи «Личностно-социальное восстановление при психических заболеваниях: что помогает в преодолении болезни», в котором приняли участие вице-председатель Международного

общества психопатологии экспрессии и арт-терапии (SIPE-AT), ассистент кафедры психиатрии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» МЗ РФ, руководитель реабилитационного клуба «Изотерра», В.В. Гаврилов; научный сотрудник Московского НИИ психиатрии филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» МЗ РФ, А.Н. Куликов; канд. мед. наук, заведующая отделением реабилитации ФГБНУ НЦПЗ, М.А. Лейбович; канд. мед. наук, доцент, руководитель учебно-методического отдела ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» МЗ РФ, председатель конкурсной комиссии Всероссийского конкурса «За подвижничество в области душевного здоровья» имени академика РАМН Т.Б. Дмитриевой С.В. Данилова; специалист по социальной работе, президент РОО «Мы вместе», М.А. Левашов.

С интересом было выслушано сообщение М.А. Левашова, поделившегося уникальным опытом по проведению вокального конкурса «Голос», в котором участвуют пользователи психиатрической помощи из разных регионов России, а также зарубежных стран. Это способствует дестигматизации, творческому самовыражению участников конкурса, формированию у лиц с расстройствами психического здоровья активной жизненной позиции.

Подытожил выступления участников круглого стола А.Л. Шмилович, который отметил, что у общественных организаций есть много возможностей в содействии развитию и внедрению современных методов социальной, творческой и психологической реабилитации лиц с особенностями психического здоровья для того, чтобы каждый пациент имел возможность реализовать скрытые таланты и способности.

В рамках конференции прошел мастер-класс интегрированной театральной студии РОО «Круг» под руководством Н.Т. Поповой: пластика-когнитивный стиль движения как базовая технология развития участников особого театра, на котором была продемонстрирована уникальная высокопрофессиональная работа по реабилитации детей и молодых людей с особенностями развития через телесно-ориентированный подход и театральное мастерство.

Участники конференции имели возможность познакомиться с уникальной выставкой художников-аутсайдеров «Явь и Навь», организованной общественной организацией «Аутсайдервилль», которая помогает людям с ментальными особенностями в реабилитации с помощью занятий различными видами творчества (изобразительное искусство, скульптура, танец, музыка, театр, прикладное творчество), а также внедряет новые механизмы социальной интеграции пациентов, качественно улучшая уровень их жизни и продвигая в российском обществе популярное во всем мире искусство outsider art. На выставке были представлены более 30 работ признанных художников-аутсайдеров, которые вызвали большой интерес участников конференции. Куратором выставки выступила Ольга Фоминых, являющаяся одним из соучредителей РОО «Аутсайдервилль».

На выставке художественных творчества были также представлены работы участников изостудии РБОО «Семья и психическое здоровье», которой руководит заслуженный художник России В.Ф. Животягов.

Сотрудники отдела организации психиатрических служб ФГБНУ НЦПЗ выражают глубокую признательность всем участникам конференции и приносят особую благодарность Благотворительному фонду поддержки

«Добрый век» (президент фонда М.В. Добрынина, исполнительный директор В.К. Тимонина) и Союзу охраны психического здоровья (президент Н.В. Треушникова, вице-президент В.И. Бородин, исполнительный директор О.Е. Пазына) за содействие в организации конференции. Материалы конференции и статьи докладчиков будут опубликованы в № 3 журнала «Психиатрия» за 2018 г.

Алиева Лейла Мусаферовна, медицинский психолог, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», РБОО «Семья и психическое здоровье», Москва, РФ
E-mail: leyla_a17@mail.ru

Alieva Leyla M., medical psychologist, FSBSI «Mental Health Research Centre», RCPO «Family and Mental Health», Moscow, RF
E-mail: leyla_a17@mail.ru

Круглый стол «Актуальные вопросы модернизации службы оказания психиатрической помощи пациентам с шизофренией на ранних стадиях заболевания с применением биопсихосоциального подхода и психофармакотерапии», 04.07.2018, Москва

Round table «Current issues of modernization of psychiatric help to patients with early stage of schizophrenia using biopsychosocial approach and psychopharmacotherapy», 04.07.2018, Moscow

Михайлова Н.М.

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ

Mikhaylova N.M.

FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, RF



191

4 июля 2018 г. в Общественной палате РФ на заседании Комиссии по охране здоровья граждан и развитию здравоохранения проведен круглый стол «Актуальные вопросы модернизации службы оказания психиатрической помощи пациентам с шизофренией на ранних стадиях заболевания с применением биопсихосоциального подхода и психофармакотерапии». Организаторами и участниками выступили руководители столичных и региональных научных и практических психиатрических учреждений, эксперты в области организации психиатрических служб, президент Союза охраны психического здоровья, организатор Общественного экспертного совета по охране здоровья. Основной обсуждаемой проблемой стало оказание специализированной помощи больным шизофренией на начальном этапе заболевания.

В докладе профессора **Н.Г. Незнанова**, директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» МЗ РФ, президента Российского общества психиатров, исчерпывающим образом изложены современные тенденции оказания помощи психически больным. Наиболее важными признаны деинституционализация, гуманизация, участие общественных организаций, следование биопсихосоциальной модели диагностики и терапии психических заболеваний, развитие психосоциальной терапии и психосоциальной реабилитации, преодоление стигматизации и дискриминации, интеграция психиатрии в первичную медицинскую сеть, обеспечение доступности и улучшения качества психиатрической помощи. Руководящие принципы организации психиатрической помощи в стране включают дифференцированный подход и создание специализированной помощи, ступенчатость и преемственность, тесную связь амбулаторного и стационарного звена. Особое внимание уделено новым формам психиатрической служб: в системе стационарной помощи — это клиника первого психотического эпизода (ППЭ) или первого приступа шизофрении, в амбулаторном звене — созда-

ние отделений психосоциальной помощи. Обсуждались ресурсные проблемы оптимизации психиатрической помощи. Отмечено, что число сотрудников, занятых в психиатрических службах, уменьшилось на 5% в сравнении с 2005 г., при этом сохраняется высокий коэффициент совместительства. Обращено внимание на уменьшение количества психотерапевтических кабинетов, в шести регионах — до 0. Между тем число медицинских психологов возросло на 21,6%, а число специалистов по социальной работе увеличилось на 28,7%. В повестке дня — полустационарная психиатрическая помощь, достигнуто увеличение числа мест в дневных стационарах (на 6,2%), остановлена тенденция уменьшения мест в ЛПМ, появились данные об их увеличении в ряде регионов. Вместе с тем докладчиком констатируется сохранение высокой нагрузки на стационарное звено. 25% больных шизофренией повторно госпитализируются в течение года, а средняя продолжительность лечения в стационаре составляет 102 дня. Докладчиком рассмотрены возможности по предотвращению максимального ущерба от заболевания. Среди них, в частности, выделение групп пациентов, в отношении которых можно предотвратить рост социальных и экономических расходов, т.е. снизить ресурсопотребление. К ним отнесены: 1) пациенты со стажем болезни до 5 лет, пациенты трудоспособного возраста, не удерживающиеся длительно на работе, с длительным перерывом в трудовой деятельности, 2) пациенты с высоким реабилитационным потенциалом, у которых отмечены нарушения режима терапии — группы риска инвалидизации и увеличения числа госпитализаций. Другой возможностью является подбор терапии для данной группы больных, а также направленных на восстановление социализации и профилактики быстрого прогрессирования дефекта. Представлена статистическая характеристика пациентов в первые 5 лет болезни. Общее число больных с впервые в жизни установленным диагнозом шизофрении составляет 80 512 (50,41 на 100 тыс. населения), этот показатель общей заболеваемости незначительно

изменился с 11,57 в 2012 г. до 10,15 в 2016 г. Акцент внимания к ППЭ обусловлен тем, что только 25% больных шизофренией выздоравливают в первые 5 лет болезни. Возраст установления диагноза в РФ выше, чем в международных исследованиях и, скорее всего, не соответствует истинному возрасту дебюта заболевания. Между тем накоплены данные об эффективности тренинга, наряду с психофармакотерапией, психообразования семьи, социальных навыков. В исследованиях показано, что средняя продолжительность продромального этапа достигает 5 лет и больше, а влияние первых лет болезни признается определяющим клинико-социальные и нейробиологические исходы шизофренического процесса. Клинический опыт и результаты исследований свидетельствуют о том, что своевременный и адекватный подбор терапии на этапе первого эпизода обеспечивает профилактику рецидива и достижение оптимального уровня функционирования.

Доклад на тему «Фармакоэкономические аспекты и социально-экономическая эффективность актуализации работы психиатрических служб по первому эпизоду шизофрении» сделан заведующим кафедрой общей и клинической фармакологии РУДН, заместителем главного врача по терапии ГБУЗ ГКБ № 24 ДЗ Москвы профессором **С.К. Зыряновым**. Представлены данные о высоком уровне инвалидизации больных шизофренией. Доля больных шизофренией в структуре инвалидности составила в 2016 г. 66%. Высока частота повторных госпитализаций — 25%. Продолжительность жизни больных шизофренией на 10 лет меньше, чем в общей популяции. Автором доклада рассмотрены причины сложности ведения больных — низкий уровень комплаентности (29% не соблюдают режим терапии); у 50% ежегодно возникают рецидивы, 75% госпитализируются раз в год, 25% повторно в течение года, 20% находятся в стационаре более года. Социально-экономическое бремя шизофрении составляет 196,7 млрд руб. в год. Вклад прямых и косвенных затрат достигает 30%, 2% приходится на листки нетрудоспособности и 21% на пенсии по инвалидности. Упущенная выгода в связи с психическими заболеваниями в мировой экономике рассчитывается в 35%, не отличаясь по этому показателю от сердечно-сосудистых заболеваний. Риск смерти больных шизофренией в возрасте до 40 лет в 8–13 раз выше, чем в популяции (смертность от суицида в 24 раза выше, от других причин в 2–4 раза). Инновационная терапия повышает выживаемость больных шизофренией, риск смерти уменьшается на 33,3%. Результаты осуществления проекта реформ в организации психиатрической помощи в МО и Пермском крае показали, что инновационная терапия уменьшает число госпитализаций и общее число рецидивов, снижает затраты на госпитальную помощь. В целом затраты на медицинскую помощь этому контингенту снижаются на 880 млн руб., чистый экономический эффект составляет 66,8 млн руб. Ожидается, что модернизация клиник ППЭ снизит смертность на 20–44%, позволит добиться профилактики инвалидизации и повторных госпитализаций, увеличить долю работающих больных на 40%. Оптимизация лечебной помощи больным шизофренией должна основываться на изме-

нениях терапевтического приоритета по С.Н. Мосолову (2015). Им выделены несколько исторических этапов этого процесса. В 60-е годы основной задачей лечения больных было уменьшение агрессивности и коррекция поведения, в 70-е — улучшение навыков самообслуживания, достижение возможности проживания вне больницы, в 80-е — уменьшение выраженности позитивных симптомов, предотвращение госпитализаций, в 90-е — снижение уровня негативных симптомов, увеличение стабильных периодов, в 2000-е — улучшение социального функционирования и достижение ремиссии, в 2010-е — улучшение когнитивных функций и социальное выздоровление. Программа включения (Raise Connection Programme) предусматривает мультидисциплинарный командный подход при проведении фармакотерапии, оказании поддержки в трудоустройстве и учебной деятельности, в достижении улучшения социальных навыков и психологической поддержки, включая психообразование членов семьи больных шизофренией. Докладчик изложил результаты двух исследований. Клинический материал исследования № 1 включал 937 больных с впервые установленным диагнозом шизофрении, средний возраст 34,7 года, средний возраст на момент диагноза 35,8 года, средняя длительность от первого обращения до диагноза — 1,1 года, мужчин 49,3%, наиболее часто диагностический код F20 по МКБ 10 (почти $\frac{3}{4}$ пациентов). В психофармакотерапии использовались типичные и атипичные антипсихотики (сочетание тех и других в 21,6%; 1 атипичный антипсихотик — в 28,8%, один типичный нейролептик — 15,1%, отсутствие терапии — в 23,5%; инъекционный пролонг нейролептика — в 7,2%). Исследование № 2 проведено с 2013 г. по 2017 г. на 4708 пациентах ПНД, средний возраст при первом обращении 36,3 года, на момент установления диагноза шизофрении 36,9 года, т.е. в среднем через 1 год (отклонение 3,7 года) после первого обращения. Иницирован пилотный проект изучения эффективности деятельности клиники ППЭ. Критерии направления в клинику первого эпизода: отсутствие инвалидности, код по МКБ-10 F2 и F3, длительность заболевания не более 5 лет, число предшествующих госпитализаций не более трех. Структура клиники ППЭ — круглосуточный стационар на 50 коек, дневной стационар на 50 коек, патопсихологическая лаборатория, диспансерное отделение. Проект получил в 2018 г. награду «Лучшие социальные проекты в России».

В докладе **А.В. Масякина «Основные подходы к модернизации психиатрических служб»** представлен комплексный план действий, нацеленный на то, чтобы обеспечить интегрированную, современную, чутко реагирующую на изменения медико-социальную и медико-санитарную помощь больным шизофренией. Комплекс мер предусматривает организацию психиатрической помощи по месту жительства, создание выездных службы и помощи на дому, в учреждениях общего профиля, модернизацию учреждений длительного пребывания с переносом акцента со стационарных форм на внебольничные учреждения, расширение задач внебольничной помощи, реорганизацию стационарной службы. Оптимизация избыточности стационарного зве-

на предполагает сокращение числа больных, количества коек, создание ТПО (территориально-производственных объединений, включающих шесть больниц, научный центр, три спецбольницы). Все эти звенья связаны схемой взаимодействия. В 2018 г. отмечено увеличение на 11% численности пациентов, получающих льготные пролонги, и прогнозируется дальнейшее увеличение этого контингента на 38% в 2019 г., так же как кратное увеличение мест в дневном стационаре и дней пребывания. План включает меры по преодолению стигматизации и дискриминации больных, интеграции психиатрической помощи в первичную медицинскую сеть, создание нескольких моделей оказания психиатрической помощи больным соматического стационара, включая модель «замещения», модель «взаимодействия/прикрепления», модель «увеличенной пропускной способности».

В прениях по докладам проводилось обсуждение проекта Приказа об Утверждении порядка оказания помощи при психических расстройствах и расстройствах поведения. Главным внештатным специалистом психиатром ДЗ Москвы, главным врачом ГБУЗ «Психиатрической клинической больницы № 1 им. Н.А. Алексеева», профессором **Г.П. Костюком** поднят вопрос о научном обосновании выбора препаратов при ППЭ. Убедительные данные об экономической эффективности клиник ППЭ диктуют необходимость использования «окна возможностей» оптимизации своевременного терапевтического вмешательства не только при развитии первого эпизода психоза, но и на продромальной стадии заболевания. Опыт психиатров Красноярска показал, что переход на пролонги атипичных антипсихотиков позволяет сократить сроки госпитального лечения и количество коек, однако это требует бесперебойного обеспечения новыми препаратами в достаточном объеме. Показано, что инновационная терапия увеличивает «вымывание» старых препаратов в пользу новых пролонгов для парентерального введения. В комментарии профессора **С.К. Зырянова** еще раз обращено внимание на то, что низкий комплаенс пациентов в 400 раз уменьшает результат лечения, что влечет за собой учащение госпитализаций, указано на целесообразность стратификации контингентов больных шизофренией. **А.В. Масякин** при обсуждении Приказа № 187 о порядке оказания психиатрической помощи привлек внимание экспертов к показателям к госпитализации в отделения паллиативной помощи и в отделения сестринского ухода, указал на неясность формулировок в Приказе № 323, касающихся неотложной или плановой госпитализации, а также на продолжение дискуссии о соматопсихиатрической помощи в Москве. В комментарии профессора **Г.П. Костюка** отмечено, что специализированные отделения паллиативной помощи предназначены, в том числе, для больных болезнью Альцгеймера в терминальной стадии, выполняют по существу функции хосписа, а в отношении больных шизофренией, утративших социальные связи, допускается содержание в отделениях такого типа 365 дней в году. Самостоятельные задачи выполняют отделения сестринского ухода, реабилитационные отделе-

ния, которые нужны повсюду, а их деятельность должна быть системной, но неформальной. **Н.В. Треушников**, Президент Союза охраны психического здоровья подняла вопрос об образовании и укреплении кадрового состава амбулаторного звена психиатрической помощи, подчеркнув, что это не должно происходить в ущерб или за счет госпитальной помощи. **Т.С. Безменова**, инициатор создания Общественного экспертного совета по охране здоровья, сообщила о формировании платформы с разнообразием мнений экспертов и об интеграции в Общественный совет любых структур, предложила согласовать список экспертов, который, как заметил профессор Г.П. Костюк, должен быть одобрен всеми. **А.С. Карпов**, помощник руководителя Росздравнадзора, обратил внимание на ключевые трудности в организации новых форм помощи в стране. Профессор **В.Н. Краснов** в анализе ситуации, сложившейся в стране с отделениями ППЭ или первого приступа шизофрении, пионерами создания которых и последующего внедрения в разных российских регионах были сотрудники НИИ психиатрии МЗ РФ, обратил внимание на то, что число отделений ППЭ сокращается по неясной причине. Противоречивые объяснения получает и уменьшение числа психиатров в стране с 16 тыс. в 2000 г. до 11 тыс. Профессор **Г.П. Костюк** заметил, что в первичном звене созданы диспансерные отделения для пациентов с первым приступом шизофрении, повсеместное внедрение которых еще предстоит. Директор ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», профессор **Т.П. Ключник** аргументировала обоснованность реформ и соответствующих законов об оказании психиатрической помощи изменениями в обществе и достижениями в области нейронаук. Обратив внимание экспертов на то, что уже стало многое известно о природе шизофрении и депрессий, докладчик подчеркнула, что полученные знания не имеют выхода в новые терапевтические технологии. Мир идет по пути адьювантной терапии, что экономически эффективно, так как снижает количество препаратов и частоту побочных эффектов. Поскольку шизофрения является генетическим заболеванием, то по аналогии с онкопатологией необходимо формировать группы высокого риска, тогда пациенты будут раньше получать помощь в клинике ППЭ или даже в продроме заболевания.

Обсуждение завершилось подписанием участниками круглого стола резолюции о необходимости модернизации службы оказания психиатрической помощи пациентам на ранних стадиях шизофрении, самого распространенного психического заболевания.

Михайлова Наталья Михайловна, доктор медицинских наук, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва РФ
E-mail: MikhaylovaNM@yandex.ru

Mikhaylova Nataliya M., PhD, MD, FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, RF
E-mail: MikhaylovaNM@yandex.ru

ВНИМАНИЮ АВТОРОВ!

Редакция журнала принимает на рассмотрение оригинальные статьи, систематические обзоры научной литературы и данных метаанализа.

Порядок представления статьи в редакцию журнала

1. Сопроводительное письмо на публикацию статьи (материала) содержит:
 - обращение к главному редактору журнала академику А.С. Тиганову с предложением рассмотреть статью для публикации в журнале;
 - перечень авторов и название статьи;
 - утверждение о том, что материал не был ранее опубликован и не предлагается к публикации в других изданиях;
 - сообщение о согласии всех авторов на публикацию и одобрение научных учреждений, в которых проведено исследование;
 - подпись руководителя направляющего учреждения или автора (при обращении в редакцию по личной инициативе автора);
 - могут быть указаны фамилии потенциальных рецензентов, нежелательных вследствие конфликта интересов.
2. Правила оформления статьи (материала) для публикации:
 - указать тематическую рубрику (код УДК);
 - название должно быть краткое, но информативное, по возможности без аббревиатур;
 - перечислены фамилии и инициалы всех авторов;
 - аффилиация (название учреждений по принадлежности авторов с использованием строчной буквы сразу после имени автора и надстрочно перед соответствующим адресом);
 - необходима аннотация на русском языке объемом 200–250 слов, структурированная на разделы (исходные данные или обоснование, цель работы, материал и методы, результаты и выводы);
 - выделить ключевые слова (максимум пять);
 - все метаданные статьи (название, авторы, аффилиация, аннотация и ключевые слова) должны быть представлены на русском и английском языке с точным правописанием всех фамилий и имен.
3. Общий объем статьи не должен превышать 10–15 страниц машинописного текста, следует использовать двойной интервал, поля с минимальным отступом в 3 см и стандартные шрифты 12-го кегля. Страницы рукописи должны быть пронумерованы. Используемая аббревиатура расшифровывается в начале статьи и приводится в дальнейшем без расшифровки.
4. Текст статьи должен иметь определенную структуру и включать **«Введение»** с обоснованием актуальности исследования и краткими сведениями о данных литературы по теме исследования, **«Цель исследования»**, **«Материал и методы»**, **«Результаты и их обсуждение»** и **«Заключение»** (выводы). Научные обзоры могут не содержать «Введение» и «Заключение». Содержание статьи должно отвечать ходу научного процесса. Бывает оправданным введение подразделов и подзаголовков.

Раздел **«Материал и методы»** обычно структурируют на подразделы. Как правило, это:

- план (дизайн) исследования;
- этическая экспертиза;
- критерии включения/невключения/исключения;
- условия проведения;
- продолжительность исследования;
- описание метода обследования или медицинского вмешательства;
- методы регистрации исходов;
- исходы исследования;
- анализ в подгруппах;
- статистический анализ.

При необходимости и в зависимости от типа исследования могут быть введены дополнительные подразделы.

Указываются виды оборудования и их производители, так же как названия химических и лекарственных средств, обязательно с указанием МНН, наряду с чем возможно обозначение торговой марки препарата. В случае проведения генетических и молекулярно-биологических исследований следует обязательно указывать название всех генов, аллелей, полиморфизмов, а также последовательности праймеров и способы экстракции ДНК (при выполнении ПЦР).

В подразделе **«Статистический анализ»** необходимо подробно описать использованные методы статистической обработки данных, по возможности представить результаты с соответствующими показателями измерения ошибки или неопределенности (например, доверительный интервал, ДИ), не полагаясь только на статистическую проверку гипотез (p), использовать только общепринятые статистические термины и аббревиатуры.

В разделе **«Результаты»** исследования в тексте, таблицах и рисунках должны быть представлены в логической последовательности основные либо наиболее важные полученные данные. Не следует дублировать все данные таблиц и рисунков в тексте. В качестве альтернативы чересчур объемным таблицам можно использовать графики (но не дублировать таблицы графиками!). Результаты исследований и наблюдений должны быть представлены в единицах Международной системы (СИ). Химические формулы, дозы визируются автором на полях. Данные лучше приводить в абсолютном и процентном (в скобках) выражении с указанием уровня статистической значимости p (до третьего знака после запятой), если таковой имеется. Число иллюстраций не должно превышать 5. Каждый рисунок должен быть пронумерован; в тексте необходимо указать место рисунка и его порядковый номер. Рисунки не должны дублировать таблицы. Подписи к иллюстрациям даются на отдельном листе с указанием номера рисунка. В подписях раскрываются все «легенды» и условные обозначения. Требование к фотогра-

фии: размер 400 × 300 px (400 пикселей высота, 300 пикселей ширина), формат: jpg, jpeg, размер файла: 20–50 kb, разрешение: 72dpi. Математические формулы следует представлять как редактируемый текст, а не в виде изображений. Сноски не должны быть избыточными, они должны иметь последовательную нумерацию по всему тексту. При воспроизведении иллюстраций и таблиц из работ других авторов должно быть получено письменное разрешение последних.

Разделы «**Обсуждение**» и «**Заключение**» для оригинальной статьи должны содержать обобщение полученных данных и обсуждение основного результата исследования, а также связь этих результатов с заявленной целью исследования наряду с признанием ограничения исследования.

Раздел «**Конфликт интересов**». После завершения текста статьи авторам необходимо указать источник(и) финансирования исследования, используя шаблон: «Исследование выполнено при финансовой поддержке (финансовом обеспечении) ...». Отсутствие дополнительного финансирования также следует подтвердить заявлением об отсутствии финансовой поддержки исследования/конфликта интересов.

Авторы должны отразить наличие или отсутствие конфликта интересов в конце рукописи. Следует указать участие спонсоров в определении дизайна исследования, анализе данных и интерпретации полученных результатов, а также в решении опубликовать их в журнальной статье.

Авторы представляют в редакцию заполненную анкету о конфликте интересов, в которой всеми авторами публикуемого материала дают ответы на поставленные вопросы. Утвердительный ответ предполагает предоставления конкретной информации.

Название рукописи (статьи) _____
Автор: _____

1. Получали ли Вы или Ваши родственники материальное вознаграждение, включая гонорары за выступления, консультации, подарки, оплату поездок и средств исследования, от организации, учреждения или компании, для которых данная публикация может представить финансовую заинтересованность. Да/Нет
2. Работают ли Ваши близкие родственники в интересах организации, учреждения или компании, на которых финансово может отразиться Ваша публикация? Да/Нет
3. Состоят ли Ваши близкие родственники в руководстве организации, учреждения или компании, на которых финансово может отразиться Ваша публикация? Да/Нет
4. Есть ли у Вас близкие родственники — держатели акций, имеющие инвестиции или иные финансовые интересы (за исключением паевых инвестиционных фондов) в организации, учреждении или компании, на которых финансово может отразиться Ваша публикация? Да/Нет
5. Могут ли результаты этой публикации прямо или косвенно повлиять на Ваше вознаграждение? Да/Нет
6. Имеются ли другие потенциальные конфликты или существующие противоречия в интересах, которые необходимо знать редакции? Да/Нет

Раздел «**Информированное согласие**». Запрещается публиковать любую информацию, позволяющую идентифицировать больного (указывать его имя, инициалы, номера историй болезни на фотографиях, при составлении письменных описаний и родословных), за исключением тех случаев, когда она представляет большую научную ценность и больной (его родители или опекуны) дал на это информированное письменное согласие. При получении согласия об этом следует сообщать в публикуемой статье.

Раздел «**Соблюдение прав человека и животных**». Необходимо указывать, соответствовало ли проведение экспериментов на человеке Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотренного варианта 2000 г. и этическим стандартам Комитета по экспериментам на человеке (входящего в состав учреждения, в котором выполнялась работа, или регионального). При описании экспериментов на животных следует указать, соответствовало ли содержание и использование лабораторных животных правилам, принятым в учреждении, рекомендациям национального совета по исследованиям, национальным законам.

В разделе «**Выражение признательности**» авторы имеют возможность выразить слова благодарности тем, чей вклад в исследование недостаточен для признания их соавторами, но вместе с тем, считается авторами значимым (консультации, техническая помощь, переводы и пр.).

В «**Пристатейном списке литературы**» рекомендуемое число источников в списке для оригинальных статей составляет 15–25 (для обзоров литературы — 70–80). Авторы должны корректно ссылаться на первоисточники, поскольку несут полную ответственность за точность данных, приведенных в списке использованной литературы. Авторы не должны копировать ссылки на литературные источники из других публикаций, если они не читали указанные работы.

Библиографические ссылки должны быть пронумерованы, в тексте рукописи указываются в квадратных скобках номерами в соответствии с пристатейным списком литературы.

Правила составления пристатейного списка литературы

Библиографические описания должны оформляться в виде трехколонной таблицы. В первом столбце — порядковый номер источника в порядке его упоминания в тексте статьи. Во втором столбце — библиографическое описание источников для публикации в печатной русскоязычной версии журнала, в третьем — библиографическое описание, предназначенное для загрузки в международные индексы цитирования и размещения на англоязычной части сайта журнала (вместе с английским названием статьи и резюме). Ссылки на зарубежные источники выглядят в обоих случаях одинаково. Пример таблицы:

	Литература	References
1	Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А., Ситкин И.И., Дзеранова Л.К., Марова Е.И., Вакс В.В., Воронцов А.В., Ильин А.В., Колесникова Г.С., Дедов И.И. Роль градиента пролактина и АКТГ/пролактин-нормализованного отношения для повышения чувствительности и специфичности селективного забора крови из нижних каменистых синусов для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого гиперкортицизма. <i>Проблемы эндокринологии</i> . 2013;59(4):3–10. doi: 10.14341/probl20135943-10.	Belaia Z., Rozhinskaia L., Mel'nichenko G., Sitkin I., Dzeranova L., Marova E., Vaks V., Vorontsov A., Il'in A., Kolesnikova G., Dedov I. The role of prolactin gradient and normalized ACTH/prolactin ratio in the improvement of sensitivity and specificity of selective blood sampling from inferior petrosal sinuses for differential diagnostics of ACTH-dependent hypercorticism. <i>Problemy endokrinologii</i> . 2013;59(4):3–10. (In Russ.). doi: 10.14341/probl20135943-10.
2	Matsumoto K., Nakamaru M., Obara H., Hayashi S., Harada H., Kitajima M., Shirasugi N., Nougа K. Surgical Strategy for Abdominal Aortic Aneurysm with Concurrent Symptomatic Malignancy. <i>World Journal of Surgery</i> . 1999;23(3):248–251. doi: 10.1007/pl00013189.	Matsumoto K., Nakamaru M., Obara H., Hayashi S., Harada H., Kitajima M., Shirasugi N., Nougа K. Surgical Strategy for Abdominal Aortic Aneurysm with Concurrent Symptomatic Malignancy. <i>World Journal of Surgery</i> . 1999;23(3):248–251. doi: 10.1007/pl00013189.

Все ссылки на журнальные публикации должны содержать их DOI (digital object identifier, уникальный цифровой идентификатор статьи в системе CrossRef). Проверять наличие DOI статьи следует на сайте <http://search.crossref.org/> или <https://www.citethisforme.com>. Для получения DOI нужно ввести в поисковую строку название статьи на английском языке. Последний сайт, помимо DOI, автоматически генерирует правильно оформленное библиографическое описание статьи на английском языке в стиле цитирования AMA. Подавляющее большинство зарубежных журнальных статей и многие русскоязычные статьи, опубликованные после 2013 года зарегистрированы в системе CrossRef и имеют уникальный DOI. (искать в PubMed).

Правила подготовки библиографических описаний русскоязычных источников для загрузки в международные индексы цитирования

1. Журнальные статьи.

Фамилии и инициалы всех авторов на латинице и название статьи на английском языке следует приводить так, как они даны в оригинальной публикации. Далее следует название русскоязычного журнала в транслитерации (транслитерация — передача русского слова буквами латинского алфавита) в стандарте BSI (автоматически транслитерация в стандарте BSI производится на страничке <http://ru.translit.net/?account=bsi>), далее следуют выходные данные: год, том, номер, страницы. В круглые скобки помещают язык публикации (In Russ.). В конце библиографического описания помещают DOI статьи, если таковой имеется. Например:

Belaia Z., Rozhinskaia L., Mel'nichenko G., Sitkin I., Dzeranova L., Marova E., Vaks V., Vorontsov A., Il'in A., Kolesnikova G., Dedov I. The role of prolactin gradient and normalized ACTH/prolactin ratio in the improvement of sensitivity and specificity of selective blood sampling from inferior petrosal sinuses for differential diagnostics of ACTH-dependent hypercorticism. *Problemy endokrinologii*. 2013;59(4):3–10. (In Russ.). Doi: 10.14341/probl20135943-10.

Не следует ссылаться на журнальные статьи, публикации которых не содержат перевода названия на английский язык.

2. Все остальные источники приводятся на латинице с использованием транслитерации в стандарте BSI с сохранением стилового оформления русскоязычного источника. В круглые скобки помещают язык публикации (In Russ.). Например: Gilyarevskii S.R. Miokardity: sovremennyye podkhody k diagnostike i lecheniyu. M.: Media Sfera; 2008. (In Russ.).

3. Ссылки на авторефераты диссертаций, материалы конференций, патенты и юридические документы можно приводить только в случае, если они имеются в открытом доступе в Интернете.

4. Примеры оформления разных вариантов библиографических описаний приводятся ниже.

Для удобства авторов и стилистического единообразия оформление библиографии как российских, так и зарубежных источников, должно быть основано на Ванкуверском стиле в версии AMA (AMA style, <http://www.amamanualofstyle.com>). Этим стилем пользуются более половины зарубежных медицинских изданий. Ниже приведены примеры оформления разных вариантов библиографических описаний.

Вид источника	Русскоязычный	Зарубежный
Стандартная журнальная статья	Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А., Ситкин И.И., Дзеранова Л.К., Марова Е.И., Вакс В.В., Воронцов А.В., Ильин А.В., Колесникова Г.С., Дедов И.И. Роль градиента пролактина и АКТГ/пролактин-нормализованного отношения для повышения чувствительности и специфичности селективного забора крови из нижних каменистых синусов для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого гиперкортицизма. <i>Проблемы эндокринологии</i> . 2013;59(4):3–10. doi: 10.14341/probl20135943-10.	Vega K. Heart Transplantation Is Associated with an Increased Risk for Pancreaticobiliary Disease. <i>Annals of Internal Medicine</i> . 1996;124(11):980. doi: 10.7326/0003-4819-124-11-19960601000005.
Организация в качестве автора	Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. <i>Профилактическая медицина</i> . 2013;16(6):25–34.	JCS Joint Working Group. Guidelines for Treatment of Acute Heart Failure (JCS 2011). <i>Circ. J</i> . 2013;77(8):2157–2201. doi: 10.1253/circj.cj66-0068.
Статья в номере с приложением	Самсонов С.Н., Петрова П.Г., Соколов В.Д., Стрекаловская А.А., Макаров Г.А., Иванов К.И. Гелиогеофизическая возмущенность и обострения сердечно-сосудистых заболеваний. <i>Журн. неврол. и психиатр</i> . 2005;(14)(прил. Инсульт):18–22.	Crinò L., Cappuzzo F. Present and future treatment of advanced non-small cell lung cancer. <i>Seminars in Oncology</i> . 2002;29(3):9–16. doi: 10.1053/sonc.2002.34266.

Вид источника	Русскоязычный	Зарубежный
Газетная статья	Мешковский А., Быков А. Оригинал или дженерик? <i>Российская газета. Спецвыпуск «Фармацевтика»</i> . 4 июля, 2011:5518(142).	Connolly C. A small win for proponents of drug importation. <i>Washington Post</i> . April 23, 2004:EO1.
Книга (авторы)	Гиляревский С.Р. <i>Миокардиты: современные подходы к диагностике и лечению</i> . М.: Медиа Сфера; 2008.	Ringsven M.K., Bond D. <i>Gerontology and leadership skills for nurses</i> . 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.
Книга (под ред.)	На всю книгу: <i>Инфекции, передаваемые половым путем</i> . Под ред. В.А. Аковбяна, В.И. Прохоренкова, Е.В. Соколовского. М.: Издательство Медиа Сфера; 2007. На часть в книге: <i>Инфекции, передаваемые половым путем</i> . Под ред. В.А. Аковбяна, В.И. Прохоренкова, Е.В. Соколовского. М.: Издательство Медиа Сфера; 2007:11–33.	На всю книгу: Norman I.J., Redfern S.J., eds. <i>Mental health care for elderly people</i> . New York: Churchill Livingstone; 1996. На часть в книге: Lewinsohn P. Depression in adolescents. In: Gotlib I.H., Hammen C.L., eds. <i>Handbook of Depression</i> . New York, NY: Guilford Press; 2002:541–553.
Материалы конференции (допускается цитирование только при наличии в открытом доступе в Интернете)	Пархоменко А.А., Дейханова В.М. Оказание медицинской помощи больным, перенесшим инфаркт головного мозга, на амбулаторно-поликлиническом этапе. Всероссийская научно-практическая конференция «Пути развития первичной медико-санитарной помощи»; Ноябрь 13–14, 2014; Саратов. Доступно по: http://medconfer.com/node/4128 . Ссылка активна на 12.12.2014.	Chu H., Rosenthal M. Search engines for the World Wide Web: a comparative study and evaluation methodology. Paper presented at: American Society for Information Science 1996 Annual Conference; October 19–24, 1996; Baltimore, MD. Available at: http://www.asis.org/annual-96/electronicproceedings/chu.html . Accessed February 26, 2004.
Диссертация (допускается цитирование только при наличии в открытом доступе в Интернете)	Бузаев И.В. Прогнозирование изменений центральной гемодинамики и выбор метода пластики левого желудочка при хронических аневризмах сердца: Дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск; 2006. Доступно по: http://www.buzaev.ru/downloads/disser.pdf . Ссылка активна на 12.12.2014.	Fenster S.D. Cloning and Characterization of Piccolo, a Novel Component of the Presynaptic Cytoskeletal Matrix [dissertation]. Birmingham: University of Alabama; 2000.
Патент (допускается цитирование только при наличии в открытом доступе в Интернете)	Патент РФ на изобретение №2193864/ 10.12.02. Бюл. №34. Газазян М.Г., Пономарева Н.А., Иванова О.Ю. Способ ранней диагностики вторичной плацентарной недостаточности. Доступно по: http://www.ntpo.com/patents_medicine/medicine_1/medicine_432.shtml . Ссылка активна на 12.12.2014.	Rabiner R.A., Hare B.A., inventors; OmniSonics Medical Technologies Inc, assignee. Apparatus for removing plaque from blood vessels using ultrasonic energy. US patent 6,866,670. March 15, 2005.
Медиа и электронные материалы	Протокол исследования больных с нарушениями сна [архив]. Доступно по: http://sleepmed.ru/protissl.zip . Ссылка активна на 12.12.2014.	Hormone replacement therapy [audio]. National Public Radio. August 5, 2002. Available at: http://www.npr.org/templates/story/story.php?storyId=1147833 . Accessed March 4, 2004.
Журнальная статья в электронном формате	Полуэктов М.Г. Первичные и вторичные инсомнии и расстройства дыхания во сне. <i>Журн. неврол. и психиатр.</i> 2011;111(9)(2):10–18. Доступно по: http://www.mediasphera.ru/journals/korsakov/detail/782/12404/ . Ссылка активна на 12.12.2014.	Duchin J.S. Can preparedness for biological terrorism save us from pertussis? <i>Arch Pediatr Adolesc Med.</i> 2004;158(2):106–107. Available at: http://archpedi.ama-assn.org/cgi/content/full/158/2/106 . Accessed June 1, 2004.
Юридические материалы (законопроекты, кодексы, постановления, приказы, федеральные стандарты, правила) (допускается цитирование только при наличии в открытом доступе в Интернете)	Федеральный закон Российской Федерации №323-ФЗ от 21 ноября 2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации». Доступно по: http://www.grosmindzdrav.ru/documents/7025-federalnyy-zakon-323-fz-ot-21-noyabrya-2011-g . Ссылка активна на 12.12.2014.	-

Сведения об авторах размещаются на последней странице на русском и английском языке с указанием для всех авторов фамилии и полного имени, ученой степени, ученого звания, места работы, адреса электронной почты. Автор для корреспонденции указывает также полный почтовый адрес, телефонные номера (с кодом города и страны).

Статьи, поступившие в редакцию, проходят обязательное рецензирование. Редакция оставляет за собой право сокращения полученных материалов, научного и литературного редактирования. Статьи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, возвращаются авторам без рассмотрения.

Статьи, выполненные аспирантами, публикуются на бесплатной основе.

Статья (материал) для публикации доставляется в бумажной версии в двух экземплярах с подписями всех авторов, указанием автора для корреспонденции, визой руководителя отдела в редакцию по адресу: г. Москва, Каширское шоссе, дом 34. ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», редакция журнала «Психиатрия».

Электронная версия материала для публикации отсылается в редакцию по электронной почте по адресу: L_Abramova@rambler.ru.

Контактные телефоны: +7 495 109 03 97.