

СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

Current Therapy of Mental Disorders

ISSN 2306-4137

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

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 3/2022

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

EDITORIAL BOARD

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

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

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

Адрес для корреспонденции:

107076, Москва, ул. Потешная, д. 3
Московский НИИ психиатрии
проф. Мосолову С.Н.

Сайт: www.psypharma.ru

Журнал входит в рекомендованный ВАК РФ перечень изданий
для публикации материалов диссертаций, индексируется в электронной
поисковой системе базы данных РИНЦ (Российский индекс
научного цитирования, <http://www.elibrary.ru>), Directory of Open
Access Journals (DOAJ), <https://doaj.org> и представлен на сайте
Российского общества психиатров (<http://www.psychiatr.ru>)

Контент распространяется под лицензией CC-BY-NC-ND
(CC Attribution-NonCommercial-No Derivatives 4.0 International)
«С указанием авторства-Некоммерческая-Без производных версий 4.0
Международная».

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

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

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

Издатель: Индивидуальный предприниматель Костюкова Елена Григорьевна

Дизайн/верстка **Королева С.И.**

Корректор: **Серебрякова С.А.**

Тираж 5000 экз. Заказ № 815

Отпечатано в ООО «МакЦентр. Издательство»
г. Москва, Холодильный пер., д. 3, корп. 1, стр. 3

СОДЕРЖАНИЕ / CONTENTS

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ORIGINAL RESEARCH

Посттравматические или
перитравматические расстройства:
диагностическая дилемма

Сукиасян С.Г. 3

Posttraumatic or Peritraumatic
Disorders: A Diagnostic Dilemma

Sukiasyan S.G. 3

Исходы стационарного лечения
посттравматического стрессового
расстройства у комбатантов

Шамрей В.К., Марченко А.А.,
Дрига Б.В., Маркин К.В., Моисеев Д.В. 14

Outcomes of Hospital Treatment
for Post-Traumatic Stress Disorder
in Combatants

Shamrey V.K., Marchenko A.A.,
Driga B.V., Markin K.V., Moiseev D.V. 14

Посттравматическое стрессовое
расстройство при боевых травмах:
патогенез, клиника и прогноз

Доровских И.В., Заковряшин А.С.,
Павлова Т.А. 25

Post-Traumatic Stress Disorder in
Combat Injuries: Pathogenesis, Clinic
and Prognosis

Dorovskikh I.V., Zakovryashin A.S.,
Pavlova T.A. 25

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ТЕРАПИИ И ОБЗОРЫ

GENERAL THERAPY QUESTIONS AND REVIEWS

Терапия и профилактика
посттравматического стрессового
расстройства при чрезвычайных
ситуациях (алгоритм биологической
терапии)

Мосолов С.Н. 32

Therapy and Prevention
of post-Traumatic Stress Disorder
in Emergency Situations
(Algorithm of Biological Therapy)

S.N. Mosolov 32

Посттравматическое стрессовое
расстройство: морфологические
субстраты, нейронные сети
и перспективы применения
транскраниальной магнитной
стимуляции

Исполотова Е.Н., Цукарзи Э.Э. 45

Post-Traumatic Stress Disorder:
Morphological Substrates, Neural
Networks and Transcranial Magnetic
Stimulation Potential Benefits

Ispolatova E.N., Tsugarzi E.E. 45

НОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

NEW MEDICINES

Карипразин — современный
препарат для лечения шизофрении
и биполярного расстройства

Медведев В.Э. 51

Cariprazine — a New Drug
for Treatment of Schizophrenia and
Bipolar Disorder

Medvedev V.E. 51

ПРАКТИКА

ПРАКТИКА

Современные немедикаментозные
и медикаментозные стратегии
лечения шизофрении, направленные
на повышение приверженности
к терапии

Чумаков Е.М. 58

Current non-pharmacological and
pharmacological treatment strategies
for schizophrenia aimed at improving
compliance

Chumakov E.M. 58

Уважаемые коллеги!

В связи с остротой и актуальностью темы этот номер журнала целиком посвящен проблеме посттравматического стрессового расстройства (ПТСР), которое развивается вследствие тяжелого психотравмирующего события или воздействия экстремальных факторов при чрезвычайных ситуациях.

ПТСР является тяжелым, как правило, хроническим психическим заболеванием, принадлежащим к кругу тревожных расстройств и имеющим серьезные последствия для личностного, семейного, трудового и социального функционирования пациента. ПТСР характеризуется широким набором тревожных, невротических, аффективных и психотических симптомов, которые плохо поддаются терапии.

Наиболее эффективна при лечении ПТСР психотерапия в сочетании с психофармакотерапией, но только половина больных достигают ремиссии. Поэтому в реальной клинической практике широкое распространение получили симптоматическая терапия, применение препаратов вне показаний и полипрагмазия, связанная с попытками воздействия на разнообразную коморбидную психопатологическую симптоматику. К сожалению, в нашей стране пока отсутствуют официальные клинические рекомендации и алгоритмы терапии ПТСР. Недостаточно изучены вопросы вторичной профилактики развития ПТСР у лиц с острой стрессовой реакцией, как и организация экстренной помощи и ведение таких больных.

В номере представлены данные оригинальных исследований и свежих литературных обзоров по эпидемиологии, клинике, диагностике, классификации, факторам риска, клинической динамике, прогнозу и патогенезу этой тяжелой патологии, а также по организации психиатрической помощи таким пациентам, в том числе обсуждаются вопросы терапии и вторичной профилактики развития ПТСР у пострадавших при чрезвычайных ситуациях. В частности, приведены результаты трех авторских исследований ПТСР и описан опыт работы с пострадавшими в нескольких недавних военных конфликтах. Выполнены детальные обзоры зарубежных рандомизированных контролируемых исследований, посвященных возможностям использования при ПТСР методов нейростимуляции мозга (прежде всего транскраниальной магнитной стимуляции) и повышения их эффективности, а также лечению и профилактике ПТСР при чрезвычайных ситуациях с применением различных психолого-психотерапевтических и фармакологических вмешательств. Впервые на основе актуальных данных доказательных исследований предложен последовательный алгоритм биологических методов терапии ПТСР.

Благодарю всех авторов, давно занимающихся изучением ПТСР, которые оперативно откликнулись на наш запрос, предоставили свои статьи и поделились своими знаниями по этой сложной теме на страницах нашего журнала.

Главный редактор
С.Н. Мосолов

Посттравматические или перитравматические расстройства: диагностическая дилемма

С.Г. Сукиасян

Армянский государственный педагогический университет имени Х. Абовяна, Ереван, Армения
Центр психосоциального регулирования, Ереван, Армения

РЕЗЮМЕ

Введение. Проблема психической травмы и посттравматических стрессовых расстройств (ПТСР) является одной из актуальнейших проблем психиатрии. В статье представлены подходы к интерпретации данного понятия и к адекватной его диагностике.

Актуальность. До сих пор отсутствуют четкие теоретические концепции, определяющие подходы к изучению психобиологических механизмов развития посттравматических расстройств, не решена проблема специфичности как механизмов, так и клинических симптомов ПТСР.

Цель работы – исследовать и выделить факторы, наиболее значимые в развитии клинических проявлений боевой травмы. Представлена рабочая гипотеза о клинической динамике и трансформации понятия ПТСР.

Материал и методы. Исследование основано на анализе ранее проведенных автором исследований по данной проблеме и на сопоставлении их результатов с данными 44-дневной войны в Арцахе. Все пациенты подвергались клинико-психопатологическому обследованию в сочетании с психологическими и психометрическими методами. Были использованы опросник SCL-90-R, Миссисиппийский опросник для боевого ПТСР и личностный опросник Шмишека.

Результаты. Представлен алгоритм диагностики посттравматических расстройств, состоящий из четырех блоков. Рассмотрены основные характеристики и критерии психической травмы. Показаны особенности реагирования на травму и разнообразие клинических проявлений боевой травмы. Каждый третий комбатант проявлял симптомы ПТСР в первые дни посттравмы, у каждого четвертого были выявлены острые психотические, аффективные и другие расстройства.

Обсуждение и выводы. Критерий «необыденности» травмы теряет свою диагностическую значимость. Хронологические критерии определения острых и посттравматических расстройств далеки от клинической реальности. Границы между клиническими проявлениями посттравмы достаточно аморфны и во многом пересекаются. Это позволяет говорить о «перитравматических расстройствах», которые включают в себя все расстройства, возникающие после неординарной боевой психической травмы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: посттравматическое стрессовое расстройство, боевая травма, диагностический критерий, перитравматическое стрессовое расстройство

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

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Сукиасян С.Г. Посттравматические или перитравматические расстройства: диагностическая дилемма // Современная терапия психических расстройств. – 2022. – № 3. – С. 3–13. – DOI: 10.21265/PSYPH.2022.69.67.001

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Posttraumatic or Peritraumatic Disorders: A Diagnostic Dilemma

S.G. Sukiasyan

Armenian State Pedagogical University named after Kh. Abovyan, Yerevan, Armenia
Psychosocial recovery center, Yerevan, Armenia

SUMMARY

Introduction. The problem of mental trauma and post-traumatic disorders is one of the most urgent problems of psychiatry. The article presents approaches to the interpretation of this concept and to its adequate diagnosis.

Relevance. There are still no clear theoretical concepts defining approaches to the study of psycho-biological mechanisms of the development of post-traumatic disorders, the problem of specificity of both mechanisms and clinical symptoms of PTSD has not been solved.

The **aim** of the study was to investigate and identify the most significant factors in the development of clinical manifestations of combat trauma. A working hypothesis on the clinical dynamics and transformation of the concept of PTSD is presented.

Material and methods. The study is based on the analysis of our early studies on this issue and their comparison with the data of the 44-day war in Artsakh. All patients underwent clinical and psychopathological examination in combination with psychological and psychometric methods. The SCL-90-R questionnaire, the Mississippi Questionnaire for Combat PTSD and the Shmishek personality questionnaire were used.

Results. An algorithm for the diagnosis of post-traumatic disorders, consisting of four blocks, is presented. The main characteristics and criteria of mental trauma are considered. The features of the response to trauma and the variety of clinical manifestations of combat trauma are shown. Every third combatant showed symptoms of PTSD in the first days of post-trauma, every fourth revealed acute psychotic, affective and other disorders.

Discussion and conclusions. The criterion of «non-routine» injury loses its diagnostic significance. Chronological criteria for determining acute and post-traumatic disorders are far from clinical reality. The boundaries between the clinical manifestations of posttrauma are quite amorphous and overlap in many ways. This allows us to talk about «peritraumatic disorders», which includes all disorders that occur after an extraordinary combat mental trauma.

KEY WORDS: post-traumatic stress disorder, combat trauma, diagnostic criteria, peritraumatic stress disorder

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

CITATION: Sukiasyan S.G. Posttraumatic or Peritraumatic Disorders: A Diagnostic Dilemma // *Sovrem. ter. psih. rasstrojstv* [Current Therapy of Mental Disorders] – 2022. – No. 3. – Pp. 3–13 – DOI: 10.21265/PSYPH.2022.69.67.001 [in Russian]

CONFLICT OF INTEREST: author declare no conflict of interest.

Введение

Одной из актуальнейших проблем современной психиатрии является проблема психической травмы и посттравматических расстройств [1–6]. По поисковым словам «ПТСР», «посттравматическое стрессовое расстройство» на русском и английском языках в системе Google Scholar было обнаружено 986 710 источников (дата просмотра – 28.06.2022). И, несмотря на это, многие диагностические вопросы остаются спорными. В настоящей статье речь пойдет, прежде всего, об интерпретации боевого посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) и подходах к адекватной его диагностике. Сегодня в мире используются две классификации: МКБ-10, предложенная Всемирной Организацией Здравоохранения [7], и DSM-5 от Американской психиатрической ассоциации [8]. Обе организации предложили классификацию ПТСР, а также выделили три типа клинических форм. Однако они все же создали путаницу и в некоторых аспектах противоречат друг другу по клиническим критериям и хронологическим нормам.

Актуальность

Классификации определяют ПТСР как «психогенное заболевание, обусловленное воздействием исключительного, неординарного, чрезвычайного стресса, способного вызвать дистресс у любого человека» [7, 8]. Несмотря на то что эта диагностическая категория была выделена еще в 1980 г. в DSM-3 [9], а в DSM-5 были представлены современные представления об этой патологии, до сих пор отсутствуют четкие теоретические концепции, определяющие подходы к изучению психологических и биологических механизмов развития посттравматических расстройств. Подробно описаны лишь клинические проявления ПТСР, однако под вопросом остается специфичность механизмов и клинических симптомов.

Сам факт выделения ПТСР в отдельную диагностическую категорию вряд ли можно определить как значительный прогресс в теоретическом понимании последствий психической травмы. По существу, как отмечает Е.В. Снедков, критерии ПТСР идентичны сформулированным еще К. Ясперсом диагностическим критериям реактивных состояний. Разница в том, что акцентируется неординарный характер реактивного воздействия. Но известно, что реактивность является одним из важных компонентов механизмов психологической защиты и, следовательно, может иметь место при любых психических расстройствах. Поэтому представляется неадекватным определять нозологическую специфичность, в частности, ПТСР, на основе фактора реактивности.

Если 40–50 лет назад, когда эта диагностическая категория выделялась из ряда других, неординарный характер травмы имел вполне конкретный смысл, то в последующем и тем более в наше время «неординарность» травмы все более размывается. Причина такой динамики видится нам в нарастающей стрессонасыщенности современной жизни; стресс имеет место практически при любых психических расстрой-

ствах, играя защитную, триггерную, этиологическую, патокинетическую роль. Участвовавшие необыденные «социогенные» события, такие как террористические акты, боевые действия, войны, сопровождаются глубокими травматическими переживаниями, психическими травмами, обуславливают многофакторность и полиморфность посттравматических расстройств [2, 10]. Поэтому представляется не совсем обоснованным рассматривать психическую травму как нозологический фактор для развития ПТСР.

Этиология практически всех психических расстройств остается гипотетической еще со времен Э. Крепелина. А патогенез этих расстройств, по определению Е.В. Снедкова, – «процесс динамический, в котором причина и следствие могут меняться местами» [4]. Возможно, из-за этого и в DSM, и в МКБ ПТСР рассматривается не как нозология, а как синдром. С одной стороны, расширение понятия стресса и вызванных им расстройств привело к тому, что наряду с ПТСР и по аналогии с ними стали выделять социально-стрессовые расстройства, радиационные поражения, военные синдромы, имеющие много общего в психопатологических проявлениях, основанных на «необыденных переживаниях», что позволяло еще в первых работах, посвященных этой проблеме, говорить о «синдроме катастрофы» [11, 12], хотя психопатологические расстройства в экстремальных ситуациях имеют много общего с теми расстройствами, которые развиваются в неэкстремальных условиях. Несмотря на расширение этой группы расстройств, существуют работы, ставящие под сомнение правомерность выделения ПТСР как самостоятельной нозологической единицы [12–14]. С другой стороны, оказалось, что после психической травмы развиваются не только острые стрессовые расстройства и ПТСР, но и депрессивные, тревожные и другие расстройства.

Гипотеза

Исследования ПТСР в течение 30 лет позволяют нам выдвинуть рабочую гипотезу о клинической динамике и трансформации как самого понятия травмы, так и ее клинических проявлений: во-первых, ПТСР из социально-психологического феномена переросло в преимущественно клинический [15, 16]; во-вторых, боевая травма у бывших участников войны в определенных социально-политических и экономических условиях перерастает в моральную травму [17]; в-третьих, ПТСР всегда сочетается одновременно или последовательно с какой-либо соматической или психической патологией; чаще всего это органическое поражение мозга [18–20]; в-четвертых, травма не всегда приводит к формированию ПТСР (и/или острого стрессового расстройства (ОСР)) [21]. Предлагаемые в классификациях диагностические критерии адекватны для довольно ограниченного круга посттравматических расстройств, и диагностика других клинических проявлений постстресса требует других подходов и критериев.

Говоря о психической травме и ее последствиях, мы имеем в виду реакции, возникающие в результате события экстремального характера, выходящего

за пределы обычных человеческих переживаний, вызывающих сильный страх, ужас, ощущение беспомощности [22, 23]. Как стрессогенный феномен психическая травма характеризуется тремя основными признаками-критериями: она наступает внезапно и неожиданно, создает угрозу жизни и психофизической целостности организма и личности, находится вне пределов нормального обыденного жизненного опыта. Наш опыт исследования этой патологии позволяет добавить четвертый критерий, о чем будет сказано далее.

Цель исследований, посвященных изучению боевого стресса и его последствий и обобщенных в данной статье, – выделить и исследовать среди ряда клинических, психологических, биологических и социальных факторов те из них, которые играют ведущую роль в формировании и развитии клинических проявлений в структуре расстройств, возникающих после боевой травмы. Мы по возможности исходили из тех тенденций, которые разрабатываются в проекте RDoC (Research Domain Criteria) на основе новой психиатрической парадигмы [24, 25]. Целью проводимого нами исследования было изучение основных форм психопатологических расстройств, выявляемых у участников боевых действий, оценка степени выраженности этих расстройств и установление их диагностических рамок. Была поставлена задача исследовать возможные корреляции и взаимозависимости между тяжестью травмы, характером боевых действий и личностным и психопатологическим профилем комбатантов, изучить вопросы предикции ОСР и ПТСР, выявить характер психопатологических нарушений, а также определить диагностические рамки известных обусловленных стрессом расстройств, описать характерные клинические симптомы, выявить наиболее существенные факторы, способствующие развитию психопатологической симптоматики, и тем самым определить понятие и границы ПТСР, его диагностические критерии. В данной статье мы представляем диагностический алгоритм.

ПТСР: болезнь, синдром или психологическая реакция

Простой ретроспективный взгляд на некоторые события XX в. объясняет появление широкого интереса к ПТСР со стороны специалистов психического здоровья: две мировые войны, атомная бомбардировка японских городов, десятки войн локального характера, массовые геноциды, террористические акты и другие катастрофические антропогенные бедствия. Из сферы деятельности интернистов во второй половине XIX в. начале XX в. проблема перешла в поле интересов психологов, а далее – к психиатрам. В наше время проблема ПТСР стала междисциплинарной, выявившей такие аспекты травматического стресса и его последствий, как нейробиологические, нейромедиаторные, воспалительные, морфологические механизмы и нарушения мозговой и психической деятельности [26].

Прежде всего заметим, что ни одна классификация психических расстройств не отражает реальную

природу ПТСР. Обе классификации гипертрофируют роль психической травмы как этиологического фактора, фиксируя только клинические и хронологические критерии. Такой подход в отношении к боевой травме недостаточен. Боевая травма – это не просто стресс, даже не только неординарный стресс, как отмечается в классификациях. Это феномен более объемный, массивный, сложный. Это и психическая, и физическая, и социальная, и моральная травма. Это травма, поражающая все глубинные и поверхностные слои и фундамент личности индивида, его социально-психологическую и биологическую сущности. Боевая травма возникает в ходе боевых действий, но в неблагоприятных условиях продолжается в течение всей жизни экс-комбатанта. Более того, она оказывает деструктивное влияние на последующие поколения по механизмам как возможного генетического наследования приобретенных патологических изменений [27], так и социального наследования (с учетом особых проблемных взаимоотношений в их семьях) [28].

В аспекте боевой травмы в литературе обычно рассматриваются вьетнамская и афганская войны, война в «Заливе», иракская кампания «Буря в пустыне», война на Фолклендских островах [29–31]. Отмечается сходство между ними и менее масштабными, более локальными боевыми действиями. Во многих исследованиях подчеркивается роль интенсивности боевой травмы, что способствует развитию в последующем ПТСР [32]. Но проблема в том, что травма в той или иной степени выраженности может предшествовать и развитию других психических расстройств, таких как депрессивные, тревожные, диссоциативные, личностные, она может вызвать и когнитивные нарушения, патологию ощущений, соматические симптомы [33]. Все это ставит под сомнение ведущую роль психической травмы как основного фактора развития ОСР и ПТСР.

Материал и методы

Настоящее исследование опирается на многолетний опыт автора по исследованию посттравматических расстройств у пострадавших от Спитакского землетрясения в 1989 г., жертв социально-политического и экономического кризиса в Армении в 90-е годы прошлого века, затем – участников первой карабахской войны, которая дала нам богатый опыт в области изучения ПТСР [34], наконец, – на исследование постстрессовых расстройств, выявленных у участников 44-дневной войны в Арцахе. Должен заметить, что в 1990-е мы имели дело исключительно с ПТСР, а не с острыми стрессовыми реакциями, потому что в те годы пострадавшие военнослужащие переживали свои травмы и страдания в лучшем случае в полевых госпиталях, в худшем – на поле боя. И только спустя месяцы и годы у них появилась возможность обратиться за медицинской врачебной помощью.

Сегодня картина иная. Раненые и пострадавшие оказывались в госпиталях буквально через несколько часов. Под нашим наблюдением за время войны и до конца 2020 г. оказалось 104 комбатанта.

Исследованная группа с точки зрения воинской обязанности состояла из военнослужащих срочной службы, офицеров, контрактников, добровольцев и мобилизованных лиц. Каждый из них подвергся боевой психической травме (лица с выраженными физическими травмами направлялись в соответствующие медицинские учреждения). Все пациенты прошли клинико-психопатологическое, психологическое и психометрическое обследование. Были использованы опросник выраженности психопатологической симптоматики SCL-90-R, Миссисипский опросник для боевого ПТСР и личностный опросник Шмишека. В обязательном порядке проводились стандартные инструментальные и лабораторные исследования. Было обследовано 104 участника войны в Арцахе в возрасте от 18 до 50 лет, средний возраст которых составлял $29,98 \pm 8,17$ лет. Подавляющее большинство пациентов имели среднее (47,1 %) и высшее (45,2 %) образование. Большинство из них были женаты (54,8 %). По типу воинской обязанности они были представлены следующим образом: офицеры (31,7 %), солдаты срочной службы (20,2 %), контрактники (10,6 %), мобилизованные (21,2 %) и добровольцы (16,3 %). Все пациенты поступали на стационарное лечение по направлению медицинских структур министерства обороны. Обследование, лечение и выписка их осуществлялись добровольно и на основе их информированного согласия.

Для понимания сути ПТСР и выработки подходов к адекватной диагностике всю совокупность данных рассматривали в виде диагностического алгоритма, состоящего из четырех блоков: 1) оценка психопатологического состояния и стрессогенных последствий; 2) оценка личностных особенностей и их роли в развитии психопатологии посттравмы; 3) оценка наиболее существенных параметров – факторов риска и предикторов; 4) оценка боевой ситуации. Близкий подход был апробирован нами ранее и показал свою продуктивность [35].

Психопатологические состояния и стрессогенные последствия

Как свидетельствует наш опыт, основанный на двух карабахских войнах, у участников боевых действий выявляются не только «обусловленные стрессом расстройства» (F43), но и другие психические расстройства. В ходе боевых действий у травмированных комбатантов наблюдались острые транзиторные психотические расстройства, которые интерпретировались как психогенные, поскольку во многом соответствуют критериям психогенных реактивных расстройств и ставят даже проблему дифференциации их с расстройствами деструктивно-аутистического или аффективного спектров [36–38]. У 77 комбатантов (74 %) – участников второй карабахской войны, согласно критериям МКБ-10, были выявлены обусловленные стрессом расстройства, а у 27 (26 %) – различные «нестрессовые» расстройства, среди которых и острые психотические (F22, F23), и депрессивные эпизоды (F32), и психические расстройства вследствие повреждения или дисфунк-

ции головного мозга (F06) в форме аффективных, тревожных и диссоциативных расстройств, и расстройства личности и поведения вследствие болезни, повреждения и дисфункции головного мозга (F07), а также тревожно-фобические (F40) и тревожные расстройства (F41) [21]. То есть примерно у каждого 4-го комбатанта была реакция на травматическое воздействие, а не ОСР. Следовательно, психическую реакцию на чрезвычайный стресс нельзя рассматривать как специфическую реакцию. Это **первая особенность реагирования на травму**.

Далеко не всегда боевой стресс вызывает «классические» ОСР. Миссисипский опросник боевого ПТСР выявил у 39 комбатантов (37,5 %) ПТСР уже спустя 1–2 недели после травмы. Здесь проявляется **вторая особенность реагирования на травму** – на стадии ОСР (по критериям МКБ, и DSM) появляются клинические признаки ПТСР, которые должны проявиться не менее чем через 6 месяцев по МКБ-10 или через 1 месяц по DSM-5.

В литературе по ПТСР также приводятся подтверждения того, что боевая травма может вызвать как развитие постстрессовых расстройств, так и неспецифические реакции «посттравматического» типа на экстремальный стресс [39]. Так, A.Y. Shalev с соавторами [40] подчеркивают, что любая травма может осложниться как депрессией, так и ПТСР. R. Mayou с соавторами [41] описывают психологические последствия психической травмы в виде заторможенности, гипервозбудимости, острого страха, болевых ощущений, очевидной непропорциональной инвалидности, тревожных расстройств, необъяснимых соматических симптомов, депрессий, семейных проблем, посттравматических симптомов, симптомов избегания и фобических расстройств. В этом ряду Ford J.D. [42] выделяет неуточненные расстройства экстремального стресса (Disorders of extreme stress not otherwise specified – DESNOS) наряду с ПТСР. Развитие DESNOS связывается автором с такими факторами, как травмы раннего детства и участие в деструктивных действиях в зоне военных операций, подчеркивается значение экстремального уровня переживаний травмы, характерологических дисфункций.

В наших ранних исследованиях было показано, что у участников боевых действий наблюдаются значительные отклонения в различных сферах психической деятельности. Это агрессивность, возбудимость, подавленность, ранимость, тревожность, которые под влиянием различных факторов проявляли тенденцию к прогрессированию [35]. Психопатологический профиль расстройств у комбатантов отличался выраженной вариабельностью и нестабильностью, которые описываются как: а) психологически понятные реакции, б) психовегетативные нарушения с выраженным эмоциональным компонентом, в) состояния эмоционального шока, спутанности, диссоциативных расстройств с вариабельными клиническими симптомами: навязчивые воспоминания, избегающее поведение [43], дистанцирование от людей [44], притупленность эмоций [45, 46], интенсивные психовегетативные проявления [46], вспыльчивость и агрессивность, повышенная

чувствительность и ранимость, нарушения сна, ночные кошмары, перцептивные ощущения (запахи дыма, пороха, крови, пота, горючих материалов) [46], дефицит концентрации внимания [47], снижение рабочей памяти и внимания [48, 49], симптом «укороченного будущего» [50].

Третья особенность реагирования на травму заключается в том, что симптомы острого расстройства наблюдались на 4, 5, 10-е и более сутки патологического состояния, тогда как они должны были наблюдаться в течение 48–72 часов после травмы. Это также подтверждает точку зрения, что боевая травма выступает не как специфический причинный фактор, а как стимулирующий или катализирующий фактор. Постстрессовые реакции на боевую травму в отмеченных хронологических рамках проявлялись описанными нами в более ранних исследованиях разными типами и уровнями невротических, аффективных, диссоциативных, личностных и других расстройств [20, 32, 35, 51–53].

В контексте принципов, заложенных в основу современных классификаций, ПТСР представляет собой всего лишь синдром – типовое неспецифическое патологическое состояние, которое может встречаться в структуре разных психических расстройств. Выделяется довольно строгий круг симптомов, относимых именно к собственно ПТСР, на основе которых даже создана методика исследования данного контингента пострадавших – шкала для клинической диагностики ПТСР (Clinician Administered PTSD Scale – CAPS), разработанная в 1990 г. Национальным центром ПТСР США (National Center for PTSD, Boston, USA) [54]. Но клиническая практика свидетельствует об ином течении и развитии расстройств, обусловленных неординарным стрессом.

Оценка личностных особенностей и их роли в развитии психопатологии посттравмы

В плане диагностики ПТСР следует исходить из того, что клиническая картина ПТСР определяется совокупным взаимодействием факторов, обуславливающих уязвимость комбатантов. Среди них такие, как общее состояние здоровья, возраст, преморбидная отягощенность, социально-экономический статус, профиль симптомов, длительность переживания травмы и степень травматизации, употребление психоактивных средств [4]. Имеют значение социально-психологические факторы, в первую очередь личностный, роль которого в диагностике ПТСР отмечают и другие исследователи [55]. Проведенное нами исследование показало статистически значимую обусловленность посттравматических проявлений личностными особенностями комбатантов. Подавляющее большинство комбатантов (66,3 %) обнаруживало экзальтированные черты характера как в чистом, так и в сочетанном вариантах. Экзальтированные лица отличаются высокой пластичностью, интенсивностью и изменчивостью эмоциональных реакций. Они довольно полярны в своих проявлениях, легко переходят из одной крайности в другую,

от состояния восторга к состоянию печали, бурно реагируют на любые события. Их эмоции сопровождаются выраженными соматовегетативными реакциями (дрожь, холодный пот, тахикардия, удушье). Экзальтированные лица больше альтруисты, чем эгоисты; они склонны к сопереживанию и состраданию. В стрессогенной ситуации они проявляют такие дезадаптивные реакции, как зависимость от настроения, недостаточный самоконтроль в виде раздражительности, вспыльчивости, нетерпеливости, тревогу и панику, избегание трудностей, склонность к самообвинению, эгоизм. Они избегают людных мест, даже встречи с родными, чему способствуют, с одной стороны, депрессивное настроение и навязчивые феномены, с другой – личностные predispositions, такие как чувство собственной неадекватности и неполноценности, дискомфорт в межличностном общении, негативные ожидания во взаимоотношениях с другими людьми; непрерывные, непреодолимые и чуждые Я мысли, импульсы и действия.

Формы поведения определяются соотношением базисных черт личности «поиск нового – избегание опасности» по С.Р. Cloninger [56–58]. Физиологическим эквивалентом категорий «поиск» и «избегание» служит биоэнергетическая составляющая человека – агрессия и агрессивность [35]. На высокую отрицательную эмоциональность в сочетании с низкой позитивной эмоциональностью указывает М.В. Miller [59]. Эти особенности предрасполагают травмированного комбатанта к «интернализующей форме посттравматической реакции, характеризующейся выраженным социальным избеганием, тревогой и депрессией» [59]. Y. Xip с соавторами связывали с различными аспектами реакций на стресс такие личностные черты, как нейротизм, экстраверсию и открытость [60]. Личностный фактор как предиктор сам преобразуется под влиянием психической травмы, видоизменяя существующие взаимоотношения «человек – среда», и приводит к развитию ПТСР [4]. В более чем половине случаев (55,4 %) развитие ПТСР обусловлено доминирующим психологическим профилем личности (по симптоматическому опроснику SCL-90-R), шкалами «депрессия», «навязчивость» и «враждебность», т. е. наличием подавленного настроения, навязчивых феноменов и агрессивными тенденциями у пациентов [21].

Наиболее существенные параметры – факторы риска и предикторы

Источником психических расстройств являются не сама боевая травма и травматическая ситуация, а тот негативный смысл, который вкладывает комбатант в это событие. Подтверждением этого служат статистически значимые различия в степени выраженности ПТСР в зависимости от возраста военнослужащих, их семейного статуса, в целом жизненного опыта комбатанта. Травма есть утрата жизненно важных смыслов [61], это негативные смысловые переживания, негативные смыслообразования и смыслопорождения [62]. Смыслы, в свою

очередь, формируются в реальных условиях жизни под влиянием различных социально-психологических факторов, позволяющих воспринять, понять, оценить, действовать в соответствии со своими морально-нравственными нормами, личностными паттернами, жизненным опытом. Психологическим аспектам психотравмы, в частности жизненным событиям, включая отношение личности к угрожающей ситуации с учетом моральных ценностей, религиозного и идеологического мировоззрения, придается ведущее значение. Травма затрагивает не только глубинные эмоциональные слои психики, но и онтогенетически более поздние и ранимые когнитивно-идеаторные уровни, мировоззренческие установки, систему мотиваций, о чем свидетельствуют нарастание личностной тревожности и конфликтности, нарушение адекватности самооценки, снижение устойчивости к внешним воздействиям. Катамнестические наблюдения за экс-комбатантами, пережившими травматический стресс, выявляют выраженные признаки социальной дезадаптации, личностного кризиса и психопатологических расстройств в виде тревожности, раздражительности, эмоциональной отчужденности, ангедонии, навязчивых переживаний, бессонницы, кошмарных сновидений, импульсивности, враждебности, соматизированных нарушений [63, 64].

Насколько бы спорными не представлялись вопросы дифференциации и верификации тех или иных факторов риска ПТСР, все же большинство авторов говорит о конкретных факторах, условиях и событиях, которые представляются как необходимые и достаточные для развития этих расстройств. В литературе перечисляются факторы-предикторы клинического [65, 66], динамического [67], личностного [45], внеличностного характера [67–69]. В качестве факторов-предикторов выделяют травму и ее интенсивность, остроту и тяжесть симптоматики, психическое расстройство в анамнезе, семье, раннюю травматизацию, негативный воспитательный опыт, низкий уровень образования, а также женский пол, генетические и нейроэндокринные факторы, нейротизм, избегающее поведение, степень подготовленности к неожиданным событиям и реакции на них, наличие социальной поддержки [22]. Предрасполагающим фактором может стать физиологическое состояние в момент получения травмы, особенно соматическое истощение на фоне нарушения стереотипа сна и приема пищи [70, 63]. Сама боевая травма, по существу, является «сенситизирующим психику воинов» фактором, «приобретенным предрасположением». Об этом говорили еще в первой половине прошлого века [71–73].

Все перечисленные факторы были оценены психологическими тестами после травматического события, но их значимость окажется выше, если они будут оценены до переживания травмы [46, 74, 75]. При тестировании лиц до воздействия травмы была получена иная картина. Исследования, проведенные на пожарниках, но не при боевом ПТСР, выявили определенные индивидуальные различия в реактивности на стрессоры, трудности в обучении, склонность к катастрофическому мышлению. В травмирующей

ситуации у этих людей выявляются худшие результаты [76]. Отмеченные факторы-предикторы, прямо пропорционально связанные с вероятностью формирования ПТСР [77], мы рассматриваем как факторы личностной уязвимости.

Боевая травма, бесспорно, является самым необходимым условием для возникновения и развития ПТСР. Но спорной остается проблема специфичности самой травмы. Неоднозначные временные рамки («ограничительный критерий длительности») для ОСТ по двум классификациям – 48 часов по критериям МКБ-10 для проявления клинических симптомов [7] и 72 часа согласно критериям DSM-5 [8] – действуют только у 10 % пострадавших. Для ПТСР – шесть месяцев по МКБ-10 и один по DSM-5. А симптомы ПТСР у многих пострадавших могут проявляться уже в первые дни после травмы, а не во временных рамках, определенных классификациями. Мы предполагаем, что боевая травма действует не как специфический этиологический, а как провоцирующий или катализирующий фактор, способствующий проявлению разнообразных форм посттравматического реагирования, формирование которых зависит от многих внешних и внутренних факторов. Чем тяжелее боевая травма и чем выше уровень острого стресса, тем больше риск возникновения последующих проблем со здоровьем [78]. Чем тяжелее катастрофические оценки последствий травмы в начальный период после травматического воздействия, тем выше возможность развития ПТСР [79]. Гипертрофированные и негативные оценки травматического события, тяжесть симптомов и выраженные убеждения о возможной будущей болезни увеличивают вероятность развития ПТСР [80]. Более быстрому и раннему появлению симптомов ПТСР способствует сочетание боевой травмы с черепно-мозговой травмой, баротравмой в зоне боевых действий. Об этом говорят и другие авторы [81, 82].

Нами было показано, что предикативное значение для раннего развития ПТСР имеют некоторые симптомы – головокружения, головная боль, плач, симптомы «батальные голоса» и «батальные сцены», а также симптомокомплексы, близкие по сути и содержанию симптому: конфликтность и агрессивность, угрюмость и подавленное настроение, расстройства сна и кошмарные сновидения, шум в ушах, головные боли и снижение слуха [21]. Статистически значимыми оказались связи между последними симптомами – шум в ушах, головные боли и снижение слуха. Эта совокупность симптомов обуславливает 11,2 % случаев возникновения дисперсии ПТСР и определяется в 66,3 % случаев. Ее можно рассматривать как основу церебралитического синдрома – предиктора последующего боевого ПТСР.

Оценка боевой ситуации

Клиническим проявлениям ПТСР посвящено большое количество статей на материалах различных больших и малых войн, локальных боевых действий, вооруженных конфликтов. Однако нам не встречалось работ, исследующих клинику травматических расстройств в связи со спецификой боевых событий.

Авторы в основном подчеркивают связь между травматическим опытом и тяжестью или разнообразием многих клинических симптомов. Наиболее значительные исследования в этом отношении связаны с двумя известными войнами – корейской и вьетнамской. Клиническая картина острых и отдаленных травматических расстройств достаточно вариабельна в зависимости от вида травмы, степени тяжести и индивидуальных особенностей человека [83]. Но все формы расстройств и реакций имеют один общий корень – боевую психическую травму. Психическая травма как стрессогенный феномен характеризуется тремя основными признаками-критериями: 1) она наступает внезапно и неожиданно, 2) создает угрозу жизни и психофизической целостности организма и личности, 3) травма находится вне пределов нормального обыденного жизненного опыта. В качестве четвертого критерия, исходя из особенностей арцахской войны, мы рассматриваем *невидимость и недосыгаемость источника травмы, но ее реальность в ощущениях для комбатантов*.

Травма, пережитая нашими пациентами в условиях 44-дневной войны в Арцахе, имела особенности, которые заключались в некоторых характеристиках войны.

Во-первых, это была, как определяют специалисты, война пятого поколения, которая опиралась не на военную мощь, не на боевой потенциал государства в достижении стратегических целей, а на информационно-психологическое давление на население страны, ее государственный аппарат и на высокие наукоемкие технологии. В этой войне противник применял такие виды оружия, которые полностью изменили характер войны в целом. Практически весь процесс вооруженной борьбы протекал в виде нанесения дальних массированных ударов высокоточным наземным и воздушным оружием по военно-экономическим и социальным объектам, по живой силе, с широким применением средств радиоэлектронной борьбы.

Во-вторых, большинство военнослужащих, особенно в первые 1–2 недели войны, отмечали, что не было прямых контактов с живой силой противника, вместо этого они находились под прямым огнем беспилотных летающих аппаратов, артобстрелов и ракетных ударов. В этих условиях источник угрозы вызывал у военнослужащих чувство неопределенности ввиду неконгруэнтности ситуации, т. е. абсолютной новизны опыта переживаний от ударов и принципиального разногласия с внутренней картиной «войны», с тем, во что они верили, переживали и чего они ожидали до прибытия в зону боевых действий. В частности, у них не было возможности защитить себя (пойти в атаку, отступить под огнем, уйти в укрытия), нанести ответный удар, прийти на помощь раненым товарищам. В этом нам представляется совершенно новый и особый характер последней войны, который обусловил ряд клинических и хронологических особенностей у ее участников.

В-третьих, травма была, безусловно, экстраординарной. Но в условиях любой травмы у личности имеются возможности реагировать на нее в пределах возможностей защитных механизмов – инстинктив-

ных, психологических, поведенческих. Травмированная личность стремится защитить и обезопасить себя как адаптивными, так и дезадаптивными способами. Практически все наши пациенты подчеркивали один существенный факт – «огонь лился на них сверху, и не было никакой возможности ответить на них контрударом, не было возможности защитить себя и прийти на помощь раненым товарищам». Все это приводило в итоге к таким расстройствам, которые не укладываются в рамки «острых реакций на стресс» (по МКБ-10) или «острых стрессовых расстройств» (по DSM-5). Симптомы же ПТСР, которые, согласно двум классификациям, должны развиваться спустя месяцы, отмечались буквально с первых моментов травмы.

Такой характер травмы привел к развитию расстройств, которые не вписываются в границы диагностических категорий, имеющих в МКБ-10 и в DSM-5. Симптомы ПТСР, для развития которых требуются недели или месяцы, проявлялись буквально в течение нескольких часов после травмы. Это **четвертая особенность боевой травмы и ее последствий**.

Заключение

Таким образом, ПТСР у ветеранов боевых действий, безусловно, является клинической реальностью. Однако проведенное нами исследование показало, что не всегда боевой стресс вызывает ОСТР, а симптомы ПТСР выявляются уже спустя 1–2 недели после травмы, что противоречит общепринятым подходам, заложенным в МКБ-10 и DSM-5. То есть симптомы острого травматического стресса не позволяют адекватно идентифицировать психопатологические нарушения, которые в конечном счете трансформируются в ПТСР. Вопреки хронологическим критериям и рамкам DSM-5 и МКБ-10, исследование выявило ПТСР у более чем трети обследованных комбатантов уже в первые дни после травмы. Почти у каждого четвертого комбатанта выявлялись острые психотические и аффективные (депрессивные), тревожные, диссоциативные и другие расстройства вследствие дисфункции головного мозга.

Боевая психическая травма действует как провоцирующий или катализирующий фактор. Появление симптомов ПТСР на ранних этапах травмы, возможно, объясняется сочетанием психической травмы с тяжелой баротравмой в зоне боевых действий, а также психологическим и технологическим воздействием противника. В их формировании имеет значение и личностный фактор. Подавляющее большинство комбатантов проявляло экзальтированные черты характера. Наиболее тяжелые проявления ПТСР отмечались у военнослужащих срочной службы как наиболее молодых, не обремененных семейными проблемами и не умудренных жизненным опытом.

Симптомы ПТСР выявили сильные корреляционные положительные связи с показателями шкалы SCL-90-R: «соматизация», «навязчивость», «межличностная сензитивность», «депрессия» и «враждебность». При этом кроме выраженной корреляции между выше отмеченными параметрами выраженность показателей «депрессия», «навязчивость» и «враждебность»

имела обуславливающее значение для ПТСР, т. е. развитие ПТСР в 55,4 % случаев было обусловлено наличием подавленного настроения, навязчивых феноменов в психопатологии развивающегося расстройства и агрессивными тенденциями у пациентов. Чем тяжелее клиническая картина ПТСР, тем менее были выражены тревожно-фобические симптомы, такие как нервозность, напряженность и дрожь, состояния паники, чувство опасности, опасения и страхи, иррациональные реакции.

С признанием факта клинической реальности боевого ПТСР возникает масса вопросов, связанных с нозологическими и онтологическими аспектами этой проблемы. Во-первых, выраженная экстраординарная боевая травма, которой подверглись все наши пациенты, вызвала у них различные формы патологии – от острых стрессовых реакций до острых транзиторных психотических расстройств. То есть критерий «необыденности» травматических переживаний теряет свою диагностическую значимость. Иными словами, «неординарная травма» как ведущий диагностический критерий ПТСР обесценивается, поскольку она также способствует возникновению ряда других психических расстройств. Во-вторых, требуют уточнения хронологические критерии ПТСР, которые в существующих рамках создают больше проблем, чем позволяют их разрешать. В-третьих, возникает проблема разграничения не только ОСР и ПТСР, но и проблема разграничения нормальных реакций на травму, разнообразные, личностно обусловленные формы которых представляются психологически понятными и адекватными. Возникает необходимость различать симптомы как проявления болезни и как реактивные формы поведения. Первичные реакции на травматические события возникают как адаптивные, направленные на преодоление ситуации и на выживание. И в этот процесс вовлекаются все фи-

зиологические и психологические ресурсы организма и механизмы совладения. И в случаях, где они оказываются недостаточными, процесс адаптации трансформируется в дезадаптивный и развиваются патологические формы противостояния травме – острые стрессовые расстройства, тревожные, депрессивные и другие расстройства.

Все вышеотмеченное позволяют говорить о «перитравматических расстройствах», а не о трех известных посттравматических клинических формах, границы которых являются нечеткими, а критерии – достаточно спорными. Когда мы говорим о «перитравматических расстройствах», мы имеем в виду реакции и состояния, возникающие в ответ на экстремальное событие, – событие, выходящее за рамки обычного человеческого опыта, вызывающее чувство ужаса, беспомощности, незащитности и безысходности. Такой подход обусловлен тем, что границы между клиническими проявлениями посттравмы достаточно аморфны и во многом пересекаются, хронологические критерии определения острых и посттравматических расстройств как в МКБ-10, так и в DSM-5 далеки от клинической реальности. Более того, обе классификации предлагают разные хронологические рамки. Категория «перитравматических расстройств» заменяет диагнозы «острый стресс» и «посттравматический стресс», она включает в себя все расстройства, возникающие после неординарной боевой психической травмы, и без нее они не могли появиться. Развитие различных клинических проявлений имеет один корень – экстраординарную травму. Эти расстройства не существовали бы, если бы не такая травма. Исходя из отмеченных особенностей травмы и клинического разнообразия психопатологических феноменов после травмы, мы предпочитаем говорить о перитравматических расстройствах.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Литвинцев С.В., Снедков Е.В., Резник А.М. Боевая психическая травма: руководство для врачей. – М.: Медицина, 2005. – 432 с.
- Посттравматическое стрессовое расстройство / ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России; под ред. В.А. Солдаткина. – Ростов н/Д: Изд-во РостГМУ, 2015. – 624 с.
- Снедков Е.В. Боевая психическая травма (клинико-патогенетическая динамика, диагностика, лечебно-реабилитационные принципы): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 1997. – 50 с.
- Снедков Е.В. Проблема нозологической самостоятельности посттравматического стрессового расстройства // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2009. – № 109 (12). – С. 8–11.
- Ford J.D., Courtois C.A. Complex PTSD and borderline personality disorder // *Borderline Personality Disorder and Emotion Dysregulation*. – 2021. – Vol. 8 (1). – P. 16. – DOI: <https://doi.org/10.1186/s40479-021-00155-9>
- Schnurr P.P. PTSD: 30 Years on // *Journal of Traumatic Stress*. – 2010. – Vol. 23 (1). – Pp. 1–2. – DOI: <https://doi.org/10.1037/O022-006X.68.5.748>
- МКБ-10: классификация психических и поведенческих расстройств. Клинические описания и указания по диагностике / пер. под ред. Ю.Л. Нуллера, С.Ю. Циркина. – СПб.: Адис, 1994. – 304 с.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. – 5th ed. – Arlington: American Psychiatric Association, 2013.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (3rd Edition). – Washington, DC: American Psychiatric Association, 1980.
- Kessler R.C., Aguilar-Gaxiola S., Alonso J. et al. Trauma and PTSD in the WHO World Mental Health Surveys // *European Journal of Psychotraumatology*. – 2017. – Suppl. 5. – DOI: <https://doi.org/10.1080/20008198.2017.1353383>
- Litvintsev S.V., Snedkov E.V., Reznik A.M. *Boevaya psikhicheskaya travma: rukovodstvo dlya vrachei*. – M.: Meditsina, 2005. – 432 s.
- Posttravmaticheskoe stressovoe rasstroistvo / GBOU VPO RostGMU Minzdrava Rossii; pod red. V.A. Soldatkina*. – Rostov n/D: Izd-vo RostGMU, 2015. – 624 s.
- Snedkov E.V. *Boevaya psikhicheskaya travma (kliniko-patogeneticheskaya dinamika, diagnostika, lechebno-reabilitatsionnye printsipy): avtoref. dis. ... d-ra med. nauk.* – SPb., 1997. – 50 s.
- Snedkov E.V. *Problema nozologicheskoi samostoyatel'nosti posttravmaticheskogo stressovogo rasstroistva // Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. – 2009. – № 109 (12). – S. 8–11.
- Ford J.D., Courtois C.A. *Complex PTSD and borderline personality disorder // Borderline Personality Disorder and Emotion Dysregulation*. – 2021. – Vol. 8 (1). – P. 16. – DOI: <https://doi.org/10.1186/s40479-021-00155-9>
- Schnurr P.P. *PTSD: 30 Years on // Journal of Traumatic Stress*. – 2010. – Vol. 23 (1). – Pp. 1–2. – DOI: <https://doi.org/10.1037/O022-006X.68.5.748>
- MKB-10: klassifikatsiya psikhicheskikh i povedencheskikh rasstroistv. Klinicheskie opisanija i ukazaniya po diagnostike / per. pod red. Yu.L. Nullera, S.Yu. Tsirkina*. – SPb.: Adis, 1994. – 304 s.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. – 5th ed. – Arlington: American Psychiatric Association, 2013.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (3rd Edition). – Washington, DC: American Psychiatric Association, 1980.
- Kessler R.C., Aguilar-Gaxiola S., Alonso J. et al. *Trauma and PTSD in the WHO World Mental Health Surveys // European Journal of Psychotraumatology*. – 2017. – Suppl. 5. – DOI: <https://doi.org/10.1080/20008198.2017.1353383>

11. Wallace A.F.C. Tornado in Worcester: An exploratory study of individual and community behavior in an extreme situation // National Academy of Sciences-National Research Council Publication. – 1956. – No. 392 [Disaster Study No. 3].
12. Hyams K.C., Wignall F.S., Roswell R. War Syndromes and Their Evaluation: From the U.S. Civil War to the Persian Gulf War // Ann Intern Med. – 1996. – Vol. 125. – Pp. 398–405.
13. Александровский Ю.А. Социально-стрессовые расстройства // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 1992. – № 2. – С. 5–10.
14. Yehuda R., McFarlane A.C. Conflict between current knowledge about posttraumatic stress disorder and its original conceptual basis // Am J Psychiatry. – 1995. – Vol. 152. – Pp. 1705–1713.
15. Сукиасян С.Г., Тадевосян М.Я. Об этиопатогенетических соотношениях при боевом ПТСР: состояние проблемы // Психология и психотехника. – 2010. – № 7. – С. 86–95.
16. Сукиасян С.Г., Тадевосян М.Я. Посттравматические стрессовые расстройства: медицинская и социально-психологическая проблема в Армении // Российский психиатрический журнал. – 2010. – № 5. – С. 59–69.
17. Сукиасян С.Г., Тадевосян М.Я. Боевой травматический стресс: психическая или моральная травма? // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2010. – № 3. – С. 4–7.
18. Сукиасян С.Г., Тадевосян М.Я. Роль черепно-мозговой травмы в динамике боевого посттравматического стрессового расстройства // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2014. – Т. 114, № 4. – С. 16–24.
19. Сукиасян С.Г., Тадевосян М.Я. Посттравматическое стрессовое расстройство: из функционального в органическое // Психиатрия. – 2011. – № 1. – С. 59–69.
20. Сукиасян С.Г. О некоторых аспектах динамики посттравматических стрессовых расстройств у участников боевых действий // Социальная и клиническая психиатрия. – 2009. – Т. 19, вып. 1. – С. 12–18.
21. Sukiasyan S.G., Tadevosyan M.Ya., Babakhanyan A.A., Grigoryan A.K. Acute stress reactions and disorders in participants of the war in Artsakh // EC Psychology and Psychiatry. – 2022. – Vol. 11 (5). – Pp. 25–43.
22. Ozer E.J., Best S.R., Lipsey T.L., Weiss D.S. Predictors of posttraumatic stress disorder and symptoms in adults: A meta-analysis // Psychological Bulletin. – 2003. – Vol. 129 (1). – Pp. 52–73. – DOI: <https://doi.org/10.1037/0033-2909.129.1.52>
23. Tortella-Feliu M., Fullana M.A., Pérez-Vigil A., Torres X., Chamorro J., Littarelli S.A., Solanes A., Ramella-Cravaro V., Vilar A., González-Parra J.A., Andero R. Risk factors for posttraumatic stress disorder: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses // Neuroscience and Biobehavioral Reviews. – 2019. – Vol. 107. – Pp. 154–165. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.09.013>
24. Insel T., Cuthbert B., Garvey M. et al. Research domain criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders // Am J Psychiatry. – 2010. – Vol. 167 (7). – Pp. 748–751. – DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.09091379>
25. Sanislow C.A. Updating the research domain criteria // World Psychiatry. – 2016. – Vol. 15 (3). – P. 222.
26. Wilson J.P. The historical evolution of PTSD diagnostic criteria // Everly G.S., Lating J.M. (eds). Psychotraumatology. – The Springer Series on Stress and Coping. Springer, Boston, MA., 1995. – Pp. 9–26. – DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-4899-1034-9_2
27. Van der Hart O., Brown P. Concept of psychological trauma // Am J Psychiatry. – 1947. – Vol. 12. – Art. no. 1691. – DOI: <https://doi.org/10.1176/ajp.147.12.1691>
28. Katrinli S., Stevens J., Wani A.H. et al. Evaluating the impact of trauma and PTSD on epigenetic prediction of lifespan and neural integrity // Neuropsychopharmacol. – 2020. – Vol. 45. – Pp. 1609–1616. – DOI: <https://doi.org/10.1038/s41386-020-0700-5>
29. Зеленова М.Е., Лазебная Е.О., Тарабрина Н.В. Психологические особенности посттравматических стрессовых состояний у участников войны в Афганистане // Психологический журнал. – 1997. – Т. 2. – С. 34–49.
30. Morgan III C.A., Grillon C., Southwick S.M. et al. Exaggerated acoustic startle reflex in Gulf War veterans with posttraumatic stress disorder // Am J Psychiatry. – 1996. – Vol. 153 (1). – Pp. 64–68. – DOI: <https://doi.org/10.1176/ajp.153.1.64>
31. O'Brien L.S., Hughes S.J. Symptoms of post-traumatic stress disorder in Falklands veterans five years after the conflict // British J. Psychiatry. – 1991. – Vol. 159. – Pp. 135–141. – DOI: <https://doi.org/10.1192/bjp.159.1.135>
32. Тадевосян М.Я., Сукиасян С.Г. Психическая травма, ее последствия и предрасполагающие факторы // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2011. – Т. 111, № 11. – С. 95–100.
33. Guina J., Baker M., Stinson K. et al. Should posttraumatic stress be a disorder or a specifier? Towards improved nosology within the DSM categorical classification system // Current psychiatry reports. – 2017. – Vol. 19 (10). – Pp. 1–11. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s11920-017-0821-7>
34. Сукиасян С.Г., Тадевосян А.С., Чшмаритян С.С., Манасян Н.Г. Стресс и постстрессовые расстройства: личность и общество. – Ереван: Асогик, 2003. – 343 с.
35. Сукиасян С.Г., Манасян Н.Г., Чшмаритян С.С. и др. Соматоформная динамика посттравматических стрессовых расстройств у участников боевых действий // Российский психиатрический журнал. – 2006. – № 3. – С. 78–85.
36. Резник А.М., Сюняков Т.С., Щербаков Д.В., Мартынюк Ю.Л. Психотические расстройства у ветеранов локальных войн // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2020. – Т. 120, № 6–2. – С. 31–36. – DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro202012006231>
11. Wallace A.F.C. Tornado in Worcester: An exploratory study of individual and community behavior in an extreme situation // National Academy of Sciences-National Research Council Publication. – 1956. – No. 392 [Disaster Study No. 3].
12. Hyams K.C., Wignall F.S., Roswell R. War Syndromes and Their Evaluation: From the U.S. Civil War to the Persian Gulf War // Ann Intern Med. – 1996. – Vol. 125. – Pp. 398–405.
13. Aleksandrovskii Yu.A. Sotsial'no-stressovye rasstroistva // Obozrenie psikiatrii i meditsinskoj psikhologii imeni V.M. Bekhtereva. – 1992. – № 2. – С. 5–10.
14. Yehuda R., McFarlane A.C. Conflict between current knowledge about posttraumatic stress disorder and its original conceptual basis // Am J Psychiatry. – 1995. – Vol. 152. – Pp. 1705–1713.
15. Sukiasyan S.G., Tadevosyan M.Ya. Ob etiopatogeneticheskikh sootnosheniyakh pri boevom PTSR: sostoyanie problemy // Psikhologiya i psikhotekhnika. – 2010. – № 7. – С. 86–95.
16. Sukiasyan S.G., Tadevosyan M.Ya. Posttravmaticheskie stressovye rasstroistva: meditsinskaya i sotsial'no-psikhologicheskaya problema v Armenii // Rossiiskii psikiatricheskii zhurnal. – 2010. – № 5. – С. 59–69.
17. Sukiasyan S.G., Tadevosyan M.Ya. Boeivoi travmaticheskii stress: psikhicheskaya ili moral'naya travma? // Obozrenie psikiatrii i meditsinskoj psikhologii imeni V.M. Bekhtereva. – 2010. – № 3. – С. 4–7.
18. Sukiasyan S.G., Tadevosyan M.Ya. Rol' cherepno-mozgovoi travmy v dinamike boevogo posttravmaticheskogo stressovogo rasstroistva // Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova. – 2014. – Т. 114, № 4. – С. 16–24.
19. Sukiasyan S.G., Tadevosyan M.Ya. Posttravmaticheskoe stressovoe rasstroistvo: iz funktsional'nogo v organicheskoe // Psikiatriya. – 2011. – № 1. – С. 59–69.
20. Sukiasyan S.G. O nekotorykh aspektakh dinamiki posttravmaticheskikh stressovykh rasstroistv u uchastnikov boevykh deistvii // Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya. – 2009. – Т. 19, vyp. 1. – С. 12–18.
21. Sukiasyan S.G., Tadevosyan M.Ya., Babakhanyan A.A., Grigoryan A.K. Acute stress reactions and disorders in participants of the war in Artsakh // EC Psychology and Psychiatry. – 2022. – Vol. 11 (5). – Pp. 25–43.
22. Ozer E.J., Best S.R., Lipsey T.L., Weiss D.S. Predictors of posttraumatic stress disorder and symptoms in adults: A meta-analysis // Psychological Bulletin. – 2003. – Vol. 129 (1). – Pp. 52–73. – DOI: <https://doi.org/10.1037/0033-2909.129.1.52>
23. Tortella-Feliu M., Fullana M.A., Pérez-Vigil A., Torres X., Chamorro J., Littarelli S.A., Solanes A., Ramella-Cravaro V., Vilar A., González-Parra J.A., Andero R. Risk factors for posttraumatic stress disorder: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses // Neuroscience and Biobehavioral Reviews. – 2019. – Vol. 107. – Pp. 154–165. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.09.013>
24. Insel T., Cuthbert B., Garvey M. et al. Research domain criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders // Am J Psychiatry. – 2010. – Vol. 167 (7). – Pp. 748–751. – DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.09091379>
25. Sanislow C.A. Updating the research domain criteria // World Psychiatry. – 2016. – Vol. 15 (3). – P. 222.
26. Wilson J.P. The historical evolution of PTSD diagnostic criteria // Everly G.S., Lating J.M. (eds). Psychotraumatology. – The Springer Series on Stress and Coping. Springer, Boston, MA., 1995. – Pp. 9–26. – DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-4899-1034-9_2
27. Van der Hart O., Brown P. Concept of psychological trauma // Am J Psychiatry. – 1947. – Vol. 12. – Art. no. 1691. – DOI: <https://doi.org/10.1176/ajp.147.12.1691>
28. Katrinli S., Stevens J., Wani A.H. et al. Evaluating the impact of trauma and PTSD on epigenetic prediction of lifespan and neural integrity // Neuropsychopharmacol. – 2020. – Vol. 45. – Pp. 1609–1616. – DOI: <https://doi.org/10.1038/s41386-020-0700-5>
29. Zelenova M.E., Lazebnaya E.O., Tarabrina N.V. Psikhologicheskie osobennosti posttravmaticheskikh stressovykh sostoyanii u uchastnikov voyny v Afganistane // Psikhologicheskii zhurnal. – 1997. – Т. 2. – С. 34–49.
30. Morgan III C.A., Grillon C., Southwick S.M. et al. Exaggerated acoustic startle reflex in Gulf War veterans with posttraumatic stress disorder // Am J Psychiatry. – 1996. – Vol. 153 (1). – Pp. 64–68. – DOI: <https://doi.org/10.1176/ajp.153.1.64>
31. O'Brien L.S., Hughes S.J. Symptoms of post-traumatic stress disorder in Falklands veterans five years after the conflict // British J. Psychiatry. – 1991. – Vol. 159. – Pp. 135–141. – DOI: <https://doi.org/10.1192/bjp.159.1.135>
32. Tadevosyan M.Ya., Sukiasyan S.G. Psikhicheskaya travma, ee posledstviya i predraspologayushchie faktory // Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova. – 2011. – Т. 111, № 11. – С. 95–100.
33. Guina J., Baker M., Stinson K. et al. Should posttraumatic stress be a disorder or a specifier? Towards improved nosology within the DSM categorical classification system // Current psychiatry reports. – 2017. – Vol. 19 (10). – Pp. 1–11. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s11920-017-0821-7>
34. Sukiasyan S.G., Tadevosyan A.S., Chshmarityan S.S., Manasyan N.G. Stress i poststressovye rasstroistva: lichnost' i obshchestvo. – Erevan: Asogik, 2003. – 343 s.
35. Sukiasyan S.G., Manasyan N.G., Chshmarityan S.S. i dr. Somatoformnaya dinamika posttravmaticheskikh stressovykh rasstroistv u uchastnikov boevykh deistvii // Rossiiskii psikiatricheskii zhurnal. – 2006. – № 3. – С. 78–85.
36. Reznik A.M., Syunyakov T.S., Shcherbakov D.V., Martynuk Yu.L. Psikhicheskie rasstroistva u veteranov lokal'nykh voyn // Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova. Spetsvypuski. – 2020. – Т. 120, № 6–2. – С. 31–36. – DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro202012006231>

37. Keane T.M., Caddell J.M., Taylor K.L. Mississippi scale for combat-related posttraumatic stress disorder: Three studies in reliability and validity // *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. – 1988. – Vol. 56 (1). – Pp. 85–90. – DOI: <https://doi.org/10.1037/0022-006X.56.1.85>
38. Okkels N., Trabjerg B., Arendt M., Pedersen C.B. Traumatic stress disorders and risk of subsequent schizophrenia spectrum disorder or bipolar disorder: A nationwide cohort study // *Schizophrenia Bulletin*. – 2017. – Vol. 43 (1). – Pp. 180–186. – DOI: <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw082>
39. Compean E., Hamner M. Posttraumatic stress disorder with secondary psychotic features (PTSD-SP): Diagnostic and treatment challenges, *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. – 2019. – Vol. 88. – Pp. 265–275. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.08.001>
40. Shalev A.Y., Freedman S., Peri T. et al. Prospective study of posttraumatic stress disorder and depression following trauma // *Am J Psychiatry*. – 1998. – Vol. 155. – Pp. 630–637. – DOI: <https://doi.org/10.1176/ajp.155.5.630>
41. Mayou R., Farmer A. ABC of psychological medicine: Trauma // *British Medical Journal*. – 2002. – Vol. 325. – Pp. 426–429. – DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.325.7361.426>
42. Ford J.D. Disorders of extreme stress following war-zone military trauma: associated features of posttraumatic stress disorder or comorbid but distinct syndromes? // *J Consult Clin Psychol*. – 1999. – Vol. 67 (1). – Pp. 3–12. – DOI: <https://doi.org/10.1037/0022-006X.67.1.3>
43. Cero I., Kilpatrick D.G. Network Analysis of Posttraumatic stress disorder symptoms in a National sample of U.S. Adults: Implications for the phenotype and the ICD-11 model of PTSD // *J Trauma Stress*. – 2020. – Vol. 33 (1). – Pp. 52–63. – DOI: <https://doi.org/10.1002/jts.22481>
44. Bryant R.A., Creamer M., O'Donnell M., Forbes D., McFarlane A.C., Silove D., Hadzi-Pavlovic D. Acute and chronic posttraumatic stress symptoms in the emergence of posttraumatic stress disorder: A network analysis // *JAMA Psychiatry*. – 2017. – Vol. 4 (2). – Pp. 135–142. – DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.3470>
45. Азарных Т.Д., Азарных Н.А. Акцентуации характера как предикторы острой стрессовой реакции. – URL: <https://core.ac.uk/download/pdf/222815751.pdf> [дата обращения 15.09.2022].
46. Bryant R., Stein M.B., Hermann R. Acute stress disorder in adults: epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, course and diagnosis. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/acute-stress-disorder-in-adults-epidemiology-pathogenesis-clinical-manifestations-course-and-diagnosis> (accessed August 12, 2022).
47. McNally R.J., Robinaugh D.J., Wu G.W.Y. et al. Mental disorders as causal systems: a network approach to posttraumatic stress disorder // *Clin Psychol Sci*. – 2015. – Vol. 3 (6). – Pp. 836–849. – DOI: <https://doi.org/10.1177/2167702614553230>
48. Лебедева Н.А., Борисова Е.Н. Изменение функций внимания у людей, страдающих посттравматическим стрессовым расстройством // Психология стресса и совладающего поведения: вызовы, ресурсы, благополучие: матер. V Междунар. науч. конф.: в 2 т. / отв. ред. М.В. Сапоровская, Т.Л. Крюкова, С.А. Хазова. – Кострома: Костромской государственный университет, 2019. – С. 276–280.
49. Bomyea J., Johnson A., Lang A.J. Information processing in PTSD: Evidence for biased attentional, interpretation, and memory processes // *Psychopathology Review*. – 2017. – Vol. 4 (3). – Pp. 218–43. – DOI: <https://doi.org/doi:10.5127/pr.037214>
50. Brown A.D., Root J.C., Romano T.A. et al. Overgeneralized autobiographical memory and future thinking in combat veterans with posttraumatic stress disorder // *J Behav Ther Exp Psychiatry*. – 2013. – Vol. 44 (1). – Pp. 129–134. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jbtep.2011.11.004>
51. Сукиасян С.Г., Татевосян М.Я. Личностный фактор в генезе и развитии боевого посттравматического стрессового расстройства // Психология и психотехника. – 2010. – Т. 12. – С. 82–98.
52. Сукиасян С.Г., Татевосян М.Я. Соотношение посттравматических стрессовых и экогенно-органических психических расстройств // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2010. – Т. 110, № 11. – С. 63–70.
53. Сукиасян С.Г., Манасян Н.Г., Чшмаритян С.С. Соматизированные психические нарушения // Журнал неврологии и психиатрии им С.С. Корсакова. – 2001. – Т. 101, № 2. – С. 57–61.
54. Blake D.D., Weathers F., Nagy L.M. et al. A clinician rating scale for assessing current and lifetime PTSD: The CAPS-1 // *The Behaviour Therapist*. – 1990. – Vol. 13. – Pp. 187–188.
55. Southwick S.M., Yehuda R., Giller Jr. E.L. Personality disorders in treatment – seeking combat veterans with posttraumatic stress disorder // *Am J Psychiatry*. – 1993. – Vol. 150. – Pp. 1020–1023. – DOI: <https://doi.org/10.1176/ajp.150.7.1020>
56. Cloninger C.R., Svrakic D.M., Przybeck T.R. A Psychobiological Model of Temperament and Character // *Arch Gen Psychiatry*. – 1993. – Vol. 50 (12). – Pp. 975–990. – DOI: <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1993.01820240059008>
57. Cloninger C.R. Temperament and Personality // *Current Opinion in Neurobiology*. – 1994. – Vol. 4. – Pp. 266–273. – DOI: [https://doi.org/10.1016/0959-4388\(94\)90083-3](https://doi.org/10.1016/0959-4388(94)90083-3)
58. Разумникова О.М. Опросник Р. Клонингер для определения темперамента и характера // Сибирский психологический журнал. – 2005. – Т. 22. – С. 150–152.
59. Miller M.W. Personality and the etiology and expression of PTSD: A three-factor model perspective // *Clinical Psychology: Science and Practice*. – 2003. – Vol. 10 (4). – Pp. 373–393. – DOI: <https://doi.org/10.1093/clipsy.bpg040>
37. Keane T.M., Caddell J.M., Taylor K.L. Mississippi scale for combat-related posttraumatic stress disorder: Three studies in reliability and validity // *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. – 1988. – Vol. 56 (1). – Pp. 85–90. – DOI: <https://doi.org/10.1037/0022-006X.56.1.85>
38. Okkels N., Trabjerg B., Arendt M., Pedersen C.B. Traumatic stress disorders and risk of subsequent schizophrenia spectrum disorder or bipolar disorder: A nationwide cohort study // *Schizophrenia Bulletin*. – 2017. – Vol. 43 (1). – Pp. 180–186. – DOI: <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw082>
39. Compean E., Hamner M. Posttraumatic stress disorder with secondary psychotic features (PTSD-SP): Diagnostic and treatment challenges, *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. – 2019. – Vol. 88. – Pp. 265–275. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.08.001>
40. Shalev A.Y., Freedman S., Peri T. et al. Prospective study of posttraumatic stress disorder and depression following trauma // *Am J Psychiatry*. – 1998. – Vol. 155. – Pp. 630–637. – DOI: <https://doi.org/10.1176/ajp.155.5.630>
41. Mayou R., Farmer A. ABC of psychological medicine: Trauma // *British Medical Journal*. – 2002. – Vol. 325. – Pp. 426–429. – DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.325.7361.426>
42. Ford J.D. Disorders of extreme stress following war-zone military trauma: associated features of posttraumatic stress disorder or comorbid but distinct syndromes? // *J Consult Clin Psychol*. – 1999. – Vol. 67 (1). – Pp. 3–12. – DOI: <https://doi.org/10.1037/0022-006X.67.1.3>
43. Cero I., Kilpatrick D.G. Network Analysis of Posttraumatic stress disorder symptoms in a National sample of U.S. Adults: Implications for the phenotype and the ICD-11 model of PTSD // *J Trauma Stress*. – 2020. – Vol. 33 (1). – Pp. 52–63. – DOI: <https://doi.org/10.1002/jts.22481>
44. Bryant R.A., Creamer M., O'Donnell M., Forbes D., McFarlane A.C., Silove D., Hadzi-Pavlovic D. Acute and chronic posttraumatic stress symptoms in the emergence of posttraumatic stress disorder: A network analysis // *JAMA Psychiatry*. – 2017. – Vol. 4 (2). – Pp. 135–142. – DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.3470>
45. Azarykh T.D., Azarykh N.A. Aktsentuatsii kharaktera kak prediktory ostroi stressovoi reaktzii. – URL: <https://core.ac.uk/download/pdf/222815751.pdf> [data obrashcheniya 15.09.2022].
46. Bryant R., Stein M.B., Hermann R. Acute stress disorder in adults: epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, course and diagnosis. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/acute-stress-disorder-in-adults-epidemiology-pathogenesis-clinical-manifestations-course-and-diagnosis> (accessed August 12, 2022).
47. McNally R.J., Robinaugh D.J., Wu G.W.Y. et al. Mental disorders as causal systems: a network approach to posttraumatic stress disorder // *Clin Psychol Sci*. – 2015. – Vol. 3 (6). – Pp. 836–849. – DOI: <https://doi.org/10.1177/2167702614553230>
48. Lebedeva N.A., Borisova E.N. Izmenenie funktsii vnimaniya u lyudei, stradayushchikh posttravmaticheskim stressovym rasstroistvom // Психология стресса и совладающего поведения: вызовы, ресурсы, благополучие: матер. V Mezhdunar. науч. конф.: v 2 t. / отв. red. M.V. Saporovskaya, T.L. Kryukova, S.A. Khazova. – Kostroma: Kostromskoi gosudarstvennyi universitet, 2019. – S. 276–280.
49. Bomyea J., Johnson A., Lang A.J. Information processing in PTSD: Evidence for biased attentional, interpretation, and memory processes // *Psychopathology Review*. – 2017. – Vol. 4 (3). – Pp. 218–43. – DOI: <https://doi.org/doi:10.5127/pr.037214>
50. Brown A.D., Root J.C., Romano T.A. et al. Overgeneralized autobiographical memory and future thinking in combat veterans with posttraumatic stress disorder // *J Behav Ther Exp Psychiatry*. – 2013. – Vol. 44 (1). – Pp. 129–134. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jbtep.2011.11.004>
51. Sukiasyan S.G., Tatevosyan M.Ya. Lichnostnyi faktor v geneze i razvitii boevogo posttravmaticheskogo stressovogo rasstroistva // Психология и психотехника. – 2010. – Т. 12. – С. 82–98.
52. Sukiasyan S.G., Tatevosyan M.Ya. Sootnoshenie posttravmaticheskikh stressovykh i ekzogenno-organicheskikh psikhicheskikh rasstroistv // Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova. – 2010. – Т. 110, № 11. – С. 63–70.
53. Sukiasyan S.G., Manasyan N.G., Chshmarityan S.S. Somatizirovannye psikhicheskie narusheniya // Zhurnal nevrologii i psikiatrii im S.S. Korsakova. – 2001. – Т. 101, № 2. – С. 57–61.
54. Blake D.D., Weathers F., Nagy L.M. et al. A clinician rating scale for assessing current and lifetime PTSD: The CAPS-1 // *The Behaviour Therapist*. – 1990. – Vol. 13. – Pp. 187–188.
55. Southwick S.M., Yehuda R., Giller Jr. E.L. Personality disorders in treatment – seeking combat veterans with posttraumatic stress disorder // *Am J Psychiatry*. – 1993. – Vol. 150. – Pp. 1020–1023. – DOI: <https://doi.org/10.1176/ajp.150.7.1020>
56. Cloninger C.R., Svrakic D.M., Przybeck T.R. A Psychobiological Model of Temperament and Character // *Arch Gen Psychiatry*. – 1993. – Vol. 50 (12). – Pp. 975–990. – DOI: <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1993.01820240059008>
57. Cloninger C.R. Temperament and Personality // *Current Opinion in Neurobiology*. – 1994. – Vol. 4. – Pp. 266–273. – DOI: [https://doi.org/10.1016/0959-4388\(94\)90083-3](https://doi.org/10.1016/0959-4388(94)90083-3)
58. Razumnikova O.M. Oprosnik R. Kloninger dlya opredeleniya temperamenta i kharaktera // Sibirskii psikhologicheskii zhurnal. – 2005. – Т. 22. – С. 150–152.
59. Miller M.W. Personality and the etiology and expression of PTSD: A three-factor model perspective // *Clinical Psychology: Science and Practice*. – 2003. – Vol. 10 (4). – Pp. 373–393. – DOI: <https://doi.org/10.1093/clipsy.bpg040>

60. Xin Y., Wu J., Yao Z., Guan Q., Aleman A., Luo Y. The relationship between personality and the response to acute psychological stress // *Scientific Reports*. – 2017. – Vol. 7 (1). – Pp. 1–8. – DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-17053-2>
61. Франкл В. Человек в поисках смысла. – М.: Прогресс, 1990. – 368 с.
62. Леонтьев Д.А. Психология смысла: природа, строение и динамика смысловой реальности. – М.: Смысл, 2019. – 583 с.
63. Snedkov E.V., Litvintsev S.V., Nechiporenko V.V., Lytkin V.M. Медико-психологические последствия боевой психической травмы: клинко-динамические и лечебно-реабилитационные аспекты // *Современная психиатрия*. – 1998. – Т. 1, № 1. – С. 21–25.
64. Фромм Э. Анатомия человеческой деструктивности: перевод с англ. – М.: Республика, 1994. – 447 с.
65. Bryant R.A. The Current Evidence for Acute Stress Disorder // *Current Psychiatry Reports*. – 2018. – Vol. 20 (12). – Pp. 1–8. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s11920-018-0976-x>
66. Haag C., Robinaugh D.J., Ehlers A., Kleim B. Understanding the Emergence of Chronic Posttraumatic Stress Disorder Through Acute Stress Symptom Networks // *JAMA Psychiatry*. – 2017. – Vol. 74 (6). – Pp. 649–650. – DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.0788>
67. McFarlane A.C. Posttraumatic Stress Disorder: A Model of the Longitudinal Course and the Role of Risk Factors // *J Clin Psychiatry*. – 2000. – Vol. 61, suppl. 5. – Pp. 15–20.
68. Shalev A.Y., Peri T., Canetti L., Schreiber S. Predictors of PTSD in injured trauma survivors: a prospective study // *Am J Psychiatry*. – 1996. – Vol. 153 (2). – Pp. 219–225. – DOI: <https://doi.org/10.1176/ajp.153.2.219>
69. Visser E., Gosens T., Den Oudsten B.L., De Vries J. The course, prediction, and treatment of acute and posttraumatic stress in trauma patients: A systematic review // *J Trauma Acute Care Surg*. – 2017. – Vol. 82 (6). – Pp. 1158–1183. – DOI: <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000001447>
70. Андриющенко А.В. Посттравматическое стрессовое расстройство при ситуациях утраты объекта экстраординарной значимости // *Психиатрия и психофармакотерапия*. – 2000. – Т. 2, № 4. – С. 104–109.
71. Бондарев Н.И. Условия возникновения и развития реактивных состояний // *Труды Военно-морской медицинской академии*. – Л.: ВММедА, 1944. – С. 46–52.
72. Добротворский Н.М. Душевные заболевания в связи с войной (по литературным данным за 1915–1918 гг.) // *Научная медицина*. – 1919. – № 1. – С. 378–386.
73. Осипов В.П. Введение // *Психозы и психоневрозы войны: сб.* – Л.; М.: ОГИЗ: Государственное издательство биологической и медицинской литературы, 1934. – С. 6–13.
74. Rubonis A.V., Bickman L. Psychological impairment in the wake of disaster: The disasterpsychopathology relationship // *Psychological Bulletin*. – 1991. – Vol. 109 (3). – Pp. 384–399. – DOI: <https://doi.org/10.1037/0033-2909.109.3.384>
75. Wen-peng Cai, Yu Pan, Shui-miao Zhang, Cun Weia, Wei Dong, Guang-hui Deng. Relationship between cognitive emotion regulation, social support, resilience and acute stress responses in Chinese soldiers: Exploring multiple mediation model // *Psychiatry Research*. – 2017. – Vol. 256. – Pp. 71–78. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.06.018>
76. Guthrie R.M., Bryant R.A. Auditory startle response in firefighters before and after trauma exposure // *Am J Psychiatry*. – 2005. – Vol. 162. – Pp. 283–290. – DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.2.283>
77. Marmar C.R., Weiss D.S., Schlenger W.E. et al Peritraumatic dissociation and posttraumatic stress in male Vietnam theater veterans // *Am J Psychiatry*. – 1994. – Vol. 151. – Pp. 902–907.
78. Garfin D.R., Thompson R.R., Holman E.A. Acute stress and subsequent health outcomes: A systematic review // *J Psychosomatic Research*. – 2018. – Vol. 112. – Pp. 107–113. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.psychores.2018.05.017>
79. Dunmore E., Clark D.M., Ehlers A. A prospective investigation of the role of cognitive factors in persistent posttraumatic stress disorder (PTSD) after physical or sexual assault // *Behaviour research and therapy*. – 2001. – Vol. 39 (9). – Pp. 1063–1084. – DOI: [https://doi.org/10.1016/S0005-7967\(00\)00088-7](https://doi.org/10.1016/S0005-7967(00)00088-7)
80. Ehlers A., Clark D.M. A cognitive model of posttraumatic stress disorder // *Behav Res Ther*. – 2000. – Vol. 38 (4). – Pp. 319–345. – DOI: [https://doi.org/10.1016/S0005-7967\(99\)00123-0](https://doi.org/10.1016/S0005-7967(99)00123-0)
81. Porter K.E., Stein M.B., Martis B., Avallone K.M., McSweeney L.B., Smith E.R., Simon N.M., Gargan S., Liberzon I., Hoge C.W., Rauch S.A. Postconcussive symptoms (PCS) following combat-related traumatic brain injury (TBI) in Veterans with posttraumatic stress disorder (PTSD): Influence of TBI, PTSD, and depression on symptoms measured by the Neurobehavioral Symptom Inventory (NSI) // *Journal of Psychiatric Research*. – 2018. – Vol. 102. – Pp. 8–13. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.03.004>
82. Vasterling J.J., Aslan M., Lee L.O., Proctor S.P., Ko J., Jacob S., Concato J. Longitudinal associations among posttraumatic stress disorder symptoms, traumatic brain injury, and neurocognitive functioning in army soldiers deployed to the Iraq war // *Journal of the International Neuropsychological Society*. – 2018. – Vol. 24 (4). – Pp. 311–323. – DOI: <https://doi.org/10.1017/S1355617717001059>
83. Carlson E.B., Josef R. Effects of traumatic experiences: A National center for PTSD fact sheet. National center for post-traumatic stress disorder. – 2013. – Available at: URL: https://www.mirecc.va.gov/cih-visn2/Documents/Patient_Education_Handouts/Effects_of_Traumatic_Experiences_Version_3.pdf (accessed August 21, 2022).
60. Xin Y., Wu J., Yao Z., Guan Q., Aleman A., Luo Y. The relationship between personality and the response to acute psychological stress // *Scientific Reports*. – 2017. – Vol. 7 (1). – Pp. 1–8. – DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-17053-2>
61. Frankl V. *Человек в поисках смысла*. – М.: Прогресс, 1990. – 368 с.
62. Leont'ev D.A. *Психология смысла: природа, строение и динамика смысловой реальности*. – М.: Смысл, 2019. – 583 с.
63. Snedkov E.V., Litvintsev S.V., Nechiporenko V.V., Lytkin V.M. *Медико-психологические последствия боевой психической травмы: клинко-динамические и лечебно-реабилитационные аспекты* // *Современная психиатрия*. – 1998. – Т. 1, № 1. – С. 21–25.
64. Fromm E. *Анатомия человеческой деструктивности: перевод с англ.* – М.: Республика, 1994. – 447 с.
65. Bryant R.A. The Current Evidence for Acute Stress Disorder // *Current Psychiatry Reports*. – 2018. – Vol. 20 (12). – Pp. 1–8. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s11920-018-0976-x>
66. Haag C., Robinaugh D.J., Ehlers A., Kleim B. Understanding the Emergence of Chronic Posttraumatic Stress Disorder Through Acute Stress Symptom Networks // *JAMA Psychiatry*. – 2017. – Vol. 74 (6). – Pp. 649–650. – DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.0788>
67. McFarlane A.C. Posttraumatic Stress Disorder: A Model of the Longitudinal Course and the Role of Risk Factors // *J Clin Psychiatry*. – 2000. – Vol. 61, suppl. 5. – Pp. 15–20.
68. Shalev A.Y., Peri T., Canetti L., Schreiber S. Predictors of PTSD in injured trauma survivors: a prospective study // *Am J Psychiatry*. – 1996. – Vol. 153 (2). – Pp. 219–225. – DOI: <https://doi.org/10.1176/ajp.153.2.219>
69. Visser E., Gosens T., Den Oudsten B.L., De Vries J. The course, prediction, and treatment of acute and posttraumatic stress in trauma patients: A systematic review // *J Trauma Acute Care Surg*. – 2017. – Vol. 82 (6). – Pp. 1158–1183. – DOI: <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000001447>
70. Andryushchenko A.V. Posttraumatic stress disorder in situations of loss of an object of extraordinary significance // *Psychiatry and psychopharmacotherapy*. – 2000. – Т. 2, № 4. – С. 104–109.
71. Bondarev N.I. Conditions of occurrence and development of reactive states // *Trudy Voenno-morskoj meditsinskoj akademii*. – L.: VMMedA, 1944. – С. 46–52.
72. Dobrotvorskiy N.M. Mental diseases in connection with war (according to literary data for 1915–1918 gg.) // *Nauchnaya meditsina*. – 1919. – № 1. – С. 378–386.
73. Osipov V.P. Introduction // *Psychoses and psychoneuroses of war: sb.* – L.; M.: OGIZ: Gosudarstvennoe izdatel'stvo biologicheskoi i meditsinskoj literatury, 1934. – С. 6–13.
74. Rubonis A.V., Bickman L. Psychological impairment in the wake of disaster: The disasterpsychopathology relationship // *Psychological Bulletin*. – 1991. – Vol. 109 (3). – Pp. 384–399. – DOI: <https://doi.org/10.1037/0033-2909.109.3.384>
75. Wen-peng Cai, Yu Pan, Shui-miao Zhang, Cun Weia, Wei Dong, Guang-hui Deng. Relationship between cognitive emotion regulation, social support, resilience and acute stress responses in Chinese soldiers: Exploring multiple mediation model // *Psychiatry Research*. – 2017. – Vol. 256. – Pp. 71–78. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.06.018>
76. Guthrie R.M., Bryant R.A. Auditory startle response in firefighters before and after trauma exposure // *Am J Psychiatry*. – 2005. – Vol. 162. – Pp. 283–290. – DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.2.283>
77. Marmar C.R., Weiss D.S., Schlenger W.E. et al Peritraumatic dissociation and posttraumatic stress in male Vietnam theater veterans // *Am J Psychiatry*. – 1994. – Vol. 151. – Pp. 902–907.
78. Garfin D.R., Thompson R.R., Holman E.A. Acute stress and subsequent health outcomes: A systematic review // *J Psychosomatic Research*. – 2018. – Vol. 112. – Pp. 107–113. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.psychores.2018.05.017>
79. Dunmore E., Clark D.M., Ehlers A. A prospective investigation of the role of cognitive factors in persistent posttraumatic stress disorder (PTSD) after physical or sexual assault // *Behaviour research and therapy*. – 2001. – Vol. 39 (9). – Pp. 1063–1084. – DOI: [https://doi.org/10.1016/S0005-7967\(00\)00088-7](https://doi.org/10.1016/S0005-7967(00)00088-7)
80. Ehlers A., Clark D.M. A cognitive model of posttraumatic stress disorder // *Behav Res Ther*. – 2000. – Vol. 38 (4). – Pp. 319–345. – DOI: [https://doi.org/10.1016/S0005-7967\(99\)00123-0](https://doi.org/10.1016/S0005-7967(99)00123-0)
81. Porter K.E., Stein M.B., Martis B., Avallone K.M., McSweeney L.B., Smith E.R., Simon N.M., Gargan S., Liberzon I., Hoge C.W., Rauch S.A. Postconcussive symptoms (PCS) following combat-related traumatic brain injury (TBI) in Veterans with posttraumatic stress disorder (PTSD): Influence of TBI, PTSD, and depression on symptoms measured by the Neurobehavioral Symptom Inventory (NSI) // *Journal of Psychiatric Research*. – 2018. – Vol. 102. – Pp. 8–13. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.03.004>
82. Vasterling J.J., Aslan M., Lee L.O., Proctor S.P., Ko J., Jacob S., Concato J. Longitudinal associations among posttraumatic stress disorder symptoms, traumatic brain injury, and neurocognitive functioning in army soldiers deployed to the Iraq war // *Journal of the International Neuropsychological Society*. – 2018. – Vol. 24 (4). – Pp. 311–323. – DOI: <https://doi.org/10.1017/S1355617717001059>
83. Carlson E.B., Josef R. Effects of traumatic experiences: A National center for PTSD fact sheet. National center for post-traumatic stress disorder. – 2013. – Available at: URL: https://www.mirecc.va.gov/cih-visn2/Documents/Patient_Education_Handouts/Effects_of_Traumatic_Experiences_Version_3.pdf (accessed August 21, 2022).

Исходы стационарного лечения посттравматического стрессового расстройства у комбатантов

В.К. Шамрей, А.А. Марченко, Б.В. Дрига, К.В. Маркин, Д.В. Моисеев

ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Методология. 161 комбатант, участник контртеррористической операции на Северном Кавказе, из них 108 с диагнозом посттравматического стрессового расстройства (ПТСР), были обследованы во время госпитализации в психиатрические отделения. При обследовании были использованы клинико-психопатологический метод, шкала профиля ПТСР, шкала глобальной оценки функционирования и шкала социальной адаптации.

Результаты. Структура психических расстройств у обследованных комбатантов определяется преобладанием невротических и связанных со стрессом расстройств (73,3 %), среди которых ПТСР составляло 67,1 %. Различия в симптоматическом профиле позволило выделить три основных клинических варианта боевого ПТСР: тревожно-эксплозивный (51,9 %), диссоциативный (32,4 %) и апатичный (15,7 %). Первый являлся прогностически благоприятным (выздоровление в 37,5 %), в то время как при двух других положительный исход составил только 17,2 и 17,7 % соответственно. Наиболее важными факторами в прогнозе ПТСР были клинический вариант расстройства (Коэффициент корреляции (КК) = -0,22), выраженность дисстрессующих реминисценций (КК = -0,30) и наличие черепно-мозговой травмы в анамнезе (КК = -0,24).

Выводы. Результаты исследования могут быть полезны при проведении экспертизы годности к военной службе.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: посттравматическое стрессовое расстройство, прогноз заболевания, комбатант, обслуживание по индексу

КОНТАКТЫ: Шамрей Владислав Казимирович, prof.shamrey@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-1165-6465
Марченко Андрей Александрович, andrew.marchenko1995@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-2906-5946

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Шамрей В.К., Марченко А.А., Дрига Б.В., Маркин К.В., Моисеев Д.В. Исходы стационарного лечения посттравматического стрессового расстройства у комбатантов // Современная терапия психических расстройств. – 2022. – № 3. – С. 14–24. – DOI: 10.21265/PSYPH.2022.80.39.002

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Outcomes of Hospital Treatment for Post-Traumatic Stress Disorder in Combatants

V.K. Shamrey, A.A. Marchenko, B.V. Driga, K.V. Markin, D.V. Moiseev

Military Medical Academy named after S.M. Kirov, St. Petersburg, Russia

SUMMARY

Methodology. 161 combatants (108 with PTSD diagnosis) were examined during their hospitalization in psychiatry department. Psychopathological method, the PTSD Profile Scale, global assessment of functioning scale and the social adjustment rating scale were used.

Results. Mental disorders structure among examined combatants was determined by the prevalence of neurotic and stress-related disorders (73.3 %) where posttraumatic stress disorder constitutes 67.1 %. Differences in symptomatology profile allowed distinguishing three main clinical variants of combat PTSD: anxious-explosive (51.9 %), dissociative (32.4 %) and apathetic (15.7 %). The first one is prognostically favorable (recovery in 37.5 %), while in others positive outcome consisted only 17.2 % and 17.7 %. Most important factors in PTSD prognosis were: clinical variant of the disorder (CC = -0.22), the severity of distressing recollections (CC = -0.30) and a history of traumatic brain injury (CC = -0.24).

Conclusion. The results can be useful in the fitness for duty examination of the combatants.

KEY WORDS: post-traumatic stress disorder, disorder prognosis, combatants, military service

CONTACTS: Shamrey Vladislav Kazimirovich, prof.shamrey@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-1165-6465
Marchenko Andrei Alexandrovich, andrew.marchenko1995@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-2906-5946

CITATION: Shamrey V.K., Marchenko A.A., Driga B.V., Markin K.V., Moiseev D.V. Outcomes of Hospital Treatment for Post-Traumatic Stress Disorder in Combatants // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. – 2022. – No. 3. – Pp. 14–24 – DOI: 10.21265/PSYPH.2022.80.39.002 [in Russian]

CONFLICT OF INTEREST: the authors declare no conflicts of interest.

Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) до сих пор считается одной из самых спорных категорий в психиатрии. Наиболее емко понятие о концептуальной сложности ПТСР было сформулировано, на наш взгляд, в работе Rosen, Spitzer and McNHugh [1], которые определили три основных аспекта: смутное понимание этиологии, спорность синдромологической независимости ПТСР и неоднозначность диагностических критериев. Хотя с момента публикации этой работы прошло уже много лет, в теоретическом плане мало что изменилось. Несмотря на внушительный объем научных трудов по проблеме ПТСР (только в русскоязычном сегменте за период 2005–2017 гг. опубликовано более 1000 работ! [2]), в центре внимания текущих исследований по-прежнему находятся факторы риска ПТСР, прогностические маркеры, нейрофизиологические механизмы, хотя критерии дифференциации этих расстройств с аналогичными [3], например, реакцией утраты, еще не определены. Спорными остаются также диагностические критерии и единые подходы к классификации отдельных форм этого заболевания, что крайне затрудняет проведение адекватных патогенетических исследований [4, 5]. Не удивителен в этой связи и тот факт, что диагнозы ПТСР, устанавливавшиеся в одной и той же выборке, но по разным диагностическим критериям (МКБ-11 и DSM-5), совпадают только в 42 % случаев [6].

Как следствие, при анализе исследований по эпидемиологии данного заболевания наблюдаются поразительные различия в ее оценках даже в сходных выборках. Например, в национальном исследовании ветеранов Вьетнама полное соответствие критериям ПТСР констатировалось у 30,9 %, частичное соответствие – у 22,5 %, в общей сложности – 53,4 % [7]. Анализ опыта последующих войн, например, операций «Несокрушимая свобода» (OEF), «Свобода Ирака» (OIF), был менее категоричен: разброс показателей заболеваемости ПТСР в разных исследованиях варьировал от 1,4 до 60 % [8]. Возможно, именно поэтому проводится постоянная работа по улучшению диагностических критериев ПТСР и его систематизации. Например, в DSM-5 и проекте МКБ-11 выделяют самостоятельную форму ПТСР с диссоциативными симптомами [9]. Но является ли этот шаг последним в дифференциации подтипов ПТСР, что представляется чрезвычайно важным с точки зрения оптимизации индивидуального прогноза и, следовательно, выбора индивидуальной стратегии лечения? Попытки решения данной проблемы, например, на базе теории графов (Graphical Gaussian Model), частично позволяющие разграничивать облигатные и факультативные симптомы [10], пока еще являются единичными и спорными.

В этом контексте цель проводимой нами работы состояла в том, чтобы выявить клинические особенности послебоевых ПТСР, определяющие исходы стационарного лечения, т. е. дать краткосрочный прогноз заболевания. Такой прогноз будет служить решающим фактором при установлении категории годности к военной службе, что представляется крайне актуальным с позиций кадрового обеспечения действий войск в условиях современных военных конфликтов.

Материал и методы

Работа осуществлялась в два этапа. На первом выполняли сплошное обследование госпитализированных в психиатрические отделения: всего был обследован 161 комбатант – участник вооруженных конфликтов на Северном Кавказе в 1996–2008 гг. (возраст от 21 до 29 лет, в среднем $25,0 \pm 2,13$ лет, срок от момента возвращения в пункты постоянной дислокации до госпитализации $3,05 \pm 1,04$ мес.). Непосредственное участие в боестолкновениях было обязательным критерием для включения в исследование. Во время этого этапа была проанализирована структура психических расстройств в выборке.

На втором этапе боевые ПТСР изучали более детально. Для этой цели среди указанных лиц был выбран контингент из 108 бывших военнослужащих с установленным диагнозом ПТСР. Возраст пациентов в этой подгруппе колебался от 22 до 28 лет (в среднем $24,8 \pm 1,5$ лет), длительность периода от момента возвращения в пункты постоянной дислокации до госпитализации составляла $3,21 \pm 0,95$ месяца.

Включение пациентов в исследование осуществлялось после подписания ими информированного согласия. Исследование соответствовало Хельсинкской декларации 1975 г., ее ревизии 2000 г., было рассмотрено и одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО «ВМедА им. С.М. Кирова».

Все диагностические заключения были верифицированы с помощью дополнительных инструментов: Композитного международного диагностического интервью (CIDI) [11] и Международного психоневрологического интервью (MINI) [12].

Для получения показателя исхода лечения за основу были взяты клинические критерии, предложенные В.Я. Семке [13]: 3 балла – значительное улучшение (восстановление, т. е. выраженное снижение симптомов и восстановление социальной адаптации), 2 балла – незначительное улучшение (сохранение некоторых симптомов с незначительной реституцией социальной адаптации), 1 балл – без улучшения (незаметная динамика в психическом состоянии с тем же уровнем социальной дезадаптации). Заключение об уровне (степени тяжести) психических расстройств формулировали по Шкале обобщенной оценки функционирования (GAF) [14]. Индивидуальные особенности клинического ПТСР и их динамику в процессе лечения устанавливали с помощью Шкалы профиля ПТСР [15], которая представляет собой оцениваемый клиницистом список симптомов, каждый из которых должен быть ранжирован от 0 до 3 баллов по своей тяжести в сравнении с другими проявлениями. Уровень социальной адаптации определяли в соответствии со специально разработанными критериями [16] в основных областях жизни (образование, работа (учеба), семейные отношения, межличностные отношения, отдых, общее отношение к жизни), которые были оценены по шкале от 1 до 5 баллов.

Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета приложений StatSoft Statistica 6.0 для Windows®. Средние и квартильные значения, дисперсия, эксцесс, кривизна и т. п. параметры были рассчитаны с помощью модуля «Основные статистики».

Параметрические данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Статистическую значимость различий между параметрическими переменными проводили по оценкам теста Стьюдента, между непараметрическими – по хи-квадрата Пирсона, Крускала – Уоллиса (процедура «Двухвыборочный анализ») и U-критерия Манна – Уитни. Различия считали значимыми при $p < 0,05$. Во время создания схемы классификации был проведен факторный анализ. Прогностические модели были разработаны с использованием дискриминантного анализа.

Результаты

В структуре психических расстройств у обследованного контингента отмечалось отчетливое преобладание невротических расстройств, выявлявшихся практически у 3/4 бывших военнослужащих (табл. 1). При этом доминирующее положение в спектре невротической патологии занимали ПТСР (67,1 %). Чаще всего они наблюдались у комбатантов, госпитализированных в период от года до пяти лет после участия в боевых действиях.

Для определения особенностей клинической картины ПТСР у комбатантов были проанализированы внутренние связи между ведущими клиническими проявлениями ПТСР. Для решения данной задачи был проведен факторный анализ, где в качестве переменных послужили критерии, составлявшие шкалу определения профиля ПТСР. В ходе данной статистической процедуры было выявлено три фактора, суммарно объяснявших 68,4 % дисперсии признаков (табл. 2).

Фактор 1 был обозначен как тревожно-эксплозивный клинический вариант ПТСР. Он включал в себя раздражительность, настороженность, реакции вздрагивания, расстройства внимания, физиологические реакции на ассоциативные события. Фактор 2 – диссоциативный клинический вариант ПТСР – объединял диссоциативные эпизоды, ассоциативные психологические переживания травматического события, психогенную амнезию, трудности сна. Фактор 3 – апатический клинический вариант ПТСР – определялся сочетанием таких признаков, как сужение круга интересов, усилия по избеганию деятельности, напоминающей о травме, чувство отчужденности и чувство отсутствия перспективы.

Таблица 1. Структура психических расстройств в зависимости от длительности периода выхода из района боевых действий

Table 1. The structure of morbidity depending on the duration of the period after the end of deployment

Диагностические рубрики расстройств по МКБ-10	Период от выхода из района боевых действий до госпитализации			Всего
	Менее 1 года	От 1 до 5 лет	Более 5 лет	
Органические, включая симптоматические психические расстройства	1 (5,0 %)	6 (7,8 %)	9 (14,1 %)	16 (9,9 %)
Психические расстройства и расстройства поведения, вызванные употреблением психоактивных веществ	–	6 (7,8 %)	8 (12,5 %)	14 (8,7 %)
Шизофрения, шизотипические и бредовые расстройства	4 (20,0 %)	3 (3,9 %)	1 (1,6 %)	8 (4,9 %)
Аффективные расстройства	1 (5,0 %)	1 (1,3 %)	–	2 (1,2 %)
Посттравматическое стрессовое расстройство	13 (65,0 %)	54 (70,1 %)	41 (64,1 %)	108 (67,1 %)
Невротические, связанные со стрессом, и соматоформные расстройства (кроме F43.1)	1 (5,0 %)	4 (5,2 %)	5 (7,9 %)	10 (6,2 %)
Расстройства личности и поведения в зрелом возрасте	–	3 (3,9 %)	–	3 (1,9 %)

Таблица 2. Факторная структура симптомов ПТСР в обследованной выборке

Table 2. Factor structure of PTSD symptoms in the sample

Симптомы ПТСР	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3
Навязчивые воспоминания	0,199	–0,766	–0,016
Повторяющиеся сны с травмирующим событием	–0,801	–0,057	0,023
Диссоциативные эпизоды	–0,295	–0,160	0,368
Ассоциативные психологические переживания травматического события	–0,531	–0,299	0,173
Усилия по избеганию мыслей и чувств, ассоциирующихся с травмой	–0,549	0,492	–0,312
Усилия по избеганию деятельности, вызывающей воспоминания о травме	–0,303	0,594	–0,476
Психогенная амнезия важных аспектов стресса	–0,239	0,366	0,623

Окончание таблицы 2

Симптомы ПТСР	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3
Сужение круга интересов	-0,560	0,290	-0,112
Чувство отчужденности	-0,727	-0,159	-0,307
Ограниченность диапазона аффекта	-0,199	-0,154	0,157
Чувство отсутствия перспективы	-0,476	-0,193	-0,334
Трудности сна	-0,709	0,118	0,254
Раздражительность	0,082	-0,218	-0,765
Расстройства внимания	0,475	-0,324	0,459
Настороженность	-0,223	-0,699	-0,271
Реакции вздрагивания	0,052	-0,448	-0,437
Физиологические реакции на ассоциативные события	0,183	-0,365	-0,001

Полученные факторы сформировали три клинических варианта ПТСР, которые были определены в соответствии с преобладающими симптомами. Распределение больных в изученной выборке показало преобладание тревожно-эксплозивного варианта (51,9 %), тогда как диссоциативный (32,4 %) и апатический (15,7 %) отмечались заметно реже.

Пациенты с диссоциативным вариантом ПТСР чаще встречались среди лиц, госпитализированных в течение первого года после вывода из театра военных действий в пункты постоянной дислокации

(61,5 %), в то время как больных с апатическим вариантом среди них не наблюдалось вовсе (табл. 3). В то же время среди лиц, госпитализированных в период от 1 года до 5 лет и более 5 лет после участия в боевых действиях (БД), определенно преобладали пациенты с тревожно-эксплозивным вариантом (53,7 %).

Анализ сопутствующих психических расстройств (табл. 4) показал, что тревожно-эксплозивный вариант ПТСР чаще сочетался с личностной (26,8 %) и аддиктивной патологией (25,0 %), в то время как

Таблица 3. Распределение больных по клиническим вариантам ПТСР в зависимости от продолжительности периода после выхода из зоны боевых действий до первой госпитализации

Table 3. Distribution of patients by PTSD clinical variant depending on the length of the period from end of deployment to first hospitalization

Первая госпитализация после выхода из района боевых действий	Клинические варианты ПТСР					
	Тревожно-эксплозивный		Диссоциативный		Апатический	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
До 1 года (n = 13)	5	38,5	8	61,5	0	0
От 1 года до 5 лет (n = 54)	29	53,7	14	25,9	11	20,4
Более 5 лет (n = 41)	22	53,7	13	31,7	6	14,6

Таблица 4. Структура сопутствующих психических расстройств при различных вариантах ПТСР*

Table 4. The structure of comorbid mental disorders in different PTSD variants*

Клинические варианты ПТСР	F0	F1	F3	F41	F45	F6
Тревожно-эксплозивный	10 (17,9 %)	14 (25 %)	1 (1,8 %)	8 (14,3 %)	0 (0 %)	15 (26,8 %)
Диссоциативный	7 (20 %)	6 (17,1 %)	2 (5,7 %)	9 (25,7 %)	1 (2,9 %)	4 (11,4 %)
Апатический	2 (11,8 %)	3 (17,7 %)	0 (0 %)	9 (52,9 %)	1 (5,9 %)	1 (5,9 %)
Всего	21 (19,4 %)	25 (23,5 %)	3 (3,1 %)	31 (28,6 %)	6 (5,1 %)	22 (20,4 %)

* F0 – органические, включая симптоматические, психические расстройства, F1 – психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением психоактивных веществ, F3 – аффективные расстройства, F41 – другие тревожные расстройства, F45 – соматоформные расстройства, F6 – болезни взрослой личности и поведения.

* F0 – Organic, including symptomatic, mental disorders, F1 – Mental and behavioral disorders due to psychoactive substance use, F3 – Mood [affective] disorders, F41 – other anxiety disorders, F45 – somatoform disorders, F6 – Disorders of adult personality and behavior.

диссоциативный и апатический варианты – с другими тревожными расстройствами (25,7 и 52,9 % соответственно).

Анализ результатов лечения у комбатантов показал, что у пациентов с тревожно-эксплозивным вариантом частота выздоровления отмечалась достоверно чаще, чем при двух других вариантах (табл. 5).

Эти данные также были подтверждены при сравнении средних показателей исходов в группах, которые были значительно более благоприятными при тревожно-эксплозивном варианте ($2,09 \pm 0,79$ балла), чем при диссоциативном ($1,71 \pm 0,75$ балла), в то время как при апатическом варианте показатель улучшения состояния составил $1,94 \pm 0,66$ балла.

Вопреки ожиданиям коморбидные психические расстройства оказывали лишь ограниченное влияние на результаты лечения (табл. 6), в основном при органической патологии, где в 57,9 % улучшение не было достигнуто, в то время как в других случаях частота такого исхода была заметно ниже и варьировалась от 20 до 35 %.

Изучение распределения больных по типам исходов в зависимости от тяжести состояния по шкале GAF при поступлении (табл. 7) показало значимое ($p < 0,05$) преобладание числа благоприятных исходов в группе комбатантов с незначительной тяжестью психических нарушений по сравнению с полярной группой, что на уровне тенденции было характерным для всех клинических вариантов ПТСР.

Общий уровень социальной адаптации (СА) имел значение только в случаях тревожно-эксплозивного варианта, где при низких уровнях СА было отмечено максимальное количество неудовлетворительных результатов лечения. При других вариантах различия были незначительными (табл. 8).

Изучение распределения исходов лечения больных в зависимости от продолжительности службы в районе боевых действий (РБД) показало (табл. 9), что у 37,0 % лиц с продолжительностью службы в РБД более 1 года отсутствовало улучшение, тогда как аналогичный исход у больных с продолжительностью службы в РБД менее 1 года наблюдался в 18,5 % случаев.

Таблица 5. Результаты лечения различных клинических вариантов ПТСР

Table 5. Treatment outcomes in different PTSD clinical variants

Исход	Тревожно-эксплозивный (n = 56)	Диссоциативный (n = 35)	Апатический (n = 17)	Всего (n = 108)
Без улучшения	15 (26,8 %)	16 (45,7 %)	4 (23,5 %)	35 (32,4 %)
Незначительное улучшение	20 (35,7 %)	13 (37,1 %)	10 (58,8 %)	43 (39,8 %)
Значительное улучшение / выздоровление	21 (37,5 %)	6 (17,2 %)	3 (17,7 %)	30 (27,8 %)

Таблица 6. Результаты лечения ПТСР у пациентов с различными сопутствующими расстройствами

Table 6. Treatment outcomes in PTSD patients with different comorbid disorders

Результаты лечения	F0	F1	F3	F41	F45	F6	Всего	Без коморбидной патологии
Без улучшения	11 (57,9 %)	5 (21,7 %)	1 (33,3 %)	8 (28,6 %)	1 (20,0 %)	7 (35,0 %)	33 (33,7 %)	2 (20,0 %)
Незначительное улучшение	5 (26,3 %)	12 (52,2 %)	2 (66,7 %)	7 (25,0 %)	4 (80,0 %)	9 (45,0 %)	39 (39,8 %)	5 (50,0 %)
Значительное улучшение / выздоровление	3 (15,8 %)	6 (26,1 %)	–	13 (46,4 %)	–	4 (20,0 %)	26 (26,5 %)	3 (30,0 %)

Таблица 7. Результаты лечения больных с различными уровнями функционирования при поступлении

Table 7. Treatment outcomes in patients with different levels of global functioning in admission

Выраженность симптоматики при поступлении в соответствии со шкалой GAF	Значительное улучшение / выздоровление	Незначительное улучшение	Без улучшения
Менее 50	1 (4,5 %)*	11 (50,0 %)	10 (45,5 %)
50–64	16 (28,1 %)	22 (38,6 %)	19 (33,3 %)
Более 64	12 (41,4 %)	11 (37,9 %)	6 (20,7 %)

* Статистическая значимость различий с группой лиц с легкой степенью выраженности расстройств (более 64 баллов) по критерию χ^2 $p < 0,05$.

* In comparison with the low level of PTSD severity χ^2 $p < 0,05$.

Таблица 8. Результаты лечения больных с разным уровнем социальной адаптации**Table 8.** Treatment outcomes in different level of social adjustment

Клинические варианты ПТСР	Уровень социальной адаптации	Значительное улучшение / выздоровление	Незначительное улучшение	Без улучшения
Тревожно-эксплозивный	> 3,5	2 (50,0 %)	0 (0 %)	2 (50,0 %)
	2,5–3,4	9 (33,3 %)	15 (55,6 %)	3 (11,1 %)
	< 2,5	9 (36,0 %)	6 (24,0 %)	10 (40,0 %)*
Диссоциативный	> 3,5	1 (25,0 %)	1 (25,0 %)	2 (50,0 %)
	2,5–3,4	4 (22,2 %)	7 (38,9 %)	7 (38,9 %)
	< 2,5	1 (7,7 %)	5 (38,5 %)	7 (53,8 %)
Апатический	> 3,5	1 (100,0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	2,5–3,4	0 (0 %)	7 (77,8 %)	2 (22,2 %)
	< 2,5	2 (28,6 %)	3 (42,9 %)	2 (28,6 %)

* Статистическая значимость различий со средним уровнем (2,5–3,4 балла) СА в группе «без улучшения» при тревожно-эксплозивном варианте ПТСР по критерию $\chi^2 p < 0,05$.

* In comparison with the middle level of social adjustment $\chi^2 p < 0,05$.

Таблица 9. Распределение больных по исходам лечения в зависимости от продолжительности службы в районе боевых действий**Table 9.** Distribution of patients by treatment outcomes depending on the duration of deployment

Продолжительность службы в районе боевых действий (в целом)	Исход лечения					
	Без улучшения		Незначительное улучшение		Улучшение (выздоровление)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
До 1 года	5	18,5	14	51,9	8	29,6
Более 1 года (до 2 лет)	30	37,0	30	37,0	21	25,9

Влияние на клиническую картину оказывала и интенсивность участия в БД. Анализ усредненных показателей исходов лечения при разном количестве участия в боестолкновениях (табл. 10) показал, вопреки ожиданиям, наличие обратной зависимости, при которой более благоприятные исходы наблюдались у участвовавших в бою большее количество раз ($2,01 \pm 0,75$).

Отдельную проблему составляла и разработка подходов к лечению таких больных. В этой связи были проанализированы исходы у лиц, получавших различные терапевтические схемы. Как следует из приведенных данных (табл. 11), наибольший терапевтический эффект отмечался при тревожно-эксплозивном варианте ПТСР, при котором сочетание антидепрессантов и транквилизаторов приводило к значительному улучшению в 26,8 % случаев. У больных с диссоциативным вариантом положительная динамика чаще наблюдалась на фоне сочетания транквилизаторов и нейролептиков. Апатический вариант хуже других поддавался терапии. Отсутствие улучшения при нем достоверно было больше (23,5 % случаев), чем при тревожно-эксплозивном варианте (8,9 % случаев).

На заключительном этапе разрабатывали математическую модель для прогнозирования исхода

Таблица 10. Средние показатели исхода лечения комбатантов в зависимости от количества участия в боестолкновениях (в баллах)**Table 10.** Average indices of the combatants treatment outcome depending on the number of participation in direct combat fights (in points)

Количество участия в боестолкновениях	Исход лечения
Одно	$1,44 \pm 0,33^*$
Два-три	$1,89 \pm 0,53$
Более трех	$2,01 \pm 0,45$

* Статистическая значимость различий с комбатантами – участниками более чем трех боестолкновений по t -критерию $p < 0,05$.

* Significance of differences with combatants that participated in more than three clashes according to t -criterion $p < 0,05$.

Таблица 11. Взаимосвязь исходов лечения и проводимой терапии при различных клинических вариантах ПТСР**Table 11.** The relationship between treatment outcomes and therapy schemas in various clinical variants of PTSD

Клинический вариант ПТСР	Проводимое лечение	Исход лечения					
		Улучшение (выздоровление)		Незначительное улучшение		Без улучшения	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Тревожно-эксплозивный	АД и ТР*	15	26,8	14	25,0	5	8,9
Диссоциативный	ТР и НЛ*	6	17,1	11	31,4	4	11,4
Апатический	АД и НЛ*	3	17,6	8	47,1	4	23,5**

* АД и ТР – антидепрессанты в комбинации с транквилизаторами, ТР и НЛ – транквилизаторы в сочетании с нейролептиками, АД и НЛ – антидепрессанты в комбинации с нейролептиками.

** Достоверность различий с группой АД и ТР при тревожно-эксплозивном варианте ПТСР $p < 0,05$.

* AD + TR – antidepressants in combination with tranquilizers, TR + AP – tranquilizers in combination with antipsychotics, AD+AP–antidepressants in combination with antipsychotics.

** Significance of differences with the group of AD+TR in the anxiety-explosive variant of PTSD $p < 0.05$.

лечения у военнослужащих с ПТСР. Для решения этой проблемы пациентов с отсутствием улучшений и незначительными улучшениями объединили в одну группу нонреспондеров, которые в соответствии с нормативными актами должны иметь ограничение годности к военной службе. Лица с выздоровлением, которые, соответственно, могли продолжать службу, вошли в сравнительную группу респондеров. Эти характеристики составили зависимую переменную, а остальные из числа исследованных параметров считали независимыми. Проводили по-

шаговый дискриминантный анализ с параметрами значимости $F\text{-enter} = 2,0$, $F\text{-remove} = 1,9$ и $p < 0,05$. В результате было получена дискриминантная модель, точность которой составила 93,7 % для группы нонреспондеров и 72,4 % для группы респондеров (в среднем по выборке 88,0 %), требуемому уровню значимости соответствовали 12 переменных (табл. 12).

Вклад канонической ЛДФ в дисперсию признаков с уровнем значимости $p < 0,001$ и суммарным вкладом в дисперсию признаков 100 % показал

Таблица 12. Информативность отдельных признаков в рамках линейной дискриминантной функции для прогнозирования исходов ПТСР у военнослужащих**Table 12.** Informativeness of signs in the linear discriminative function for PTSD hospital treatment outcomes prediction in military personnel

Признак	Лямбда Уилкса	Парциальная лямбда	p	Толерантность
Показатель выраженности навязчивых воспоминаний травматических событий	0,59	0,88	0,00	0,62
Показатель выраженности настороженности	0,56	0,93	0,01	0,71
Показатель выраженности диссоциативных эпизодов	0,58	0,89	0,00	0,76
Наличие черепно-мозговой травмы до военной службы	0,57	0,92	0,00	0,83
Частота сердечных сокращений при поступлении	0,54	0,97	0,08	0,82
Наличие ассоциированных психологических переживаний травматических событий	0,57	0,91	0,00	0,71
Наличие тревожно-эксплозивного варианта ПТСР	0,55	0,95	0,03	0,70
Показатель выраженности гипертрофированного стартл-рефлекса	0,55	0,94	0,02	0,77
Возраст на период госпитализации	0,58	0,90	0,00	0,59
Образование до военной службы	0,60	0,87	0,00	0,47
Наличие работы до настоящей госпитализации	0,57	0,91	0,00	0,42
Гипертимная акцентуация характера	0,56	0,93	0,01	0,80
Показатель уровня социальной адаптации	0,54	0,96	0,06	0,50
Показатель выраженности усилия по избеганию травматических мыслей и чувств	0,54	0,96	0,06	0,75
Показатель продолжительности участия в боевых действиях	0,54	0,97	0,09	0,76

допустимость использования для решения задачи прогнозирования исходов ПТСР у военнослужащих уравнения, основанного на следующих коэффициентах:

$$y = 0,91 - 0,64X_1 + 0,47X_2 - 0,54X_3 - 0,46X_4 - 0,29X_5 - 0,51X_6 - 0,40X_7 + 0,39X_8 + 0,61X_9 - 0,75X_{10} + 0,67X_{11} + 0,42X_{12} - 0,41X_{13} + 0,32X_{14} - 0,3X_{15},$$

где X_1 – показатель выраженности навязчивых воспоминаний травматических событий; X_2 – показатель выраженности настороженности; X_3 – показатель выраженности диссоциативных эпизодов; X_4 – показатель наличия черепно-мозговой травмы до военной службы; X_5 – показатель частоты сердечных сокращений при поступлении; X_6 – наличие тревожно-эксплозивного варианта ПТСР; X_7 – наличие ассоциированных психологических переживаний травматических событий; X_8 – выраженность гипертрофированного стартл-рефлекса; X_9 – показатель возраста на период госпитализации; X_{10} – показатель образования до военной службы; X_{11} – наличие работы до настоящей госпитализации; X_{12} – наличие гипертимной акцентуации характера; X_{13} – показатель уровня социальной адаптации; X_{14} – показатель выраженности усилия по избеганию травматических мыслей и чувств; X_{15} – показатель продолжительности участия в боевых действиях.

Координаты центроидов были следующими: для респондеров –1,56, для нонреспондеров 0,57. Анализируемый случай относят к группе, к центроиду которой тяготеет значение, полученное в ходе решения уравнения.

По структуре факторов канонических функций можно было также сделать вывод о важности отдельных факторов в прогнозировании исхода лечения. Данные в табл. 13 позволяют предположить, что наиболее важную роль в этом контексте сыграли такие факторы, как тяжесть навязчивых воспоминаний о травмирующих событиях, наличие в анамнезе травмы головного мозга и соответствие профиля симптомов тревожно-эксплозивному варианту ПТСР.

Обсуждение результатов

Таким образом, приведенные сведения о структуре психических расстройств среди комбатантов, где ПТСР был диагностирован как ведущая патология в 67,1 % случаев, подтвердили предыдущие данные многих исследователей, в соответствии с которым ПТСР составляет до 80 % медицинских последствий воздействия боевого стресса среди российских военнослужащих [14]. Тем не менее единое мнение о клинической типологии этого расстройства не было сформировано до настоящего времени. Так, рассмотренные выше тревожно-эксплозивный, диссоциативный и апатический варианты ПТСР несколько отличаются от типологии, принятой в DSM-5, где выделяется только подтип с диссоциативными симптомами, а также от классификаций, предлагавшихся рядом отечественных авторов, где приводятся тревожный, дисфоричный, апатический, соматоформный, депрессивный и даже психотический варианты ПТСР [17, 18].

Таблица 13. Факторная структура канонических функций

Table 13. Factor structure of the canonical discriminant function

Фактор	Коэффициент корреляции
Показатель выраженности навязчивых воспоминаний травматических событий	-0,30
Показатель выраженности настороженности	0,05
Показатель выраженности диссоциативных эпизодов	-0,18
Наличие черепно-мозговой травмы до военной службы	-0,24
Частота сердечных сокращений при поступлении	-0,11
Наличие тревожно-эксплозивного варианта ПТСР	-0,22
Выраженность ассоциированных психологических переживаний травматических событий	-0,12
Выраженность гипертрофированного стартл-рефлекса	0,08
Возраст на период госпитализации	0,19
Образование до военной службы	-0,13
Наличие работы до настоящей госпитализации	0,08
Наличие гипертимной акцентуации характера	0,14
Показатель уровня социальной адаптации	0,03
Выраженность усилий по избеганию травматических мыслей и чувств	-0,06
Продолжительность участия в боевых действиях	0,03

Различия с этими систематиками можно объяснить, во-первых, меньшим возрастом военнослужащих в исследованной выборке, из-за которой актуальность соматоформной симптоматики была довольно низкой. Во-вторых, другое объяснение может заключаться в особенностях боевых действий, которые не предполагали использования оружия массового поражения или других факторов, опасения о возможности применения которых, как правило, лежат в основе образования таких нарушений, как синдром «оранж» [19] или радиационное психосоматическое заболевание [20, 21]. Эти нарушения, на наш взгляд, являются типичными примерами постстрессовых соматоформных расстройств, составляющих отдельную категорию вне рамок ПТСР. В отношении психотического варианта ПТСР, являющегося, на наш взгляд, формой диссоциативных нарушений, вероятно, следует продолжить изучение феноменологии, поскольку данные явления могут представлять собой как неотъемлемую часть ПТСР, так и особую форму диссоциативных симптомов, и сопутствующую патологию (например, злоупотребление психоактивными веществами или депрессивное расстройство с психотическими чертами), и первичное психотическое расстройство (например, шизофрению) [22].

Полученные результаты показали также, что, вопреки ожиданиям, коморбидные расстройства не оказывали существенного влияния на исходы ПТСР, несмотря на ряд исследований, постулирующих существование такой связи, по крайней мере, для

депрессивных и тревожных расстройств [23]. Возможно, этот факт можно объяснить «реактивным» характером значительной части таких сопутствующих заболеваний, при которых сопутствующая симптоматика представляет собой психологическую реакцию на осевые симптомы ПТСР и, следовательно, соответствует шаблону динамики основного расстройства.

Вместе с тем необходимо признать некоторые ограничения настоящей работы. В первую очередь они касаются характеристики обследованной выборки, формирование патологии у которого находилось под влиянием особенностей соответствующих вооруженных конфликтов как в плане воинского контингента (степень подготовленности, длительность развертывания и степень накопленной усталости в предбоевой период, морально-психологическое состояние и т. п.), так и в отношении специфики оперативной обстановки (климатогеографические факторы, информационная кампания, освещение боевых действий в СМИ и т. д.). Кроме того, на интерпретацию полученных результатов мог повлиять принятый за основу внешний критерий – показатель исхода лечения по В.Я. Семке, отличающийся от традиционно используемых в рандомизированных клинических исследованиях диапазонов редукции симптоматики в процентах по соответствующей экспертной шкале. Аналогичным образом, и оценка уровня социальной адаптации определялась преимущественно по клиническим критериям, отличающимся от международных инструментов для оценки качества жизни меньшей операциональностью. Следует учитывать также особенности дизайна исследования в формате кросс-секционного подхода со свойственными ему ограничениями, не предполагавшего, помимо прочего, рандомизации (в части, касающейся оценки результатов фармако-терапии).

Подводя итоги работы, следует еще раз подчеркнуть важность тревожных и эксплозивных проявлений из-за их вклада в феноменологию ПТСР у военнослужащих. Особое значение, по нашему мнению, имеет и тот факт, что только в случаях доминирования этих симптомов наблюдалась ассоциация динамики заболевания с характеристиками социальной адаптации, что способствовало определению психотерапевтических целей. В то же время диссоциативный вариант существенно отличался от других более частой связью с признаками органического поражения головного мозга, а результаты его лечения в значительной степени определялись нозологическими параметрами и терапевтической (особенно фармакологической) тактикой. Наконец, апатический вариант, как правило, диагностируется в поздних периодах болезни и, вероятно, должен рассматриваться как этап развития ПТСР с преобладанием личностной трансформации, которая требует значительных усилий в психотерапевтической и психологической реабилитации и коррекции.

Облегчить решение этой задачи может набирающая в последнее время терапия посредством технологий виртуальной реальности. Так, эффективность методов виртуальной реальности (VRET)

по уровню результативности сравнима с эффективностью классической психотерапии [24]. Однако при этом большим преимуществом VRET по сравнению с классической психотерапией являлось то, что данный способ позволяет оказывать помощь пациентам, обладающим резистентностью к лечению, в связи с их невозможностью погрузиться в имагинальную экспозиционную терапию. Также подобные методы обладают меньшей стигматизацией, что позволит в будущем уменьшить процент отсева среди пациентов, проходящих лечение. Наиболее перспективной показала себя комплексная методика многомодульной десенсибилизации и реконсолидации памяти с помощью движений (multi-modular motion-assisted memory desensitisation and reconsolidation – 3MDR), основанная на десенсибилизации посредством движений глаз в условиях VRET с одновременной ходьбой на беговой дорожке [25]. Еще одним перспективным методом терапии ПТСР является видеотелемедицина, обладающая большим преимуществом в виде дистанционной помощи пациентам с ПТСР, при этом эффективность сеансов не уступает личным встречам пациента и лечащего врача, несмотря на то что для достижения соответствующего эффекта требуется большее количество сеансов [26].

В заключение следует отметить, что выделенные клинические варианты ПТСР, по нашему мнению, будут полезны не только при проведении военно-врачебного освидетельствования военнослужащих с ПТСР, но и для персонализации выбора конкретной методики психотерапевтического воздействия, в первую очередь на базе цифровых технологий с опорой на индивидуальный профиль выявленной симптоматики заболевания.

Выводы

1. Структура психических расстройств у комбатантов определяется преобладанием невротических и связанных со стрессом расстройств (73,3 %), среди которых 67,1 % составляет ПТСР.

2. Различия в симптоматологическом профиле боевых ПТСР у комбатантов позволяют выделить три основных клинических варианта ПТСР: тревожно-эксплозивный (51,9 %), диссоциативный (32,4 %) и апатический (15,7 %).

3. В прогностическом плане более благоприятным является тревожно-эксплозивный вариант ПТСР, значительное улучшение (выздоровление) при котором отмечается в 37,5 % случаев. Более стойким к терапии является диссоциативный вариант ПТСР, при котором улучшение отсутствует у 45,7 % больных.

4. Качество исходов лечения боевых ПТСР у военнослужащих вне зависимости от клинического варианта заболевания обнаруживает зависимость от тяжести психического состояния при поступлении: наибольшее число случаев положительной динамики отмечается в группах лиц с минимальной выраженностью психических расстройств (41,4 %), а наименьшее – с тяжелой (4,5 %). На интраклическую динамику боевых ПТСР также влияют военно-

профессиональные факторы: увеличение продолжительности службы в районе боевых действий и числа боестолкновений прямо связаны с неблагоприятным прогнозом.

5. Качество социальной адаптации оказывает влияние на исходы лечения только у комбатантов с тревожно-эксплозивным вариантом ПТСР, у которых неудовлетворительные результаты лечения от-

мечаются в 40,0 % случаев при низком уровне социального функционирования.

6. При построении прогностических моделей ПТСР для решения экспертных задач у комбатантов молодого возраста определяющее значение имеют клинический вариант заболевания, выраженность навязчивых воспоминаний и наличие в анамнезе черепно-мозговой травмы.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Rosen G.M., Spitzer R.L., McHugh P.R. Problems with the post-traumatic stress disorder diagnosis and its future in DSM-5 // *Br J Psychiatry*. – 2008. – Vol. 192 (1). – Pp. 3–4. – DOI: <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.107.043083>
- Евдокимов В.И., Рыбников В.Ю., Шамрей В.К. Боевой стресс: наукометрический анализ отечественных публикаций (2005–2017 гг.). СПб.: Политехника-принт, 2018. – 170 с.
- Fink D.S., Gradus J.L., Keyes K.M. et al. Subthreshold PTSD and PTSD in a prospective-longitudinal cohort of military personnel: Potential targets for preventive interventions // *Depression and Anxiety*. – 2018. – Vol. 35 (11). – Pp. 1048–1055. – DOI: <https://doi.org/10.1002/da.22819>
- Bryant R.A. Post-traumatic stress disorder: a state-of-the-art review of evidence and challenges // *World Psychiatry*. – 2019. – Vol. 18 (3). – Pp. 259–269. – DOI: <https://doi.org/10.1002/wps.20656>
- Hoppen T.H., Priebe S., Vetter I., Morina N. Global burden of post-traumatic stress disorder and major depression in countries affected by war between 1989 and 2019: a systematic review and meta-analysis // *BMJ global health*. – 2021. – Vol. 6 (7). – e006303. – DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2021-006303>
- O'Donnell M.L., Alkemade N., Nickerson A. et al. Impact of the diagnostic changes to post-traumatic stress disorder for DSM-5 and the proposed changes to ICD-11 // *The British journal of psychiatry: The Journal of Mental Science*. – 2014. – Vol. 205 (3). – Pp. 230–235. – DOI: <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.113.135285>
- McNally R.J. Can we solve the mysteries of the National Vietnam Veterans Readjustment Study? // *J. Anxiety Disord.* – 2007. – Vol. 21 (2). – Pp. 192–200. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2006.09.005>
- Fulton J.J., Calhoun P.S., Wagner H.R. et al. The prevalence of posttraumatic stress disorder in Operation Enduring Freedom/Operation Iraqi Freedom (OEF/OIF) veterans: A meta-analysis // *J. Anxiety Disorders*. – 2015. – Vol. 31. – Pp. 98–107. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2015.02.003>
- Hansen M., Ross J., Armour C. Evidence of the dissociative PTSD subtype: A systematic literature review of latent class and profile analytic studies of PTSD // *J Affective Dis.* – 2017. – Vol. 213. – Pp. 59–69.
- Lazarov A., Suarez-Jimenez B., Levi O., Coppersmith D., Lubin G., Pine D.S., Bar-Haim Y., Abend R., Neria Y. Symptom structure of PTSD and co-morbid depressive symptoms – a network analysis of combat veteran patients // *Psychological Medicine*. – 2020. – Vol. 50 (13). – Pp. 2154–2170. – DOI: <https://doi.org/10.1017/S0033291719002034>
- Robins L.N., Wing J., Wittchen H.U., Helzer J.E., Babor T.F., Burke J., Farmer A., Jablenski A., Pickens R., Regier D.A. The Composite International Diagnostic Interview. An epidemiologic instrument suitable for use in conjunction with different diagnostic systems and in different cultures // *Archives of General Psychiatry*. – 1998. – Vol. 45 (12). – Pp. 1069–1077. – DOI: <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1988.01800360017003>
- Sheehan D.V., Lecrubier Y., Sheehan K.H., Amorim P., Janavs J., Weiller E., Hergueta T., Baker R., Dunbar G.C. The mini-international neuropsychiatric interview (M.I.N.I.): The development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10 // *The Journal of Clinical Psychiatry*. – Vol. 59, suppl. 20. – Pp. 22–57.
- Семке В.Я. О возможностях патогенетической терапии истерии // *Журнал невропатологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. – 1981. – Т. 81, № 3. – С. 420–425.
- Крылов К.Е. Клиника посттравматических стрессовых расстройств у военнослужащих срочной службы, участвовавших в боевых действиях. Дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2000.
- Рустанович А.В., Фролов Б.С. Многоосевая диагностика психических расстройств у военнослужащих. – СПб.: ВМедА, 2001. – 40 с.
- Чуркин А.А. Социальное функционирование и качество жизни у лиц с психическими расстройствами различной выраженности // *Сибирский вестник психиатрии и наркологии* – 2005. – № 1. – С. 52–55.
- Ичитовкина Е.Г., Злоказова М.В., Соловьев А.Г. Системный мониторинг психического здоровья комбатантов – сотрудников полиции. – Архангельск: Изд-во Северного гос. мед. ун-та, 2017. – 205 с.
- Фастовцов Г.А., Зайцева Е.А. Клинические характеристики атипичных вариантов посттравматического стрессового расстройства в судебно-психиатрической практике // *Российский психиатрический журнал*. – 2015. – № 6. – С. 25–30.
- Rosen G.M., Spitzer R.L., McHugh P.R. Problems with the post-traumatic stress disorder diagnosis and its future in DSM-5 // *Br J Psychiatry*. – 2008. – Vol. 192 (1). – Pp. 3–4. – DOI: <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.107.043083>
- Evdokimov V.I., Rybnikov V.Yu., Shamrei V.K. Boevoi stress: naukoimetricheskii analiz otechestvennykh publikatsii (2005–2017 gg.). Spb. Politekhika-print, 2018. – 170 s.
- Fink D.S., Gradus J.L., Keyes K.M. et al. Subthreshold PTSD and PTSD in a prospective-longitudinal cohort of military personnel: Potential targets for preventive interventions // *Depression and Anxiety*. – 2018. – Vol. 35 (11). – Pp. 1048–1055. – DOI: <https://doi.org/10.1002/da.22819>
- Bryant R.A. Post-traumatic stress disorder: a state-of-the-art review of evidence and challenges // *World Psychiatry*. – 2019. – Vol. 18 (3). – Pp. 259–269. – DOI: <https://doi.org/10.1002/wps.20656>
- Hoppen T.H., Priebe S., Vetter I., Morina N. Global burden of post-traumatic stress disorder and major depression in countries affected by war between 1989 and 2019: a systematic review and meta-analysis // *BMJ global health*. – 2021. – Vol. 6 (7). – e006303. – DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2021-006303>
- O'Donnell M.L., Alkemade N., Nickerson A. et al. Impact of the diagnostic changes to post-traumatic stress disorder for DSM-5 and the proposed changes to ICD-11 // *The British journal of psychiatry: The Journal of Mental Science*. – 2014. – Vol. 205 (3). – Pp. 230–235. – DOI: <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.113.135285>
- McNally R.J. Can we solve the mysteries of the National Vietnam Veterans Readjustment Study? // *J. Anxiety Disord.* – 2007. – Vol. 21 (2). – Pp. 192–200. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2006.09.005>
- Fulton J.J., Calhoun P.S., Wagner H.R. et al. The prevalence of posttraumatic stress disorder in Operation Enduring Freedom/Operation Iraqi Freedom (OEF/OIF) veterans: A meta-analysis // *J. Anxiety Disorders*. – 2015. – Vol. 31. – Pp. 98–107. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2015.02.003>
- Hansen M., Ross J., Armour C. Evidence of the dissociative PTSD subtype: A systematic literature review of latent class and profile analytic studies of PTSD // *J Affective Dis.* – 2017. – Vol. 213. – Pp. 59–69.
- Lazarov A., Suarez-Jimenez B., Levi O., Coppersmith D., Lubin G., Pine D.S., Bar-Haim Y., Abend R., Neria Y. Symptom structure of PTSD and co-morbid depressive symptoms – a network analysis of combat veteran patients // *Psychological Medicine*. – 2020. – Vol. 50 (13). – Pp. 2154–2170. – DOI: <https://doi.org/10.1017/S0033291719002034>
- Robins L.N., Wing J., Wittchen H.U., Helzer J.E., Babor T.F., Burke J., Farmer A., Jablenski A., Pickens R., Regier D.A. The Composite International Diagnostic Interview. An epidemiologic instrument suitable for use in conjunction with different diagnostic systems and in different cultures // *Archives of General Psychiatry*. – 1998. – Vol. 45 (12). – Pp. 1069–1077. – DOI: <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1988.01800360017003>
- Sheehan D.V., Lecrubier Y., Sheehan K.H., Amorim P., Janavs J., Weiller E., Hergueta T., Baker R., Dunbar G.C. The mini-international neuropsychiatric interview (M.I.N.I.): The development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10 // *The Journal of Clinical Psychiatry*. – Vol. 59, suppl. 20. – Pp. 22–57.
- Semke V.Ya. O vozmozhnostyakh patogeneticheskoi terapii isterii // *Zhurnal nevropatologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. – 1981. – Т. 81, № 3. – С. 420–425.
- Krylov K.E. Klinika posttravmaticheskikh stressovykh rasstroistv u voennosluzhashchikh srochnoi sluzhby, uchastvovavshikh v boevykh deistviyakh. Dis. ... kand. med. nauk. – Spb., 2000.
- Rustanovich A.V., Frolov B.S. Mnogoosevaya diagnostika psikhicheskikh rasstroistv u voennosluzhashchikh. – Spb.: VMedA, 2001. – 40 s.
- Churkin A.A. Sotsial'noe funktsionirovanie i kachestvo zhizni u lits s psikhicheskimi rasstroistvami razlichnoi vyrazhenosti // *Sibirskii vestnik psikhiiatrii i narkologii* – 2005. – № 1. – С. 52–55.
- Ichitovkina E.G., Zlokazova M.V., Solov'ev A.G. Sistemnyi monitoring psikhicheskogo zdorov'ya kombatantov – sotrudnikov politzii. – Arkhangel'sk: Izd-vo Severnogo gos. med. un-ta, 2017. – 205 s.
- Fastovtsov G.A., Zaitseva E.A. Klinicheskie kharakteristiki atipichnykh variantov posttravmaticheskogo stressovogo rasstroistva v sudebno-psikhiiatricheskoi praktike // *Rossiiskii psikhiiatricheskii zhurnal*. – 2015. – № 6. – С. 25–30.

19. Hong P., Song Y.G., Paek S. Possible effects of agent orange and posttraumatic stress disorder on hyperglycemia in Korean veterans from the US-Vietnam war // *Medicine*. – 2021. – Vol. 100 (25). – e26508. – DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000026508>
20. Рудой И.С. Психические расстройства у участников ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС, облученных «малыми» дозами радиации/ Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2002. – 63 с.
21. Bjørklund G., Pivina L., Dadar M., Semenova Y., Rahman M.M., Chirumbolo S., Aaseth J. Depleted uranium and Gulf War Illness: Updates and comments on possible mechanisms behind the syndrome // *Environmental research*. – 2020. – Vol. 181. – Art. ID 108927. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.108927>
22. Levin G.D.A. PTSD and Psychosis: A Review // *Open Access J. Addict. & Psychol.* – 2019. – Vol. 2 (1). – Pp. 1–3. – DOI: <https://doi.org/10.33552/OAJAP.2019.02.000527>
23. Jongedijk R.A., van der Aa N., Haagen J.F.G. et al. Symptom severity in PTSD and comorbid psychopathology: A latent profile analysis among traumatized veterans // *J Anxiety Dis.* – 2019. – Vol. 62. – Pp. 35–44. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2018.11.004>
24. Eshuis L.V., van Gelderen M.J., van Zuiden M. et al. Efficacy of immersive PTSD treatments: A systematic review of virtual and augmented reality exposure therapy and a meta-analysis of virtual reality exposure therapy // *Journal of psychiatric research*. – Vol. 143. – Pp. 516–527. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.11.030>
25. Jones C., Smith-MacDonald L., Brown M.R.G. et al. The Redesign and Validation of Multimodal Motion-Assisted Memory Desensitization and Reconsolidation Hardware and Software: Mixed Methods, Modified Delphi-Based Validation Study // *JMIR Hum Factors*. – 2022. – Vol. 9 (3). – e33682. – DOI: <https://doi.org/10.2196/33682>
26. Morland L.A., Wells S.Y., Glassman L.H. et al. Advances in PTSD Treatment Delivery: Review of Findings and Clinical Considerations for the Use of Telehealth Interventions for PTSD // *Current Treatment Options in psychiatry*. – 2020. – Vol. 7 (3). – Pp. 221–241. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s40501-020-00215-x>

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

Посттравматическое стрессовое расстройство при боевых травмах: патогенез, клиника и прогноз

И.В. Доровских¹, А.С. Заковряшин², Т.А. Павлова³

¹ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

² ФГКУ «1586-й военный клинический госпиталь» Министерства обороны Российской Федерации, Московская область, Подольск, Россия

³ Клиника персональной медицины La Salute, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Представлены научные взгляды на формирование и клиническую динамику посттравматического стрессового расстройства (ПТСР), развивающегося при боевых психических травмах, а также современные данные о его распространенности и критериях диагностики. Приведены результаты собственного исследования, в котором обследованы 84 военнослужащих с острыми психогенными расстройствами, развившимися в условиях боевых действий. Психические расстройства у данной группы пациентов чаще всего относились к невротическому уровню психической патологии. Выделены следующие клинические варианты острых психогенных расстройств при боевой психической травме: с преобладанием поведенческих нарушений – 57,0 %; невротической симптоматики – 41,7 %; психотических расстройств – 1,3 %. Описана математическая модель прогнозирования отдаленных последствий острых стрессовых расстройств, а также нарушений адаптации и острых стрессовых расстройств в виде ПТСР с использованием ряда логико-статистических методов. Подробно описаны статистически значимые ($p < 0,001$) клинические варианты острого периода и отдаленных стадий боевой психической травмы, позволяющие прогнозировать благоприятный и неблагоприятный ее исходы. Выделены клинические симптомы острого периода боевой травмы, которые являются предикторами неблагоприятной симптоматики с преобладанием апатии. Показана важность субъективной оценки состояния пациента для прогноза отдаленных последствий боевой психической травмы и формирования затяжного ПТСР.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: посттравматическое стрессовое расстройство, боевая психическая травма, клиническая диагностика, прогноз отдаленных последствий травмы

КОНТАКТЫ: Доровских Игорь Владимирович, ig.dorovskih@yandex.ru
Павлова Татьяна Алексеевна, pava-6@yandex.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Доровских И.В., Заковряшин А.С., Павлова Т.А. Посттравматическое стрессовое расстройство при боевых травмах: патогенез, клиника и прогноз // Современная терапия психических расстройств. – 2022. – № 3. – С. 25–31. – DOI: 10.21265/PSYPH.2022.93.56.003

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Post-Traumatic Stress Disorder in Combat Injuries: Pathogenesis, Clinic and Prognosis

I.V. Dorovskikh¹, A.S. Zakovryashin², T.A. Pavlova³

¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

² FSCI "1586 military clinical hospital" of the Ministry of Defence of the Russian Federation, Moscow region, Podolsk, Russia

³ La Salute Personal Medicine Clinic, Moscow, Russia

SUMMARY

This article presents scientific views on the formation and clinical dynamics of post-traumatic stress disorder (PTSD) developing during combat mental injuries, as well as current data on its prevalence and diagnostic criteria. The results of our own research are presented, in which 84 servicemen with acute psychogenic disorders developed in combat conditions were examined. Mental disorders in this group of patients most often referred to the neurotic level of mental pathology. The following clinical variants of acute psychogenic disorders in combat mental trauma were identified: with a predominance of behavioral disorders – 57.0%; neurotic symptoms – 41.7 %; psychotic disorders – 1.3 %. A mathematical model for predicting the long-term consequences of acute stress disorders and adaptation disorders and acute stress disorders in the form of PTSD using a number of logical and statistical methods is described. Statistically significant ($p < 0.001$) clinical variants of the acute period and remote stages of combat mental trauma are described in detail, allowing predicting favorable and unfavorable outcomes. The clinical symptoms of the acute period of combat trauma are identified, which are predictors of an unfavorable outcome, namely: a high level of personal anxiety, affective tension, impulsivity, depressive symptoms with a predominance of apathy. The importance of subjective assessment of patients' condition for the prognosis of long-term consequences of combat mental trauma and the formation of prolonged PTSD is shown.

KEY WORDS: post-traumatic stress disorder, combat mental trauma, clinical diagnosis, prognosis of long-term consequences of injury

CONTACTS: Dorovskikh Igor Vladimirovich, ig.dorovskih@yandex.ru
Pavlova Tatiana Alekseevna, pava-6@yandex.ru

CITATION: Dorovskikh I.V.¹, Zakovryashin A.S.², Pavlova T.A.³ Post-Traumatic Stress Disorder in Combat Injuries: Pathogenesis, Clinic and Prognosis // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. – 2022. – No. 3. – Pp. 25–31. – DOI: 10.21265/PSYPH.2022.93.56.003 [in Russian]

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

Введение

Психические расстройства, развивающиеся в условиях боевых действий, всегда были и остаются актуальной проблемой психиатрии. В ходе определенных исторических событий эта группа расстройств доказала свое право на существование, но во многом до сих пор не имеет единой терминологии и четких диагностических границ, однозначных методологических подходов, критериев для прогнозирования их развития и отдаленных последствий. Несомненно, все это делает крайне актуальными исследования по изучению как начальных проявлений боевых психических травм, так и патогенетических механизмов перехода от психологических реакций дезадаптации, не достигающих уровня нозологии, к невротическим реакциям с определенной клинической картиной, которые при наличии ряда факторов (преморбидно личностные особенности, условия среды и т. д.) через некоторое время могут трансформироваться в посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР).

Механизмы перехода от разнообразных психических расстройств невротического уровня, а порой и психотического уровня, в единую клинически очерченную диагностическую категорию все еще недостаточно изучены [1–3]. Рост численности людей, перенесших психическую травму вследствие пребывания в зоне локальных вооруженных конфликтов, стихийных бедствий, экологических и техногенных катастроф, является неоспоримым фактом как прошлых лет, так и современности [4, 5]. Реакция на стресс достигает диагностических критериев у 5–80 % лиц, перенесших катастрофические события. Клинические проявления и динамика этих расстройств зависят от многих факторов, в первую очередь от интенсивности и продолжительности психотравмирующего воздействия, адаптационных личностных ресурсов, медико-социальной системы реабилитации. Катamnестические исследования показывают, что около 30 % пациентов выздоравливают полностью, у 40 % сохраняются отдельные болезненные симптомы, а у 30 % больных состояние на протяжении многих лет не улучшается или имеет место утяжеление болезненных расстройств со стойкой социальной дезадаптацией [6]. На сегодняшний день природные и антропогенные катастрофы, «социогенные» события, ухудшение экологической ситуации способствуют многофакторности, полигенности и полиморфности ПТСР, что диктует необходимость его дальнейшего изучения и систематизации [7]. В свою очередь, ПТСР, развивающийся при боевой травме, актуальной ныне, – это и психическая, и физическая, и моральная травма, затрагивающая личностно-психологические основы человека, его социальную и биологическую сущность, а манифестация его клинических проявлений зачастую происходит спустя месяцы и даже годы после возвращения к мирной жизни [8].

Последние десятилетия ознаменовались масштабными вооруженными конфликтами, в том числе затяжными и продолжающимися до настоящего времени (конфликты в Ливии, Сирии, на Украине). Они

сопряжены не только с психической травматизацией участников боевых действий, но и с многомиллионными миграционными потоками беженцев, в корне меняющих свой уклад жизни; хронической травматизацией людей, проживающих в зоне данных конфликтов, и мирного населения многих стран. Трудности прогнозирования отдаленных последствий этих расстройств, выделяемых в классификациях МКБ-10 и МКБ-11 как ПТСР, обуславливают актуальность научных исследований, направленных на изучение механизмов формирования таких последствий и выявление факторов, ухудшающих их прогноз.

ПТСР как нозологическая категория, было впервые официально выделено в 1980 г. Американской психиатрической ассоциацией, а в 1986 г. внесено в DSM-3-R, где находилось в классе тревожных расстройств. К 1994 г. концепция ПТСР получила уже международное признание. В МКБ 10-го пересмотра (1994) в отдельные рубрики выделены F43 «Реакция на тяжелый стресс и нарушение адаптации» (сюда входят «Острая реакция на стресс» и «Посттравматическое стрессовое расстройство») и F62.0 «Хронические изменения личности после переживания катастрофы». В 1995 г. в США утверждена четвертая редакция DSM-4, в которой в качестве психотравмирующих указаны любые ситуации, не обязательно «выходящие за рамки обычного человеческого опыта» (в которых человек участвовал сам либо являлся их свидетелем), если они сопряжены с реальным риском смерти, получением тяжелых травм или страданиями окружающих людей и при этом участник травматического события (ТС) испытывал чувство ужаса, выраженного страха или беспомощности [9]. Согласно современным представлениям и классификации DSM-5 (2013), острое стрессовое и посттравматическое стрессовое расстройства вынесены за пределы группы тревожных расстройств и включены в новый класс «Расстройства, связанные с травмой и стрессом». Согласно данной классификации, для постановки диагноза ПТСР взрослые, подростки и дети старше 6 лет, пережившие угрожающую их жизни ситуацию, тяжелую физическую травму, ситуацию вероятного возникновения тяжелой травмы или сексуального насилия, должны отвечать следующим критериям: наличие симптомов навязчивого повторного переживания травмирующего события, избегание всего, что связано с травмирующим событием; изменение эмоционального фона и когнитивных функций (которые не проявлялись до полученной травмы), измененная реактивность нервной системы (раздражительность, агрессия, аутоагрессия). Предполагается, что данная симптоматика беспокоит пациента не менее месяца и приводит к его социально-травматической дезадаптации [10].

По критериям Международной классификации болезней 11-го пересмотра, проявления ПТСР подразделены на несколько основных групп и включают в себя навязчивые повторные переживания травмирующей ситуации, избегание воспоминаний и ситуаций, связанных с данным событием; субъективное чувство постоянной опасности, настороженность и пугливость. Помимо этого впервые выделено такое понятие, как «сложное посттравматическое

стрессовое расстройство» (complex post-traumatic stress disorder). Сложное ПТСР также характеризуется тремя основными группами симптомов, но наряду с нарушениями регуляции эмоций, идентичности и взаимоотношений пациент обесценивает себя. Лица со сложным ПТСР обычно подвергаются длительному или многократному воздействию травм, таких как жестокое обращение в детстве и насилие в семье или сообществе, не могут выйти из сложившейся травмирующей ситуации. Сложное ПТСР характерно, например, для военнопленных, лиц, находящихся в зоне длительного вооруженного конфликта; узников концлагерей, заложников или лиц, оказавшихся в рабстве. Распространенность этого расстройства в популяции составляет 1–8 %, а у госпитализированных в лечебные психиатрические учреждения – до 50 % всех пациентов с невротическими расстройствами [11].

ПТСР – это возможное психопатологическое последствие воздействия ТС, которое угрожает психологической и/или физической целостности человека [12, 13]. Кроме того, ПТСР ассоциируется с более высоким риском самоубийства и суицидальных мыслей [14, 15], а также с другими негативными клиническими исходами, такими как постоянная посттравматическая головная боль [16] и невротии [17]. В США подсчитано, что более 80 % населения в какой-то момент подвергнется ТС и что более чем у 8 % этих лиц впоследствии разовьется ПТСР. С точки зрения клинического течения и симптоматики, ПТСР является гетерогенным состоянием, что создает трудности для оценки его распространенности. Большое разнообразие ТС может вызвать ПТСР, тип ТС может влиять на клиническое течение расстройства (например, немедленное или отсроченное начало, хроническое или острое течение) [18, 19].

Изучение воздействия на психофизиологию человека экстремальных стрессовых ситуаций способствует как разработке подходов к профилактике стрессовых расстройств, так и оказанию адекватной терапевтической помощи и проведению успешной социально-психологической реабилитации у пациентов в случае их развития. Психогенное влияние различных экстремальных условий на человека складывается из непосредственной угрозы для его жизни и здоровья, а также опосредованной угрозы, связанной с ожиданием ее реализации [20]. К «глобальным» психотравмирующим ситуациям относят, например, межнациональные конфликты и военные действия, различные природные и техногенные катастрофы. Так, при изучении последствий ядерной бомбардировки Хиросимы и Нагасаки было установлено, что психические расстройства отмечались у всех выживших [21].

Война как психотравмирующий фактор объединяет почти все патогенные воздействия на человека, присущие стихийным бедствиям и катастрофам, наносит огромный физический, психологический, духовный и социально-экономический ущерб. В отечественной психиатрии еще в конце 30-х годов прошлого века некоторые авторы описывали последствия воздействия войны на психику человека под различными терминами: «военный психоз», «травматиче-

ский невроз», «компенсационный невроз», «травматическая истерия», «невроз желания» [22].

О распространенности ПТСР, сопряженного с боевой травмой, свидетельствуют следующие данные. Например, в США создана Американская ассоциация по делам ветеранов войны во Вьетнаме. В 1988 г. правительство США впервые официально признало, что полмиллиона вьетнамских ветеранов (это 15 % их общего числа) страдают достаточно серьезными, требующими лечения психическими расстройствами, причиной которых является их участие в боевых действиях [22]. К началу 90-х годов, по статистическим данным, около 100 тысяч вьетнамских ветеранов покончили жизнь самоубийством, а около 40 тысяч ведут замкнутый образ жизни [22]. Изучение психологических и психиатрических особенностей формирования и динамики нервно-психических расстройств у участников Вьетнамской войны сыграло большую роль в определении диагностических критериев ПТСР. Хронические стрессовые расстройства у участников военных конфликтов стали рассматриваться как закономерное следствие их участия в боевых действиях и получили названия «боевого стресса» и «боевой психической травмы». Аналогичные проявления стрессовых расстройств наблюдались как у ветеранов войны в Афганистане (длительность 10 лет), так и у участников боевых действий в Чеченской Республике. По данным тех же авторов, у большого числа участников этих войн отмечались значительные затруднения реинтеграции в «мирное» общество, связанные с их индивидуальным психическим постстрессовым состоянием, негативно влияющим на социально-бытовую и профессиональную адаптацию [22].

По последним данным, в США среди гражданских лиц точечная распространенность ПТСР варьировалась в диапазоне от 8,0 до 56,7 %, однолетняя распространенность – от 2,3 до 9,1 %, пожизненная распространенность – от 3,4 до 26,9 %. Среди военнослужащих распространенность варьировалась в диапазоне от 1,2 до 87,5 %, распространенность в течение одного года – от 6,7 до 50,2 %, а распространенность в течение всей жизни – от 7,7 до 17,0 % [23]. Распространенность была более высокой в субпопуляциях, включая сотрудников служб экстренного реагирования, беженцев, лиц, злоупотребляющих психоактивными веществами (ПАВ); лиц с попыткой самоубийства в анамнезе, трансгендерных лиц и женщин с сексуальной травмой. Женский пол, более низкий доход, более молодой возраст и поведенческие расстройства были определены как факторы риска развития ПТСР [23].

Риск возникновения и характер развития ПТСР, его выраженность и клиническая картина зависят от целого ряда факторов [22], а именно:

- 1) вида и особенностей травмирующей ситуации (выраженность, неожиданность возникновения, продолжительность действия стрессовых факторов);
- 2) готовности людей к осуществлению своей деятельности в экстремальных условиях, которая зависит от их личностных черт, уровня психологической и профессиональной устойчивости, физической подготовки и других факторов;

3) правильной организации деятельности в экстремальной ситуации;

4) быстрой и адекватной социально-психологической помощи лицам, пережившим психотравмирующую ситуацию.

Люди, перенесшие психотравмы, нуждаются в хорошо спланированных реабилитационных мероприятиях. Диагноз ПТСР в ряде зарубежных стран может быть основанием для оказания социальной помощи, получения различных компенсаций и льгот, подачи судебных исков и т. д.

В научной литературе отмечается патоморфоз психогенных расстройств военного времени с преобладанием не классических форм острых реактивных состояний и психозов, а расстройств доболезненного уровня, преимущественно дисгармоничных психологических реакций, соматовегетативных нарушений и развития аддикций без формирования синдрома зависимости [24]. Под дисгармоничными реакциями при боевом стрессе имеются в виду психологические реакции с клинической картиной разнообразных и меняющихся моторных, аффективных и психовегетативных симптомов эмоционального напряжения: тревога, подавленность, раздражительность, агрессивность, отчаяние, замкнутость, гиперактивность, истерические и другие изменения поведения, зачастую развивающиеся на фоне транзиторного сужения сознания. В отличие от болезненных психопатологических нарушений, проявления доболезненных психологических реакций крайне изменчивы, быстротечны, не очерчены определенными синдромами. Анализ структуры психических расстройств военнослужащих, участвовавших в Афганской военной кампании, продемонстрировал, что психогенные реакции, не достигавшие уровня заболевания, но, тем не менее, попавшие в поле зрения психиатров, демонстрировали до трети всех пациентов психиатрического профиля [2]:

1) донозологический уровень психогенных реакций – 31 %;

2) патологические психогенные расстройства – 69 %, из них:

а) непсихотические реакции – 97,2 %: невротические – 40,9 %; острые аффективные – 29,8 %; патохарактерологические – 26,5 %;

б) реактивные психозы – 2,8 %.

Ю.А. Александровский к доболезненному уровню расстройств относит «непатологические психоэмоциональные реакции», которые напрямую зависят от психотравмирующей ситуации, кратковременны, не сопровождаются утратой работоспособности и критики к состоянию. Патологические психогенные реакции и расстройства, напротив, характеризуются полиморфностью симптоматики, снижением способности к целенаправленным действиям и снижением критики, а также потерей боеспособности и профессиональной дезадаптацией [20].

Когда военнослужащие проходят этап медицинской эвакуации, психогенные реакции, связанные с боевой травмой, в 64,8 % случаев разрешаются литически, в 2,3 % случаев – затяжным течением, в 32,9 % случаев – субкомпенсацией [2]. Впоследствии именно затяжные и субкомпенсированные

расстройства характеризуются «переходом» в ПТСР, симптомы которого имеют наибольшую выраженность в период от 3 до 6 месяцев после окончания действия стрессового фактора. Существуют случаи развития отставленного во времени ПТСР, когда вслед за острым периодом боевой травмы не наблюдается каких-либо клинических проявлений расстройства [25]. Около 30 % пациентов с ПТСР компенсируются в период от 1 года до 3 лет, примерно у 40–60 % сохраняются умеренные или легкие нарушения, а у 10–20 % расстройство переходит в тяжелые хронические формы [6].

Вместе с тем обширные клинические проявления расстройств, развивающихся в результате военных действий, не всегда однозначно укладываются в диагностические критерии ПТСР. Разнообразные подходы как в клинко-диагностическом, так и в методологическом плане существенно затрудняют обозначение четких границ между отдельными психопатологическими категориями и последующий сравнительный анализ структуры заболеваемости. Проводя анализ похожей в феноменологическом смысле структуры психогений военного времени, некоторые авторы выделяют следующие систематические оси:

- психологическая реакция адаптации – невротическая реакция – невротическое состояние – комбинантная акцентуация [26];
- патохарактерологическая реакция [3, 27];
- невротическое (патохарактерологическое) развитие личности [28];
- невроз – патохарактерологическая реакция – психопатия [1];
- невротическая реакция – невротическое состояние – посттравматическое стрессовое расстройство – стойкие психопатоподобные изменения личности [29].

В собственном исследовании авторы наблюдали 84 военнослужащих с острыми психогенными расстройствами, развившимися в условиях боевых действий [30, 31]. Согласно результатам проведенного анализа, психические расстройства у военнослужащих по призыву, находящихся в регионах вооруженных конфликтов, чаще всего относились к невротическому уровню психической патологии. Эти расстройства, учитывая особенности вида боевого стресса, субъективного содержания психической травмы, развития клинической картины и отдаленных последствий, авторы рассматривали в структуре расстройств адаптации и реакций на тяжелый стресс. С целью улучшения качества их прогноза выделяли следующие клинические варианты острых психогенных расстройств при боевой психической травме: с преобладанием поведенческих нарушений – 57,0 %; невротической симптоматики – 41,7 %; психотических расстройств – 1,3 %.

В прогностическом плане наиболее благоприятными оказались острые психогенные расстройства с астено- и истеро-невротическими реакциями. Они отличались когнитивной установкой пациента на активную переработку психотравмы и дальнейшую успешную адаптацию с общественно ориентированной моделью поведения. Расстройства с преобла-

данием в структуре тревожно-депрессивных симптомов имели менее благоприятный прогноз из-за включения механизмов невротического конфликта, сопровождавшихся склонностью к пассивной стратегии преодоления стресса, фиксацией на негативных переживаниях и их внутренней направленностью.

Выявлено, что острые психогенные расстройства, развившиеся в условиях боевой травмы, имели определенные закономерности развития. Данный факт указывает на необходимость более глубокого изучения этих расстройств с учетом единых патогенетических механизмов. Можно выделить общие этапы формирования этой группы расстройств:

- 1) **психологические реакции донозологического уровня;**
- 2) **субклинический уровень простой астенической симптоматики;**
- 3) **невротический уровень с возможностью выделить синдромы расстройств;**
- 4) **этап усугубляющегося аффективного напряжения с его реализацией в поведенческих нарушениях;**
- 5) кульминационную разрядку аффекта с экстра- или интрапунитивной направленностью;
- 6) этап неустойчивого напряженного аффекта и аффектогенной дезинтеграции личности с формированием механизма патологической адаптации;
- 7) **компенсацию или субкомпенсацию психических расстройств в результате прекращения воздействия стресса и проведения терапии.**

Психогенные расстройства с преимущественно поведенческими нарушениями по патогенетическим характеристикам и клиническим особенностям похожи на патологические характерологические реакции. Тем не менее их малая дифференцированность, вариабельность, преобладание неспецифических симптомов аффективной неустойчивости и протестного поведения, отсутствие сформированных психопатических личностных черт, при этом наличие признаков, удовлетворяющих критериям экстремальной психогении, демонстрируют их обособленность и не дают возможность расценивать как вариант патологического характерологического развития или краевой психопатии. Искажение невротического конфликта фактором патологически измененной личностной почвы привело к неблагоприятному исходу во всех наблюдениях.

С учетом многофакторного воздействия на военнослужащего, целого ряда особенностей военной обстановки, напряженности внутреннего психического конфликта без его глубокой переработки, выраженной эмоциональной лабильностью, не представилось возможным оценить психическое состояние и дать отдаленное прогностическое заключение при одномоментном полном обследовании военнослужащих. Лишь дальнейшая оценка расстройств в динамике могла позволить оценить итоги взаимодействия индивидуального внутриличностного конфликта и воздействия психогенных факторов боевой обстановки. Для обработки полученных данных использовались логико-статистический метод, алгоритмы поиска и статистической верификации оптимальных разбиений в многомерном пространстве признаков, алго-

ритмы распознавания, вошедшие в разработанную в Вычислительном центре РАН систему «РАСПОЗНАВАНИЕ», а также программа поиска множественных конъюнкций признаков [32, 33].

Данные методы позволили выделить статистически значимые ($p < 0,001$) симптомокомплексы с благоприятными и неблагоприятными исходами как острого, так и отдаленного периодов боевой психической травмы. Предикторами неблагоприятного исхода острого периода боевой психической травмы являлись большая выраженность расстройств эмоциональной сферы, которые оставались стойкими на протяжении всего исследования, высокие показатели напряженного лабильного аффекта, депрессии, тревожности, ригидности; максимально выраженная субъективно неприемлемая оценка ситуации с пассивным отказом от трудностей. Эти личностные особенности определяли в итоге регрессивный или дезадаптивный типы приспособительного поведения. Прогностически благоприятными оказались реактивные состояния с астено-невротическими и истеро-невротическими реакциями, которые характеризовались когнитивной установкой на активную переработку проблем и эффективное приспособление с социоцентрической моделью поведения.

Через 2–4 года нами было проведено катamnестическое обследование с помощью опросника, который включал 55 вопросов, отражающих характеристики перенесенного стресса, а также проявления ПТСР. Сохранение прогностической значимости признаков через 2–4 года после проведенного исследования позволяет сделать важные выводы. Так, большинство признаков были получены путем самооценки военнослужащими своего психического состояния. Следовательно, субъективная оценка острого периода психогенного расстройства, возникшего в боевой обстановке, может иметь отдаленное прогностическое значение. Критерии самооценки психического состояния отличались от клинических и были более информативны для дальнейшего прогноза отдаленных последствий боевой психической травмы.

Выявленные факторы самооценки определенным образом характеризуют группу пациентов с затяжным течением ПТСР, а именно: высокий уровень личностной тревожности, депрессивные тенденции со снижением энергетического потенциала, аффективная лабильность с импульсивностью, реализацией эмоциональной напряженности в непосредственном поведении, предпосылками к вытеснению факторов, вызывающих тревогу. Безусловно, данные личностные особенности нужно расценивать как предикторы затяжного течения ПТСР. Сочетание этих признаков в остром периоде боевой психической травмы определяет терапевтическую и реабилитационную тактику, использование препаратов с антидепрессивным, седативным и анксиолитическим эффектами с одновременным применением психотерапевтических личностно-ориентированных техник [34].

Вследствие выраженного эмоционального напряжения, изменяющейся в экстремальных условиях личностной самооценки могут меняться и показатели условной «нормы», рекомендуемые создателями различных тестовых методик. Границы

разделения проявлений в группах с компенсацией и субкомпенсацией психогенных болезненных расстройств оказались смещенными в сторону условной «патологии», что обязательно следует учитывать при проведении индивидуальных или скрининговых исследований в условиях экстремального психологического стресса.

Превалирование в клинической картине психогенных расстройств, развивающихся в условиях военной обстановки, поведенческих нарушений, тревожно-депрессивных симптомов, аффективной лабильности с импульсивностью, деструктивных или регрессивных стратегий психологической защиты, по данным нашего исследования, необходимо рассматривать как безусловное основание для проведения военно-врачебной экспертизы и увольнения обследуемого с военной службы с применением психофармакотерапии и психотерапевтических методов.

Заключение

Многочисленные исследования доказывают сложный механизм формирования ПТСР, в том числе у военнослужащих, проходящих службу в зоне военных действий. Учитывая это, целесообразно использовать многофакторную прогностическую математическую модель развития боевой психической травмы,

которая помогает объединить потенциал нескольких методов исследования: патопсихологического, клинического и логико-статистического и, несомненно, способствует решению проблемы не только ближайшего прогноза, но и уже в остром периоде психогенного расстройства выявления лиц, предрасположенных к развитию ПТСР с затяжным течением.

Согласно результатам проведенных нами исследований, неблагоприятный прогноз боевой психической травмы определяют такие критерии, как высокий уровень личностной тревожности, депрессивные реакции со снижением активности, эмоциональная лабильность с импульсивностью, реализацией эмоциональной напряженности в непосредственном поведении и тенденция к вытеснению факторов, вызывающих тревогу. Для отдаленного прогноза более важными являются субъективные критерии оценки психического состояния в отличие от клинических. Реакции неспецифического реагирования в остром периоде боевой психической травмы в последующем сменяются «типоспецифичным» личностным реагированием. Это определяет терапевтическую и реабилитационную тактику с расширением показаний к назначению анксиолитиков, седативных препаратов и антидепрессантов в остром периоде психотравмы и возрастающей ролью социально реабилитационных мероприятий на этапе отдаленных последствий.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Александровский Ю.А. Психиатрия и психофармакотерапия (избранные лекции и выступления). – М.: ГЭОТАР-Мед, 2003. – 432 с.
2. Литвинцев С.В., Снедков Е.В. Динамика и катамнез реакций боевого стресса // Проблемы реабилитации. – 1999. – № 1. – С. 29–35.
3. Снедков Е.В. Медико-психологические последствия боевой психической травмы: клинико-динамические и лечебно-реабилитационные аспекты // Современная психиатрия. – 1998. – № 1. – С. 21–25.
4. Nohales L., Prieto N. What's the post-traumatic stress disorder (PTSD)? // Rev Prat. – 2018. – Vol. 68, no. 1. – Pp. 92–96.
5. Defrance J., Foucher S., Ramdani E., Guilloton L., Lefort H. Soins // Post-Traumatic STRESS Disorder And Psychogenic Pain. – 2019. – Vol. 6, no. 841. – Pp. 9–11. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.soin.2019.10.015>
6. Каплан Г.И., Сэдок Б. Дж. Клиническая психиатрия / пер. с англ. – М.: Медицина, 1994. – Т. 1. – 672 с.
7. Посттравматическое стрессовое расстройство / под ред. В.А. Солдаткина. – Ростов н/Д: Изд-во РостГМУ, 2015. – 624 с.
8. Сукиасян С.Г., Солдаткин В.А., Снедков Е.В., Тадевосян М.Я., Косенко В.Г. Боевое посттравматическое стрессовое расстройство: от «синдрома раздраженного сердца» до «психогенно-органического расстройства». Эволюция понятия // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2019. – Т. 119, № 6. – С. 144–151. – DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119061144>
9. Тарабрина Н.В., Соколова Е.Д., Лазебная Е.О., Зеленова М.Е. Посттравматическое стрессовое расстройство: психологические и клинические особенности, вопросы терапии // Materia Medica. – 1996 – Т. 9, № 1. – С. 57–68.
10. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. – 5th ed. – Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2013.
11. Maercker A., Clotire M., Bachem R., Schlumpf Y.R., Khoury B., Hitchcock C., Bohus M. Complex post-traumatic stress disorder // Lancet. – 2022. – Vol. 400, no. 10345. – Pp. 60–72. – DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00821-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00821-2)
12. Yehuda R., Hoge C.W., McFarlane A.C. et al. Post-traumatic stress disorder // Nat Rev Dis Primers. – 2015 – Vol. 1. – Art. 15057.
13. Shalev A., Liberzon I., Marmar C. Post-traumatic stress disorder // N Engl J Med. – 2017. – Vol. 376, no. 25. – Pp. 2459–2469.
14. McKinney J.M., Hirsch J.K., Britton P.C. PTSD symptoms and suicide risk in veterans: serial indirect effects via depression and anger // J Affect Disord. – 2017. – Vol. 214. – Pp. 100–107.
1. Aleksandrovskii Yu.A. Psikhiiatriya i psikhofarmakoterapiya (izbrannye lektsii i vystupleniya). – M.: GEOTAR-Med, 2003. – 432 s.
2. Litvintsev S.V., Snedkov E.V. Dinamika i katamnez reaksii boevogo stressa // Problemy reabilitatsii. – 1999. – № 1. – S. 29–35.
3. Snedkov E.V. Mediko-psikhologicheskie posledstviya boevoi psikhicheskoi travmy: kliniko-dinamicheskie i lechebno-reabilitatsionnye aspekty // Sovremennaya psikhiiatriya. – 1998. – № 1. – S. 21–25.
4. Nohales L., Prieto N. What's the post-traumatic stress disorder (PTSD)? // Rev Prat. – 2018. – Vol. 68, no. 1. – Pp. 92–96.
5. Defrance J., Foucher S., Ramdani E., Guilloton L., Lefort H. Soins // Post-Traumatic STRESS Disorder And Psychogenic Pain. – 2019. – Vol. 6, no. 841. – Pp. 9–11. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.soin.2019.10.015>
6. Kaplan G.I., Sedok B. Dzh. Klinicheskaya psikhiiatriya / per. s angl. – M.: Meditsina, 1994. – T. 1. – 672 s.
7. Posttravmaticheskoe stressovoe rasstroistvo / pod red. V.A. Soldatkina. – Rostov n/D: Izd-vo RostGMU, 2015. – 624 s.
8. Sukiasyan S.G., Soldatkin V.A., Snedkov E.V., Tadevosyan M.Ya., Kosenko V.G. Boevoe posttravmaticheskoe stressovoe rasstroistvo: ot «sindroma razdrzhenno serdtsa» do «psikhogenno-organicheskogo rasstroistva». Evolyutsiya ponyatiya // Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova. – 2019. – T. 119, № 6. – S. 144–151. – DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119061144>
9. Tarabrina N.V., Sokolova E.D., Lazebnaya E.O., Zelenova M.E. Posttravmaticheskoe stressovoe rasstroistvo: psikhologicheskie i klinicheskie osobennosti, voprosy terapii // Materia Medica. – 1996 – T. 9, № 1. – S. 57–68.
10. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. – 5th ed. – Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2013.
11. Maercker A., Clotire M., Bachem R., Schlumpf Y.R., Khoury B., Hitchcock C., Bohus M. Complex post-traumatic stress disorder // Lancet. – 2022. – Vol. 400, no. 10345. – Pp. 60–72. – DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00821-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00821-2)
12. Yehuda R., Hoge C.W., McFarlane A.C. et al. Post-traumatic stress disorder // Nat Rev Dis Primers. – 2015 – Vol. 1. – Art. 15057.
13. Shalev A., Liberzon I., Marmar C. Post-traumatic stress disorder // N Engl J Med. – 2017. – Vol. 376, no. 25. – Pp. 2459–2469.
14. McKinney J.M., Hirsch J.K., Britton P.C. PTSD symptoms and suicide risk in veterans: serial indirect effects via depression and anger // J Affect Disord. – 2017. – Vol. 214. – Pp. 100–107.

15. De Berardis D., Fornaro M., Valchera A. et al. Eradicating suicide at its roots: preclinical bases and clinical evidence of the efficacy of ketamine in the treatment of suicidal behaviors // *Int J Mol Sci.* – 2018. – Vol. 19, no. 10. – P. 2888.
16. Chan T.L.H., Woldeamanuel Y.W. Exploring naturally occurring clinical subgroups of post-traumatic headache // *J Headache Pain.* – 2020. – Vol. 21, no. 1. – P. 12.
17. Serafini G., Gonda X., Pompili M. et al. The relationship between sensory processing patterns, alexithymia, traumatic childhood experiences, and quality of life among patients with unipolar and bipolar disorders // *Child Abuse Negl.* – 2016. – Vol. 62. – Pp. 39–50.
18. Kessler R.C., Rose S., Koenen K.C. et al. How well can post-traumatic stress disorder be predicted from pre-trauma risk factors? An exploratory study in the WHO World Mental Health Surveys // *World Psychiatry.* – 2014. – Vol. 13, no. 3. – Pp. 265–274.
19. Koenen K.C., Ratanatharathorn A., Ng L. et al. Posttraumatic stress disorder in the World Mental Health Surveys // *Psychol Med.* – 2017. Vol. 47, no. 13. – Pp. 2260–2274.
20. Александровский Ю.А. Чрезвычайные ситуации и психогенные расстройства / Современная психиатрия. – 1998. – № 1. – С. 5–8.
21. Татьяначенко Н.П. Психология обеспечения безопасности личности военнослужащих / Образовательный консорциум «Среднерусский ун-т», Среднерусский ун-т (гуманитарно-технологический ин-т). – Калуга: Ваш Дом, 2010. – 226 с.
22. Огарь Д.В., Козлов А.А., Доровских И.В., Заковряшин А.С. Особенности психотерапии стрессовых расстройств техниками эриксоновского гипноза и нейролингвистического программирования. – М.: Владивосток: Лит, 2006. – 150 с.
23. Schein J., Houle C., Urganus A. et al. Prevalence of post-traumatic stress disorder in the United States: a systematic literature review // *Curr Med Res Opin.* – 2021. – Vol. 37, no. 12. – Pp. 2151–2161. – DOI: <https://doi.org/10.1080/03007995.2021.1978417>
24. Коханов В.П., Краснов В.Н. Психиатрия катастроф и чрезвычайных ситуаций (теория и практика). – М.: Практическая медицина, 2008. – 448 с.
25. Ross M.C., Wonders J. An exploration of the characteristics of post-traumatic stress disorder in reserve forces deployed during Desert Storm // *Archives of Psychiatric Nursing.* – 1993. – Vol. 7. – Pp. 265–269.
26. Кузнецов О.Н., Лыткин В.М. Динамически-ситуативная акцентуация личности у участников локальных войн // Актуальные вопросы военной и экологической психиатрии. – СПб.: ВМА, 1995. – С. 115–116.
27. Гулиева Ж.Д. Структура, клинические особенности и психологические механизмы формирования психических расстройств у военнослужащих, участвовавших в боевых действиях. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Нальчик, 2003. – 20 с.
28. Епанчинчева Е.М. Посттравматические стрессовые расстройства у комбатантов (клинико-динамический и реабилитационный аспекты). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Томск, 2001 – 24 с.
29. Григорьев М.Э. Клинико-психопатологические особенности развития и динамики психических нарушений и качество жизни у ветеранов боевых действий (на примере Чеченского вооруженного конфликта 1994–1996 гг.). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Казань, 2002 – 23 с.
30. Доровских И.В., Заковряшин А.С., Заковряшина С.Е., Козлов А.А. Боевая психическая травма: от расстройства адаптации к посттравматическому стрессовому расстройству // Журнал психиатрии и психотерапии. – 2006. – Т. 8, № 1. – С. 51–54.
31. Заковряшин А.С., Доровских И.В., Заковряшина С.Е., Сенько О.В., Козлов А.А. Прогнозирование отдаленных последствий боевой психической травмы с использованием логико-статистических методов // Неврология и психиатрия имени С.С. Корсакова. – 2006. – № 3. – С. 31–38.
32. Богомолов А.В., Гридин Л.А., Кукушкин Ю.А., Ушаков И.Б. Диагностика состояния человека: математические подходы. – М.: Медицина, 2003. – 461 с.
33. Кузнецов В.А., Сенько О.В., Кузнецова А.В. и др. Распознавание нечетких систем по методу статистически взвешенных синдромов и его применение для иммуногематологической нормы и хронической патологии // Химическая физика. – 1996. – Т. 15, № 1. – С. 81–100.
34. Бойко Ю.П. Особенности антистрессовой медицинской помощи при чрезвычайных ситуациях и их последствиях // Социальная и клиническая психиатрия. – 2003. – Т. 13, № 2. – С. 60–67.
15. De Berardis D., Fornaro M., Valchera A. et al. Eradicating suicide at its roots: preclinical bases and clinical evidence of the efficacy of ketamine in the treatment of suicidal behaviors // *Int J Mol Sci.* – 2018. – Vol. 19, no. 10. – P. 2888.
16. Chan T.L.H., Woldeamanuel Y.W. Exploring naturally occurring clinical subgroups of post-traumatic headache // *J Headache Pain.* – 2020. – Vol. 21, no. 1. – P. 12.
17. Serafini G., Gonda X., Pompili M. et al. The relationship between sensory processing patterns, alexithymia, traumatic childhood experiences, and quality of life among patients with unipolar and bipolar disorders // *Child Abuse Negl.* – 2016. – Vol. 62. – Pp. 39–50.
18. Kessler R.C., Rose S., Koenen K.C. et al. How well can post-traumatic stress disorder be predicted from pre-trauma risk factors? An exploratory study in the WHO World Mental Health Surveys // *World Psychiatry.* – 2014. – Vol. 13, no. 3. – Pp. 265–274.
19. Koenen K.C., Ratanatharathorn A., Ng L. et al. Posttraumatic stress disorder in the World Mental Health Surveys // *Psychol Med.* – 2017. Vol. 47, no. 13. – Pp. 2260–2274.
20. Aleksandrovskii Yu.A. Chrezvychainye situatsii i psikhogennyye rasstroistva / *Sovremennaya psikhiiatriya.* – 1998. – № 1. – S. 5–8.
21. Tat'yanchenko N.P. Psikhologiya obespecheniya bezopasnosti lichnosti voennosluzhashchikh / *Obrazovatel'nyi konsortsiy «Srednerusskii un-t», Srednerusskii un-t (gumanitarno-tekhnologicheskii in-t).* – Kaluga: Vash Dom, 2010. – 226 s.
22. Ogar' D.V., Kozlov A.A., Dorovskikh I.V., Zakovryashin A.S. Osobennosti psikhoterapii stressovykh rasstroistv tekhniki eriksonovskogo gipnoza i neirolingvisticheskogo programmirovaniya. – M.; Vladivostok: Lit, 2006. – 150 s.
23. Schein J., Houle C., Urganus A. et al. Prevalence of post-traumatic stress disorder in the United States: a systematic literature review // *Curr Med Res Opin.* – 2021. – Vol. 37, no. 12. – Pp. 2151–2161. – DOI: <https://doi.org/10.1080/03007995.2021.1978417>
24. Kokhanov V.P., Krasnov V.N. Psikhiiatriya katastrof i chrezvychainykh situatsii (teoriya i praktika). – M.: Prakticheskaya meditsina, 2008. – 448 s.
25. Ross M.C., Wonders J. An exploration of the characteristics of post-traumatic stress disorder in reserve forces deployed during Desert Storm // *Archives of Psychiatric Nursing.* – 1993. – Vol. 7. – Pp. 265–269.
26. Kuznetsov O.N., Lytkin V.M. Dinamicheski-situativnaya aktsentsiya lichnosti u uchastnikov lokal'nykh voyn // *Aktual'nye voprosy voennoi i ekologicheskoi psikhiiatrii.* – SPb.: VMA, 1995. – S. 115–116.
27. Gulieva Zh.D. Struktura, klinicheskie osobennosti i psikhologicheskie mekhanizmy formirovaniya psikhicheskikh rasstroistv u voennosluzhashchikh, uchastvovavshikh v boevykh deistviyakh. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. – Nal'chik, 2003. – 20 s.
28. Epanchincheva E.M. Posttravmaticheskie stressovye rasstroistva u kombatanov (kliniko-dinamicheskii i reabilitatsionnyi aspekty). Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. – Tomsk, 2001 – 24 s.
29. Grigor'ev M.E. Kliniko-psikhopatologicheskie osobennosti razvitiya i dinamiki psikhicheskikh narushenii i kachestvo zhizni u veteranov boevykh deistvii (na primere Chechenskogo vooruzhennogo konflikta 1994–1996 gg.). Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. – Kazan', 2002 – 23 s.
30. Dorovskikh I.V., Zakovryashin A.S., Zakovryashina S.E., Kozlov A.A. Boevaya psikhicheskaya travma: ot rasstroistva adaptatsii k posttravmaticheskomu stressovomu rasstroistvu // *Zhurnal psikhiiatrii i psikhofarmakoterapii.* – 2006. – T. 8, № 1. – S. 51–54.
31. Zakovryashin A.S., Dorovskikh I.V., Zakovryashina S.E., Sen'ko O.V., Kozlov A.A. Prognozirovanie otdalennykh posledstviy boevoi psikhicheskoi travmy s ispol'zovaniem logiko-statisticheskikh metodov // *Nevrologiya i psikhiiatriya imeni S.S. Korsakova.* – 2006. – № 3. – S. 31–38.
32. Bogomolov A.V., Gridin L.A., Kukushkin Yu.A., Ushakov I.B. Diagnostika sostoyaniya cheloveka: matematicheskie podkhody. – M.: Meditsina, 2003. – 461 s.
33. Kuznetsov V.A., Sen'ko O.V., Kuznetsova A.V. i dr. Raspoznvanie nechetskikh sistem po metodu statisticheskii vzveshennykh sindromov i ego primenenie dlya immunogematologicheskoi normy i khronicheskoi patologii // *Khimicheskaya fizika.* – 1996. – T. 15, № 1. – S. 81–100.
34. Boiko Yu.P. Osobennosti antistressovoi meditsinskoi pomoshchi pri chrezvychainykh situatsiyakh i ikh posledstviyakh // *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiiatriya.* – 2003. – T. 13, № 2. – S. 60–67.

Терапия и профилактика посттравматического стрессового расстройства при чрезвычайных ситуациях (алгоритм биологической терапии)

С.Н. Мосолов

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

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

РЕЗЮМЕ

Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) является тяжелым, как правило, хроническим психическим расстройством, принадлежащим к кругу тревожных расстройств и имеющим серьезные последствия для личного, семейного, трудового и социального функционирования пациента. ПТСР характеризуется широким набором тревожных, невротических, аффективных и психотических симптомов, которые плохо поддаются терапии. Наиболее эффективно при лечении ПТСР применение комбинированной фармако- и психотерапии. Единственными препаратами, одобренными в международных клинических рекомендациях в качестве препаратов первого выбора, являются только три селективных ингибитора обратного захвата серотонина – сертралин, пароксетин и флуоксетин, а также один селективный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина – венлафаксин. Некоторые атипичные антипсихотики, антиконвульсанты, альфа-адреноблокаторы и бензодиазепины используются в основном для аугментации эффекта антидепрессантов и психотерапии или для симптоматической терапии. Среди экспериментальных методов лечения, нуждающихся в дальнейшем изучении, следует указать применение гормональных нейромодуляторов, антагонистов каннабиноидных рецепторов, антагонистов метаболитных глутаматных рецепторов, антагонистов глюкокортикоидных рецепторов, некоторых психостимуляторов и противовоспалительных препаратов, а также новые методы нейростимуляции, прежде всего транскраниальную магнитную стимуляцию. Однако только половина больных достигают ремиссии при проведении такой терапии, поэтому в реальной клинической практике широкое распространение получили симптоматическая терапия, применение препаратов вне показаний и полипрагмазия, связанная с попытками воздействия на разнообразную коморбидную психопатологическую симптоматику. Настоящий нарративный обзор посвящен анализу литературы и имеющимся доказательным исследованиям методов профилактики и терапии ПТСР, на основании которых предложен алгоритм биологической терапии ПТСР.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: посттравматическое стрессовое расстройство, чрезвычайные ситуации, фармакотерапия, психотерапия, доказательные исследования, алгоритм терапии

КОНТАКТЫ: Мосолов Сергей Николаевич, profmosolov@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5749-3964

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Мосолов С.Н. Терапия и профилактика посттравматического стрессового расстройства при чрезвычайных ситуациях (алгоритм биологической терапии) // Современная терапия психических расстройств. – 2022. – № 3. – С. 32–44. – DOI: 10.21265/PSYPH.2022.92.41.004

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Therapy and Prevention of post-Traumatic Stress Disorder in Emergency Situations (Algorithm of Biological Therapy)

Mosolov S.N.

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

SUMMARY

Post-traumatic stress disorder (PTSD) is a severe mental condition that is classified as anxiety spectrum disorder, frequently have chronic course and lead to serious consequences for the patient's personal, family, labour and social functioning. PTSD is characterized by wide range of anxiety, neurotic, affective and psychotic symptoms that are usually challenging to manage. The combination of pharmacotherapy and psychotherapy is considered the most effective strategy for PTSD treatment. Only three selective serotonin reuptake inhibitors – sertraline, paroxetine, fluoxetine, and one selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor – venlafaxine have been approved by the international clinical guidelines as first-line treatment for PTSD. Some atypical antipsychotics, anticonvulsants, alpha-adrenergic blockers, and benzodiazepines are used to augment the response to antidepressants and psychotherapy or to control various PTSD symptoms. Certain experimental treatment options are also noteworthy and need further investigation, including hormonal neuromodulators, cannabinoid receptor antagonists, antagonists of metabotropic glutamate receptors, glucocorticoid receptor antagonists, some psychostimulants and anti-inflammatory drugs, as well as new neurostimulation techniques, like transcranial magnetic stimulation. However, only half of PTSD patients achieve remission that in real clinical practice led to wide spread of symptomatic and off-label treatment, as well as to polypharmacy in attempts to control various comorbid psychopathological symptoms. In this narrative review we analyze the available literature and evidence-based research data of PTSD treatment and prevention, and propose the prescribing algorithm for PTSD biological therapy.

KEY WORDS: post-traumatic stress disorder, emergencies, pharmacotherapy, psychotherapy, evidence-based studies, treatment algorithm

CONTACT: Mosolov Sergey Nikolaevich, profmosolov@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5749-3964

CITATION: Mosolov S.N. Therapy and Prevention of Post-Traumatic Stress Disorder in Emergency Situations (Algorithm of Biological Therapy) // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. – 2022. – No. 3. – Pp. 32–44. – DOI: 10.21265/PSYPH.2022.92.41.004 [in Russian]

CONFLICT OF INTEREST: The author declares no conflict of interest.

Введение

В связи с последними событиями в нашей стране проблемы диагностики и терапии психических расстройств, связанных с экстремальным стрессовым воздействием, приобретают особую актуальность. Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) является следствием серьезного психотравмирующего события и характеризуется четырьмя основными группами симптомов, соотношение которых в картине заболевания важно иметь в виду при выборе того или иного терапевтического вмешательства:

1) *симптомы погружения или интрузии (вторжения)*: навязчиво повторяющиеся гнетущие образы, мысли, ощущения; сновидения с тематикой стресса, яркие воспоминания, иллюзии и диссоциативные расстройства с повторными переживаниями психотравмы (флешбэки), тревога при воспоминаниях о пережитом, вегетативные реакции, вызываемые воспоминаниями;

2) *симптомы избегания*: избегание мыслей и разговоров о пережитом, людей, мест и работ, связанных с травмой; невозможность вспомнить детали травмы;

3) *симптомы возбудимости*: трудности засыпания и поддержания сна, гипервигилантность, раздражительность, вспышки гнева и проявления агрессии, усиленный четверохолмный рефлекс (Startle reflex), снижение концентрации и нарушения внимания; повышенная настороженность и чувство угрозы;

4) *симптомы негативной аффективности*: эмоциональное безразличие, снижение интереса к какой-либо деятельности, отстраненность, замкнутость, неспособность к любви, чувство пустоты и безнадежности.

В МКБ-11 также вводится новое понятие комплексного ПТСР, которое дополнительно включает симптомы аффективной дисрегуляции, нарушения межличностного взаимодействия и негативную оценку собственной личности [1, 2]. Эти группы симптомов образуют своеобразный «порочный круг»: симптомы погружения (навязчивые воспоминания) вызывают тревогу, для ослабления которой у пациентов формируется агорафобический симптомокомплекс (поведение избегания), который, в свою очередь, вновь приводит к эмоциональной неустойчивости, раздражительности, повышенной настороженности, воспоминаниях о пережитом и усилению тревоги. При длительном течении дополнительно могут присоединяться симптомы эмоционального истощения, безразличия, негативной оценки окружающего и собственной личности, которые нередко достигают уровня коморбидной депрессии. Разрыв этого порочного круга является главной задачей терапевтических вмешательств при ПТСР.

До 70 % жителей нашей планеты хотя бы раз в жизни сталкиваются с серьезным стрессовым событием, и примерно у 4 % из них развивается ПТСР [3]. Распространенность ПТСР среди населения составляет от 3,5 до 4,5 % [4] и у трети пациентов сопровождается достаточно тяжелой психопатологической симптоматикой, требующей как психотерапевтического, так и фармакотерапевтического вмешательства [5, 6]. Широкомасштабный опрос Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), проведенный в 24 странах

мира и охвативший 47 466 травматических событий (ТС), выявил развитие ПТСР в 4 % случаев [7]. Наиболее частые ТС, приводившие к ПТСР, включали потерю близкого человека (22,6 %), изнасилование (19 %), другие нападения сексуального характера (10,5 %), похищения и насилие в семье. Наиболее частыми коморбидными диагнозами были синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), тревожное расстройство сепарации, социальная фобия и генерализованное тревожное расстройство (ГТР). Среди факторов, связанных с повышенным риском развития ПТСР, были выявлены более молодой возраст (в 1,5–2 раза чаще), женский пол (в 1,5–2 раза чаще), повторные ТС (в 2,5–11 раз чаще), физическое насилие в детском возрасте, зависимость от психоактивных веществ (ПАВ), неполное образование и более низкий доход [7]. Кроме того, формированию ПТСР при тяжелом стрессовом воздействии способствуют патологическая почва, включающая астению, органическую недостаточность центральной нервной системы и соматические заболевания [8]. При отсутствии адекватной терапии симптоматика ПТСР может приобретать затяжное течение и усложняться за счет наложения коморбидной депрессии, тревожных, поведенческих расстройств и зависимости от ПАВ [8–10]. До половины пациентов с ПТСР страдают также депрессией [11].

У участников боевых действий ПТСР развивается почти в четверти случаев [11, 12]. Так, у 23 % ветеранов, участвовавших в военных кампаниях в Ираке и Афганистане, было выявлено ПТСР [13]. Через 10 лет после войны во Вьетнаме 28 % военнослужащих США, принимавших участие в боевых действиях, отвечали диагностическим критериям ПТСР, а через 40 лет – 11 % [10]. Пострадавшие в военных конфликтах гражданские лица и военные беженцы подвержены аналогичным рискам. По оценке ВОЗ, у одного из каждых 11 человек (9 %), переживших войну или другие конфликты в предыдущие 10 лет, возникнет ПТСР тяжелой или среднетяжелой степени [13].

Патогенетические основы ПТСР, важные для определения терапевтической стратегии

Биологические основы механизмов развития ПТСР точно не известны. Имеются разные гипотезы, которые связывают патогенез с дисфункцией нейросетей, ответственных за реализацию и поддержание аффекта страха, синаптической дисрегуляцией, гипопластичностью гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, нейроэндокринными, нейротрансмиссивными и воспалительными нарушениями [10, 14–16]. Функциональная нейровизуализация в ответ на провокацию симптомов выявляет у пациентов с ПТСР низкий метаболизм в височной, префронтальной и теменной коре; гиперчувствительную миндалину (высокий метаболизм) в сочетании с гипоактивацией префронтальной коры [10, 13].

С нейрофизиологических позиций при формировании патологического порочного круга заболевания и для терапии ПТСР важное значение имеют два процесса: 1) *киндлинг*, если повторяющиеся

подпороговые стимулы при длительном воздействии приводят к активации негативной реакции; 2) *сенсификация*, если повторяющиеся негативные (стрессовые) воздействия приводят к прогрессивному усилению ответных реакций [10].

В соответствии с когнитивной моделью А. Бека, ПТСР представляет собой первоначальную реакцию страха, которая не заканчивается: пациент испытывает угрозу, которая заставляет его действовать и чувствовать, будто она все еще реальна, хотя это не так [17]. Поэтому терапевтическое воздействие должно быть одновременно направлено на подавление реакции страха, десенсибилизацию и профилактику киндлинг-процесса.

Одним из наиболее важных симптомов ПТСР являются повторные переживания ТС: повторяющиеся навязчивые болезненные воспоминания, повторяющиеся тревожные сны, вспышки травмирующих воспоминаний. При этом действие провоцирующих факторов (триггеров) приводит к выраженной физиологической реактивности и нарушению функционирования. Отчасти это связано с особенностями работы памяти у этих пациентов, когда повторное «проживание» ТС подпитывается памятью о нем. Известно, что для реконсолидации следов памяти с формированием устойчивых тревожных воспоминаний и закреплением их в долговременной памяти требуется синтез белков в миндалевидном теле [18]. Этот процесс может занимать несколько недель. В отличие от других тревожных расстройств при ПТСР точно известно время начала психогенного воздействия. Среди лиц с отсутствием по различным причинам воспоминаний о ТС спустя 24 часа после такого события симптомы ПТСР через 6 месяцев наблюдались только у 6 %, тогда как среди субъектов, которые помнили ТС, этот показатель составлял 23 % [19]. Другими словами, блокирование или замедление процессов реконсолидации памяти в первые недели после ТС могло бы существенно снизить вероятность развития ПТСР. Например, в экспериментах у животных аннотацион, ингибитор синтеза белков, прерывал реконсолидацию памяти о ТС и уменьшал выраженность посттравматической стрессовой реакции [20]. Поэтому между стрессовой реакцией, наблюдающейся в течение нескольких часов или дней, и острым ПТСР, формирующимся в течение 1–3 месяцев, по-видимому, существует некое «окно возможностей» для терапевтического вмешательства с целью предотвращения или снижения риска развития ПТСР [21].

Оказание экстренной психолого-психиатрической помощи и профилактика развития ПТСР

Базовыми направлениями оказания психиатрической помощи при чрезвычайных ситуациях (ЧС) являются: 1) этапность; 2) приоритизация и маршрутизация, последовательность и преемственность; 3) комплексный биопсихосоциальный подход, включая оказание социальной помощи с обеспечением насущных потребностей, всесторонней медицинской помощи и оказание специализированной психоло-

го-психиатрической помощи [22, 23]. Опыт Великой Отечественной войны и последующих вооруженных конфликтов показал, что при оказании психолого-психиатрической помощи в условиях боевых действий она должна быть максимально быстрой, приближенной к фронту, заранее подготовленной в виде простых алгоритмов или модулей и централизованной с четким определением этапов ее оказания и маршрутизации пострадавших, включая возвращение их в строй [12, 24].

Неотложная помощь при остром стрессе обычно осуществляется неспециалистом в области психиатрии и, следовательно, должна быть простой. Ее основными задачами являются возврат к полноценной активности/функционированию, восстановление поведенческого/эмоционального контроля, возобновление межличностных взаимоотношений. Помощь включает прежде всего обеспечение насущных потребностей: снижение воздействия стресса, удовлетворение текущих физиологических потребностей (еда, вода, гигиена и т. д.), защита от нанесения дальнейшего вреда, обеспечение необходимой объективной информацией с определением источников реальной поддержки, доступ к связи и коммуникациям, остановку панических настроений, акцентирование внимания на перспективе возврата к нормальной жизни [22, 23].

Психотерапевтическая помощь (релаксационная, аутогенная, когнитивно-поведенческая, десенсибилизирующая и др.) направлена на информирование о причинах, патогенезе и диапазоне психологических и эмоциональных реакций; изменение деструктивной схемы реагирования на рациональную (конструктивную); снижение уровня возбуждения и повышенного вегилитета (готовности к бегству и другим недостаточным обдуманым действиям) с использованием техники деэскалации при необходимости; помощь в вербализации переживаний; снижение эмоционального напряжения с помощью релаксационных методик [25]. Первая психологическая помощь обычно направлена на снижение уровня первоначального стресса, вызванного ТС, и на создание благоприятных условий краткосрочного и долгосрочного адаптивного функционирования с выработкой внутренней индивидуальной стратегии преодоления стрессовой ситуации и ее последствий (копинг-стратегия) [26]. Адекватные методики экстренной психолого-психотерапевтической поддержки и деэскалации обычно предшествуют психофармакологическому вмешательству и фактически являются первым шагом для профилактики развития ПТСР.

Фармакотерапия психических нарушений острого стрессового периода с точки зрения современных принципов доказательной медицины практически не изучена. Среди наиболее общих правил можно рекомендовать избегать самолечения и неконтролируемого применения психофармакологических препаратов и применять их кратковременно для купирования не поддающихся психологической коррекции острых психопатологических симптомов. Наиболее распространенной практикой служит применение бензодиазепиновых производных, которые, однако, нужно использовать с осторожностью

в связи с возможным угнетением дыхательной функции, поведенческой токсичностью и формированием зависимости. С целью коррекции нарушений сна можно применять гипнотики: предпочтительны Z-препараты (зопиклон, эсзопиклон, золпидем, залеплон) циклопирролонового ряда, тразодон, доксиламин, а бензодиазепины – с осторожностью [27]. При выраженной тревоге, ажитации и психотической симптоматике возможно кратковременное назначение антипсихотиков. Выбор препарата всегда должен осуществляться с учетом соматического состояния пациента, вероятных побочных эффектов и лекарственных взаимодействий.

Общие подходы к профилактике ПТСР в условиях ЧС должны включать первичную профилактику, т. е. выявление лиц из группы риска и проведение с ними психообразования, и вторичную профилактику, т. е. оказание максимально быстрой и эффективной помощи в остром стрессовом периоде (от нескольких часов до 1 месяца после ТС), а также проведение адекватного лечения и реабилитации пациентов с острым и подострым ПТСР. Раннее и правильное установление диагноза ПТСР имеет решающее значение для выбора и успеха терапевтических вмешательств [21, 28].

В остром периоде рекомендуется использовать репрессивный метод преодоления стресса, направленный на игнорирование или отвлечение внимания от угрозы и уменьшение тревожных воспоминаний, связанных с травмой [25, 29]. Не следует провоцировать дополнительную эмоциональную реакцию обсуждением ТС (например, с помощью дебрифинга). Недавно проведенные исследования предполагают, что дебрифинг может быть связан с менее благоприятным исходом, а стратегии преодоления стресса посредством избегания, подавления и отрицания являются эффективными способами облегчения вызванного стрессом расстройства и профилактики ПТСР [30–36].

Поскольку нет четких доказательств, что бензодиазепины или другие психофармакологические средства могут предотвращать развитие ПТСР и нарушать спонтанные саногенные механизмы, например, нормальную активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, их применения следует по возможности избегать [5, 27, 37–39]. Среди экспериментальных методов фармакопрофилактики развития ПТСР в остром стрессовом периоде можно упомянуть бета-блокаторы (пропранолол, сальбутамол) [40–42], сертралин [43], эсциталопрам [32, 44], гидрокортизон [45, 46], кетамин [47, 48], габапентин [49] и окситоцин [50]. В ряде работ показано, что некоторые из этих вмешательств способны блокировать процесс реконсолидации памяти о ТС. Вместе с тем высококачественных клинических исследований эффективности этих препаратов не проводилось и полученные результаты противоречивы – в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) только гидрокортизон превосходил плацебо, но большинство изученных пациентов были с тяжелой соматической патологией; поэтому пока эти средства не могут быть рекомендованы для широкого использования [51–54]. Учитывая это, в 2012 г. Всемир-

ная федерация обществ биологической психиатрии (WFSP) предложила следующие общие рекомендации по преодолению стресса и профилактике ПТСР в первые недели после ТС («концепция ЗП»):

- не Патологизируйте: «стресс – нормальная реакция на ТС»;
- не Психологизируйте: «не провоцируйте дополнительной эмоциональной реакции обсуждением ТС» (например, не проводите дебрифинг или групповую терапию);
- избегайте Психофармакотерапии (ограничьтесь симптоматической терапией – коррекцией нарушений сна, возбуждения, тревоги, депрессии и т. д.) [55].

Терапия хронического ПТСР

Психотерапия при ПТСР в настоящее время рассматривается как терапия первого выбора прежде всего в связи с ее доказанной эффективностью, лучшей по сравнению с психофармакотерапией переносимостью и предпочтительностью пациентами [56–58]. Наиболее изученные психотерапевтические методы относятся к двум различным подходам: 1) с *фокусом на ТС* (продолжительная и нарративная (короткая) или виртуальная экспозиционная терапия, когнитивная терапия с переработкой, десенсибилизирующая терапия с движением глаз и переработкой, специфическая когнитивно-поведенческая психотерапия, тренировка с «прививкой» к стрессу и др.); 2) *без фокуса на ТС* (суппортивная, недирективное консультирование, пациент-центричная терапия с осознанием ТС, диалектическая поведенческая терапия, межперсональная, когнитивно-поведенческая или «схема»-терапия, дыхательная и мышечная релаксация, йога-терапия и др.) [6, 10, 57]. Более широкое распространение в связи с более высокой и доказанной эффективностью получил первый подход [56, 59].

К наиболее изученным психофармакологическим методам относится применение антидепрессантов. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) пароксетин и сертралин являются препаратами первой линии выбора фармакотерапии в ряде международных клинических рекомендаций, одобрены в США для лечения ПТСР, существуют убедительные метаанализы, подтверждающие их эффективность, хотя размер эффекта оказался небольшим [5, 38, 59, 60]. Отдельные РКИ с положительным эффектом имеются в отношении флуоксетина, венлафаксина и миртазапина [60–62]. Однако только флуоксетин и венлафаксин, по данным последних метаанализов, так же как пароксетин и сертралин, превосходят плацебо [60, 63]. Имеется несколько старых РКИ, показавших эффективность трициклических антидепрессантов – амитриптилина [64] и имипрамина [65]. СИОЗС лучше переносятся и более эффективны в отношении редукции симптомов эмоциональной неустойчивости или безразличия и депрессии, а также повторяющихся воспоминаний и фобической симптоматики (симптомов избегания). Вместе с тем у половины пациентов с ПТСР эта терапия оказывается недостаточно эффективной [66–68], что отчасти

связано с высокой коморбидностью с другими психическими расстройствами. Мужчины и ветераны войн хуже реагируют на терапию СИОЗС, в одном из исследований отсутствие эффекта пароксетина и сертралина наблюдалось у 63 % ветеранов войн [69].

В случае повышенной возбудимости, раздражительности и агрессивности, нарушений сна, диссоциативных и психотических симптомов, а также для аугментации эффекта СИОЗС описано успешное применение некоторых атипичных антипсихотиков (рисперидон, кветиапин, оланзапин) [67, 70], хотя при сетевом метаанализе РКИ только рисперидон и кветиапин превосходили плацебо [71]. В отличие от других препаратов кветиапин может применяться и в виде монотерапии [63, 72]. Вместе с тем длительного применения антипсихотиков при ПТСР следует избегать из-за частого развития метаболических и сердечно-сосудистых побочных эффектов.

Известно, что противоэпилептические препараты подавляют киндинг и потенциально могут быть эффективны при ПТСР. Однако клиническое применение антиконвульсантов (наиболее изученные препараты – ламотриджин, вальпроат и топирамат) при ПТСР показало противоречивые результаты. В частности, хотя топирамат уменьшал выраженность симптомов погружения и избегания [73–75], у 40 % пациентов препарат вызывал побочные эффекты, приводящие к его отмене, а его комбинация с СИОЗС не давала прибавки в эффективности по сравнению с плацебо [76]. Вальпроат лучше действовал на симптомы эмоциональной нестабильности, возбудимости, дисфории, агрессивности и импульсивности [77, 78], однако у ветеранов войн разницы с применением плацебо выявлено не было [79], и в недавнем сетевом метаанализе РКИ он также не превосходит плацебо [71]. Хотя ламотриджин в одном РКИ был эффективнее плацебо, его применение в дозах до 500 мг/сут вызывало достаточно много нежелательных явлений [80]. Единичные исследования других антиконвульсантов (тиагабин, прегабалин, фенитоин, леветирацетам и габапентин) включали небольшое число участников и не обнаружили существенного повышения эффективности в отношении симптомов ПТСР [67, 81–84].

Одной из важных клинических характеристик ПТСР служит тяжелая дисрегуляция сна, проявляющаяся в различных нарушениях непрерывности, цикличности, структуры и архитектуры сна в целом, а также в ярких и кошмарных сновидениях, связанных с ТС, которые в последних международных классификациях вошли в диагностические критерии. В этой связи представляют интерес попытки использования для коррекции сна различных адренергических антагонистов, которые теоретически должны снижать повышенную при ПТСР центральную норадренергическую активность [85]. Наиболее хорошо в этих целях изучен альфа-1-адренергический антагонист – празозин. Присоединение празозина к основной терапии СИОЗС превосходило плацебо по увеличению общей длительности сна и парадоксальной фазы, повышению качества сна, а также по снижению частоты кошмарных сновидений и выраженности дистресса, связанного с воспоминаниями о ТС [86–88]. Данные

об эффективности празозина у участников боевых действий более противоречивы [89, 90]. Последнее большое мультицентровое исследование у ветеранов войн с хроническим ПТСР не обнаружило преимуществ препарата по сравнению с плацебо [91].

Назначение бета-блокатора пропранолола непосредственно перед сеансами психотерапии с фокусом на ТС в нескольких исследованиях снижало тяжесть субъективного восприятия травмирующих воспоминаний, уменьшало выраженность вегетативных реакций и улучшало когнитивные функции пациентов [92–94].

Бензодиазепины широко используются для симптоматической терапии ПТСР, прежде всего для коррекции тревоги и нарушений сна [39]. В одном РКИ показан, например, неплохой результат применения эсзопиклона [95]. Их применение также может повышать эффективность психотерапии [96, 97]. Вместе с тем некоторые РКИ показали отсутствие влияния бензодиазепинов на симптомы ПТСР в среднесрочной и длительной перспективе [37, 97]. Более того, их длительное применение может вызывать нарушения памяти, привыкание и развитие зависимости с агрессивным поведением, особенно у участников боевых действий, а в некоторых случаях даже усиливать поведение избегания и эмоциональное безразличие [99–101].

Среди экспериментальных методов фармако-терапии ПТСР, обнаруживших быстрый, но не всегда стабильный положительный эффект в некоторых клинических исследованиях, можно упомянуть применение антагониста NMDA-глутаматных рецепторов – кетамина [48, 102, 103], который в одном РКИ превосходил эффект мидазолама [104], агониста глициновых рецепторов – D-циклосерина [105, 106], моноаминового психостимулятора амфетаминового ряда – 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) [107–109], антагонистов и регуляторов каннабиноидных рецепторов – каннабидиола (NCT04197102) и набиксимолы (NCT04592159) [110], антагониста глюкокортикоидных рецепторов и антигестагенового препарата – мифепристона [111], антагонистов рецепторов вазопрессина [112], нейропептида – окситоцина [113], антагониста ангиотензин-1-рецепторов – лозартана [114, 115]. Безусловно, все эти методы нуждаются в дополнительном изучении и не могут пока быть рекомендованы для практического применения.

Среди нелекарственных методов биологической терапии следует отметить определенную эффективность при ПТСР активно развивающихся методов нейростимулирующей терапии: электросудорожной терапии [116, 117], транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС), транскраниальной электрической стимуляции постоянным током (tDCS) [118–120] и глубокой стимуляции мозга [121, 122], а также ксенонотерапию [123]. В основном эти методы используются при лечении пациентов с терапевтической резистентностью [124]. Однако наиболее изученной при ПТСР представляется циклическая или ритмическая ТМС, подробный обзор этих работ и перспективы ее применения у пострадавших при ЧС детально излагаются в этом номере журнала [125]. Последний

метаанализ 19 исследований (из них 10 РКИ), включавший в общей сложности 376 пациентов с ПТСР, показал достоверную эффективность высокочастотной ТМС преимущественно правой области дорсолатеральной префронтальной коры [126]. При этом величина эффекта была сопоставима или превышала таковую при терапии СИОЗС. В отличие от ТМС электрическая стимуляция постоянным током (tDCS) была менее эффективна в отношении симптомов погружения и избегания [119].

При лечении хронического ПТСР необходимо контролировать злоупотребление ПАВ и проводить терапию частых коморбидных психических и соматических расстройств. В связи с этим обычной практикой при лечении ПТСР является симптоматическая терапия, назначения вне показаний и полипрагмазия, требующая повышенного внимания в отношении лекарственных взаимодействий. К сожалению, полноценная ремиссия или выздоровление при ПТСР, несмотря на адекватную фармако- и/или психотерапию, наблюдается достаточно редко. Например, участники и свидетели боевых действий почти в половине случаев демонстрируют низкий ответ на терапию, что связывают с силой стрессового воздействия и особенностями личности комбатантов (избегание, недоверие, аффективная напряженность, склонность прерывать лечение в ранние сроки) [124, 127, 128].

Алгоритм терапии ПТСР

В большинстве современных зарубежных клинических рекомендаций первая линия в терапии ПТСР принадлежит психотерапии, прежде всего методам психологической коррекции с фокусом на ТС, таким как экспозиционная терапия, когнитивно-поведенческая терапия, когнитивная терапия с переработкой травмирующей информации, десенсбилизующая терапия, переработка движением глаз и др. [6, 129]. Хотя систематические обзоры и метаанализ показывают явное преимущество комбинированной терапии [130], в клинических рекомендациях фармакотерапии и ТМС отводится все же вспомогательная роль для аугментации недостаточного эффекта психотерапии или для симптоматической коррекции отдельных симптомов ПТСР и коморбидных психических расстройств [55, 57, 131–137]. Отчасти такая стратегия подтверждается и данными метаанализа по сравнению исследований с оценкой длительной эффективности психотерапии и фармакотерапии при ПТСР [138], хотя необходимо иметь в виду очевидные ограничения подобного сравнения из-за отсутствия адекватного плацебо-контроля при проведении психотерапевтических исследований [139].

Учитывая сказанное, при разработке алгоритма биологической терапии мы исходили из того, что до начала психофармакотерапии, несмотря на адекватное проведение первого этапа терапии с применением психолого-психотерапевтической коррекции, диагноз ПТСР соответствует актуальным диагностическим критериям (все группы симптомов имеют достаточную выраженность, продолжаются более 1 месяца и отражаются на уровне социального функционирования пациента). Короткий нарративный

обзор биологической терапии ПТСР показывает недостаточность доказанных методов эффективного лечения и позволяет предложить следующий алгоритм биологической терапии (см. рисунок).

Единственными фармакологическими средствами, рекомендованными к применению, в настоящее время являются СИОЗС – пароксетин и сертралин, хотя результаты последних метаанализов РКИ свидетельствуют также в пользу рекомендации применения флуоксетина и венлафаксина [62, 71, 136, 140, 141]. Поэтому по уровню убедительности доказательств и хорошего соотношения эффективности/переносимость эти антидепрессанты можно отнести к первой линии рекомендуемой фармакотерапии. Несмотря на наличие убедительных данных в отношении эффективности amitriptилина (75–150 мг/сут) и имипрамина (75–250 мг/сут), в силу их выраженных побочных эффектов трициклические антидепрессанты не являются препаратами первого

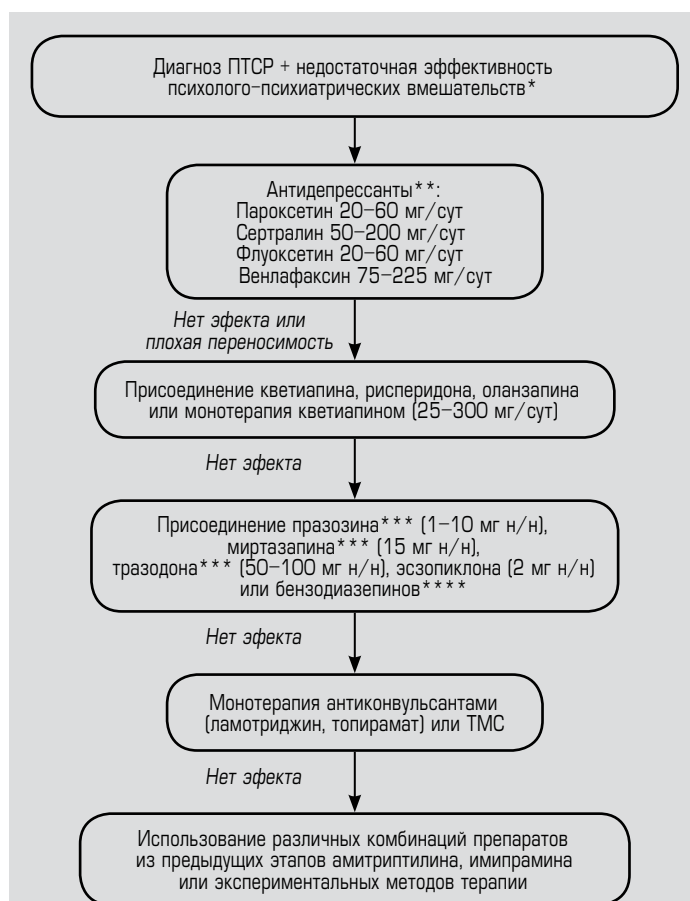


Рисунок. Алгоритм биологической терапии посттравматического стрессового расстройства

Figure. Algorithm of biological treatment of post-traumatic stress disorder

Примечания: ПТСР – посттравматическое стрессовое расстройство; ТМС – транскраниальная магнитная стимуляция; н/н – на ночь.

* Фармакотерапия проводится вместе с различными методами психотерапии, которые могут чередоваться.

** Курс терапии антидепрессантами с постепенным титрованием до максимальной дозы составляет 2–3 месяца. При положительном эффекте терапию следует продолжать до 12 месяцев.

*** Препарат применяется для коррекции нарушений сна и контроля кошмарных сновидений.

**** Бензодиазепины применяются симптоматически для коррекции нарушений сна или выраженной тревоги с длительностью курса не более 2 недель.

выбора [137]. Перед началом нового курса следует отменить всю предшествующую психофармакотерапию. Дозы препаратов подбирают индивидуально и в случае отсутствия или недостаточности эффекта в течение 2–3 месяцев постепенно титруют до максимальных (см. рисунок). Если эффект и переносимость удовлетворительные, то в течение минимум года проводят противорецидивную терапию (обычно теми же дозами препарата, на которых был достигнут эффект) в сочетании с поддерживающей психотерапией. Длительная эффективность была продемонстрирована в исследованиях с применением сертралина, флуоксетина и венлафаксина [57].

В отношении множества других как фармакологических, так и нелекарственных методов терапии, несмотря на некоторые предварительные обнадеживающие результаты, убедительные данные о пользе их применения для лечения ПТСР отсутствуют. В клинической практике их используют вне показаний для коррекции отдельных симптомов (например, для купирования ажитации, нарушений сна и диссоциативной симптоматики) или для повышения эффективности лечения в резистентных случаях. Прежде всего это касается атипичных антипсихотиков (кветиапина, рисперидона, реже оланзапина), которые обычно присоединяют к недостаточно эффективной терапии СИОЗС – вторая линия терапии (см. рисунок). В случае плохой переносимости антидепрессантов можно провести курс монотерапии кветиапином также с постепенным титрованием дозы от 25 до 300 мг/сут (реже эффект достигался при применении более высоких доз).

При преобладании в клинической картине нарушений сна с кошмарными сновидениями и тематикой ТС к терапии можно добавить альфа-адреноблокатор – празозин (1–10 мг/сут). Дозы препарата подбирают индивидуально с медленным титрованием в течение 4 недель, профилактикой ортостатической гипотензии (особенно при первом применении) и регулярным контролем артериального давления. Для коррекции простой бессонницы можно ограничиться присоединением тразодона (50–100 мг), миртазапина (15 мг) или эсзопиклона (2 мг). Бензодиазепины применяют симптоматически для коррекции нарушений сна или выраженной тревоги с длительностью курса не более 2 недель.

В случае недостаточной эффективности указанной фармакотерапии можно попробовать курс монотерапии или присоединение к СИОЗС антиконвульсантов (ламотриджин, топирамат) с постепенной титрацией до максимальных доз или провести двухнедельный курс ритмической ТМС области правой дорсолатеральной коры.

На последнем этапе можно попытаться применить любые другие препараты или их комбинации, не использованные ранее. Вместе с тем нужно иметь в виду, что пациенты с ПТСР часто нарушают режим рекомендованной фармакотерапии и отличаются одним из самых низких уровней приверженности терапии [5,127]. Поэтому прежде чем считать курс лечения неэффективным и переходить к следующей линии терапии, необходимо убедиться в точном соблюдении пациентом предписанного режима приема таблеток.

Заключение

Посттравматическое стрессовое расстройство является тяжелым, как правило, хроническим психическим расстройством, имеющим серьезные последствия для личностного и социального функционирования пациента. ПТСР характеризуется широким набором астенических, тревожных, аффективных, поведенческих и психотических нарушений, которые плохо поддаются терапии. Наиболее эффективно при лечении ПТСР применение комбинированной фармако- и психотерапии. При этом основная роль традиционно отводится психотерапевтическим методам с фокусом на ТС. Единственными фармакологическими средствами, одобренными в международных клинических рекомендациях в качестве препаратов первого выбора, являются антидепрессанты – сертралин, пароксетин, флуоксетин и венлафаксин. Некоторые атипичные антипсихотики, антиконвульсанты, альфа-адреноблокаторы и бензодиазепины используются в основном для аугментации эффекта антидепрессантов и/или психотерапии либо для симптоматической терапии. Среди экспериментальных методов лечения, нуждающихся в дальнейшем изучении, следует упомянуть применение гормональных нейромодуляторов, антагонистов каннабиноидных рецепторов, антагонистов глутаматных рецепторов, антагонистов глюкокортикоидных рецепторов, некоторых психостимуляторов и противовоспалительных препаратов, а также новые методы нейростимуляции мозга, прежде всего ТМС. Между тем только половина больных достигают ремиссии при проведении такой терапии, что отчасти связано с низкой комплаентностью пациентов с ПТСР, их личностными особенностями, с нежеланием принимать помощь, а также со стигматизацией психиатрической помощи в целом. Поэтому в реальной клинической практике широкое распространение получили симптоматическая терапия, применение препаратов вне показаний и полипрагмазия, связанная с попытками воздействия на разнообразную коморбидную психопатологическую симптоматику. Такой «прагматический» подход с использованием тактики «проб и ошибок» в известной мере отражает существующий дефицит методов биологической терапии с доказанной эффективностью и нередко приводит к затягиванию заболевания, формированию терапевтической резистентности и развитию побочных эффектов, в том числе вследствие лекарственных взаимодействий. В настоящем обзоре современной литературы проанализированы имеющиеся доказательные исследования методов профилактики и терапии ПТСР, на основании которых впервые предложен алгоритм биологической терапии этого серьезного психического заболевания.

В целом комплексная терапия ПТСР при ЧС, особенно вследствие боевой травмы, практически не изучена и нуждается в проведении дополнительных репрезентативных плацебо и сравнительных РКИ, а также в разработке более адекватных и эффективных экспериментальных подходов к изучению новых методов биологической терапии. Также актуальными задачами являются персонификация терапии и поиск как биологических маркеров, так и клинических предикторов ее эффективности.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. ICD-11.-6B41. Complex post-traumatic stress disorder. ICD-WHO-INT. – Available at: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/585833559%2018.10> (accessed September 19, 2022).
2. Brewin C.R., Cloitre M., Hyland P. et al. A review of current evidence regarding the ICD-11 proposals for diagnosing PTSD and complex PTSD // *Clin Psychol Rev.* – 2017. – Vol. 58. – Pp. 1–15. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2017.09.001>
3. Kessler R.C., Kazdin A.E., Aguilar-Gaxiola S. et al. Patterns and correlates of patient-reported helpfulness of treatment for common mental and substance use disorders in the WHO World Mental Health Surveys. // *World Psychiatry.* – 2022. – Vol. 21, no. 2. – Pp. 272–286. – DOI: <https://doi.org/10.1002/wps.20971>
4. Kessler R.C., Chiu W.T., Demler O. et al. Prevalence, severity, and comorbidity of twelve-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R) // *Archives of General Psychiatry.* – 2005. – Vol. 62, no. 6. – Pp. 617–627. – DOI: <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.6.617>
5. Stein D.J., Ipser J.C., Seedat S. Pharmacotherapy for posttraumatic stress disorder (PTSD) // *Cochrane Database Systematic Reviews.* – 2006. – No. 1. – CD002795. – DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858>
6. Bisson J., Andrew M. Psychological treatment of post-traumatic stress disorder (PTSD) // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2007. – No. 3. – CD003388. – DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd003388.pub3>
7. Kessler R.C., Rose S., Koenen K.C. et al. How well can posttraumatic stress disorder be predicted from pre-trauma risk factors? An exploratory study in the WHO World Mental Health Surveys // *World Psychiatry.* – 2014. – Vol. 13. – Pp. 265–274. – DOI: <https://doi.org/10.1002/wps.20150>
8. Посттравматическое стрессовое расстройство / под ред. В.А. Солдаткина. – Ростов н/Д: Изд-во РостГМУ, 2015. – 624 с.
9. Тимошенко П.С. Посттравматическое стрессовое расстройство: новые вызовы современности // *Личность, семья, общество: вопросы педагогики и психологии.* – 2015. – № 12 (57). – С. 177–181.
10. Yehuda R., Hoge C.E., McFarlane A. et al. Post-traumatic stress disorder. // *Nat Rev Dis Prim.* – 2015. – Vol. 1. – Art. 15057. – DOI: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.57>
11. Rytwinski N.K., Scur M.D., Feeny N.C., Youngstrom E.A. The co-occurrence of major depressive disorder among individuals with posttraumatic stress disorder: a meta-analysis // *Journal Trauma Stress.* – 2013. – Vol. 26, no. 3. – Pp. 299–309. – DOI: <https://doi.org/10.1002/jts.21814>
12. Марченко А.А., Крюков Е.В., Шамрай В.К. и др. Военная психиатрия в XXI веке (современные проблемы и перспективы развития). – СПб.: ООО «СпецЛит», 2022. – 367 с.
13. Leanne W., Coman J.T., Stetz P.C. et al. Identifying response and predictive biomarkers for Transcranial magnetic stimulation outcomes: protocol and rationale for a mechanistic study of functional neuroimaging and behavioral biomarkers in veterans with pharmacoresistant depression // *BMC Psychiatry.* – 2021. – Vol. 21, no. 1. – Pp. 1–17. – DOI: <https://doi.org/10.1186/s12888-020-03030-z>
14. Bremner J.D., Elzinga B., Schmah C., Vermetten E. Structural and functional plasticity of the human brain in posttraumatic stress disorder // *Prog Brain Res.* – 2008. – Vol. 167. – Pp. 171–186. – DOI: [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(07\)67012-5](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(07)67012-5)
15. Danan D., Todder D., Zohar J., Cohen H. Is PTSD-phenotype associated with HPA-axis sensitivity? Feedback inhibition and other modulating factors of glucocorticoid signaling dynamics // *Int J Mol. Sci.* – 2021. – Vol. 22, no. 6050. – DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22116050>
16. Sherin J.E., Nemeroff C.B. Post-traumatic stress disorder: the neurobiological impact of psychological trauma // *Dialogues Clin Neurosci.* – 2011. – Vol. 13, no. 3. – Pp. 263–278. – DOI: <https://doi.org/10.31887/DCNS.2011.13.2/jsherin>
17. Beck A.T., Emery G., Greenberg R.L. Anxiety disorders and phobias: A cognitive perspective. – New York: Basic Books, 2005.
18. Nader K., Schafe G.E., Le Doux J.E. Fear memories require protein synthesis in the amygdala for reconsolidation after retrieval // *Nature.* – 2000. – Vol. 17, no. 406 (6797). – Pp. 722–726. – DOI: <https://doi.org/10.1038/35021052>
19. Gil S., Caspi Y., Ben-Ari I.Z. et al. Does memory of a traumatic event increase the risk for posttraumatic stress disorder in patients with traumatic brain injury? A prospective study // *Am J Psychiatry.* – 2005. – Vol. 162, no. 5. – Pp. 963–969. – DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.5.963>
20. Cohen H., Kaplan Z., Matar M. A. et al. Anisomycin, a protein synthesis inhibitor, disrupts traumatic memory consolidation and attenuates posttraumatic stress response in rats // *Biol Psychiatry.* – 2006. – Vol. 60. – Pp. 767–776. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.03.013>
21. Zohar J. et al. New insights into secondary prevention in post-traumatic stress disorder // *Dialogues Clin Neurosci.* – 2011. – Vol. 13, no. 3. – Pp. 301–309. – DOI: <https://doi.org/10.31887/DCNS.2011.13.2/jzohar>
22. Коханов В.П., Краснов В.Н. Психиатрия катастроф и чрезвычайных ситуаций (теория и практика). – М.: Практическая медицина, 2008. – 448 с.
23. Психиатрия чрезвычайных ситуаций: руководство в 2 т. / под ред. Т.Б. Дмитриевой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2004.
24. Zhou Y.G., Shang Z.L., Zhang F. et al. PTSD: past, present and future implications for China // *Chin J Traumatol.* – 2021. – Vol. 24. – Pp. 187–208. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cjtee.2021.04.011>
1. ICD-11.-6B41. Complex post-traumatic stress disorder. ICD-WHO-INT. – Available at: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/585833559%2018.10> (accessed September 19, 2022).
2. Brewin C.R., Cloitre M., Hyland P. et al. A review of current evidence regarding the ICD-11 proposals for diagnosing PTSD and complex PTSD // *Clin Psychol Rev.* – 2017. – Vol. 58. – Pp. 1–15. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2017.09.001>
3. Kessler R.C., Kazdin A.E., Aguilar-Gaxiola S. et al. Patterns and correlates of patient-reported helpfulness of treatment for common mental and substance use disorders in the WHO World Mental Health Surveys. // *World Psychiatry.* – 2022. – Vol. 21, no. 2. – Pp. 272–286. – DOI: <https://doi.org/10.1002/wps.20971>
4. Kessler R.C., Chiu W.T., Demler O. et al. Prevalence, severity, and comorbidity of twelve-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R) // *Archives of General Psychiatry.* – 2005. – Vol. 62, no. 6. – Pp. 617–627. – DOI: <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.6.617>
5. Stein D.J., Ipser J.C., Seedat S. Pharmacotherapy for posttraumatic stress disorder (PTSD) // *Cochrane Database Systematic Reviews.* – 2006. – No. 1. – CD002795. – DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858>
6. Bisson J., Andrew M. Psychological treatment of post-traumatic stress disorder (PTSD) // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2007. – No. 3. – CD003388. – DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd003388.pub3>
7. Kessler R.C., Rose S., Koenen K.C. et al. How well can posttraumatic stress disorder be predicted from pre-trauma risk factors? An exploratory study in the WHO World Mental Health Surveys // *World Psychiatry.* – 2014. – Vol. 13. – Pp. 265–274. – DOI: <https://doi.org/10.1002/wps.20150>
8. Posttravmaticheskoe stressovoe rasstroistvo / pod red. V.A. Soldatkina. – Rostov n/D: Izd-vo RostGMU, 2015. – 624 s.
9. Timoshenko P.S. Posttravmaticheskoe stressovoe rasstroistvo: novye vyzovy sovremenosti // *Lichnost', sem'ya, obshchestvo: voprosy pedagogiki i psikhologii.* – 2015. – № 12 (57). – S. 177–181.
10. Yehuda R., Hoge C.E., McFarlane A. et al. Post-traumatic stress disorder. // *Nat Rev Dis Prim.* – 2015. – Vol. 1. – Art. 15057. – DOI: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.57>
11. Rytwinski N.K., Scur M.D., Feeny N.C., Youngstrom E.A. The co-occurrence of major depressive disorder among individuals with posttraumatic stress disorder: a meta-analysis // *Journal Trauma Stress.* – 2013. – Vol. 26, no. 3. – Pp. 299–309. – DOI: <https://doi.org/10.1002/jts.21814>
12. Marchenko A.A., Kryukov E.V., Shamrai V.K. i dr. Voennaya psikhiiatrya v KhKhI vke (sovremennye problemy i perspektivy razvitiya). – SPb.: OOO «SpetsLit», 2022. – 367 s.
13. Leanne W., Coman J.T., Stetz P.C. et al. Identifying response and predictive biomarkers for Transcranial magnetic stimulation outcomes: protocol and rationale for a mechanistic study of functional neuroimaging and behavioral biomarkers in veterans with pharmacoresistant depression // *BMC Psychiatry.* – 2021. – Vol. 21, no. 1. – Pp. 1–17. – DOI: <https://doi.org/10.1186/s12888-020-03030-z>
14. Bremner J.D., Elzinga B., Schmah C., Vermetten E. Structural and functional plasticity of the human brain in posttraumatic stress disorder // *Prog Brain Res.* – 2008. – Vol. 167. – Pp. 171–186. – DOI: [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(07\)67012-5](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(07)67012-5)
15. Danan D., Todder D., Zohar J., Cohen H. Is PTSD-phenotype associated with HPA-axis sensitivity? Feedback inhibition and other modulating factors of glucocorticoid signaling dynamics // *Int J Mol. Sci.* – 2021. – Vol. 22, no. 6050. – DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22116050>
16. Sherin J.E., Nemeroff C.B. Post-traumatic stress disorder: the neurobiological impact of psychological trauma // *Dialogues Clin Neurosci.* – 2011. – Vol. 13, no. 3. – Pp. 263–278. – DOI: <https://doi.org/10.31887/DCNS.2011.13.2/jsherin>
17. Beck A.T., Emery G., Greenberg R.L. Anxiety disorders and phobias: A cognitive perspective. – New York: Basic Books, 2005.
18. Nader K., Schafe G.E., Le Doux J.E. Fear memories require protein synthesis in the amygdala for reconsolidation after retrieval // *Nature.* – 2000. – Vol. 17, no. 406 (6797). – Pp. 722–726. – DOI: <https://doi.org/10.1038/35021052>
19. Gil S., Caspi Y., Ben-Ari I.Z. et al. Does memory of a traumatic event increase the risk for posttraumatic stress disorder in patients with traumatic brain injury? A prospective study // *Am J Psychiatry.* – 2005. – Vol. 162, no. 5. – Pp. 963–969. – DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.5.963>
20. Cohen H., Kaplan Z., Matar M. A. et al. Anisomycin, a protein synthesis inhibitor, disrupts traumatic memory consolidation and attenuates posttraumatic stress response in rats // *Biol Psychiatry.* – 2006. – Vol. 60. – Pp. 767–776. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.03.013>
21. Zohar J. et al. New insights into secondary prevention in post-traumatic stress disorder // *Dialogues Clin Neurosci.* – 2011. – Vol. 13, no. 3. – Pp. 301–309. – DOI: <https://doi.org/10.31887/DCNS.2011.13.2/jzohar>
22. Kokhanov V.P., Krasnov V.N. Psikhiiatrya katastrof i chrezvychainykh situatsii (teoriya i praktika). – M.: Prakticheskaya meditsina, 2008. – 448 s.
23. Psikhiiatrya chrezvychainykh situatsii: rukovodstvo v 2 t. / pod red. T.B. Dmitrievoy. M.: GEOTAR-Media, 2004.
24. Zhou Y.G., Shang Z.L., Zhang F. et al. PTSD: past, present and future implications for China // *Chin J Traumatol.* – 2021. – Vol. 24. – Pp. 187–208. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cjtee.2021.04.011>

25. Trauma-informed care in behavioral health services. Rockville (MD): Substance abuse and mental health services administration (US). – 2014. – Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK207192/> (accessed September 19, 2022).
26. Brymer M., Jacobs A., Layne C. et al. Psychological first aid: Field operations guide. – 2nd ed. – July, 2006. – Available at: <https://www.tampabayhmpc.org>
27. Mellman T.A., Bustamante V., David D., Fins A. Hypnotic medication in the aftermath of trauma (letter) // *J Clin Psychiatry*. – 2002. – Vol. 63. – Pp. 1183–1184. – DOI: <https://doi.org/10.4088/jcp.v63n1214h> Howlett J., Stein M. Prevention of trauma and stressor-related disorders: A review // *Neuropsychopharmacol*. – 2016. – Vol. 41. – Pp. 357–369. – DOI: <https://doi.org/10.1038/npp.2015.261>
28. Ginzburg K., Solomon Z., Bleich A. Repressive coping style, acute stress disorder, and posttraumatic stress disorder after myocardial infarction // *Psychosomatic Medicine*. – 2002. – Vol. 64. – Pp. 748–757. – DOI: <https://doi.org/10.1097/O1.psy.0000021949.04969.2e>
29. Mayou R.A., Ehlers A., Hobbs M. Psychological debriefing for road traffic accident victims. Three-year follow-up of a randomised controlled trial // *Br J Psychiatry*. – 2000. – Vol. 176. – Pp. 589–593. – DOI: 10.1192/bjp.176.6.589
30. Sijbrandij M., Olff M., Reitsma J., Carlier I., Gersons B. Emotional or educational debriefing after psychological trauma: Randomised controlled trial // *British Journal of Psychiatry*. – 2006. – Vol. 189, no. 2. – Pp. 150–155. – DOI: <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.105.021121>
31. Shalev A.Y., Ankri Y., Israeli-Shalev Y. et al. Prevention of posttraumatic stress disorder by early treatment: Results from the Jerusalem trauma outreach and prevention study // *Archives of General Psychiatry*. – 2011. – Vol. 69, no. 2. – Pp. 166–176. – DOI: <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.127>
32. Shalev A.Y., Ankri Y., Gilad M. et al. Long-term outcome of early interventions to prevent posttraumatic stress disorder // *J Clin Psychiatry*. – 2016. – Vol. 77, no. 5. – Pp. 580–587. – DOI: <https://doi.org/10.4088/JCP.15m09932>
33. Kliem S., Kroger C. Prevention of chronic PTSD with early cognitive behavioral therapy. A meta-analysis using mixed-effects modeling // *Behav Res Ther*. – 2013. – Vol. 51, no. 11. – Pp. 753–761. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.brat.2013.08.005>
34. Weber M., Schumacher S., Hannig W. et al. Long-term outcomes of psychological treatment for posttraumatic stress disorder: A systematic review and meta-analysis // *Psychological Medicine*. – 2021. – Vol. 51, no. 9. – Pp. 1420–1430. – DOI: <https://doi.org/10.1017/S003329172100163X>
35. McFarlane A. Can debriefing work? Critical appraisal of theories of interventions and outcomes, with directions for future research // Raphael B. & Wilson J. (eds.). *Psychological Debriefing: Theory, Practice and Evidence*. – Cambridge: Cambridge University Press, 2000. – Pp. 327–336. – DOI: <https://doi.org/10.1017/CBO9780511570148.025>
36. Gelpin E., Bonne O., Peri T. et al. Treatment of recent trauma survivors with benzodiazepines: a prospective study // *J Clin Psychiatry*. – 1996. – Vol. 57. – Pp. 390–394. – PMID: 9746445
37. Hoskins M., Pearce J., Bethell A. et al. Pharmacotherapy for post-traumatic stress disorder: systematic review and meta-analysis // *Br J Psychiatry*. – 2015. – Vol. 206, no. 2. – Pp. 93–100. – DOI: <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.114.148551>
38. Guina J., Rossetter S.R., DeRhodes B.J. et al. Benzodiazepines for PTSD: A systematic review and meta-analysis // *J Psychiatr Pract*. – 2015. – Vol. 21, no. 4. – Pp. 281–303. – DOI: <https://doi.org/10.1097/PRA.0000000000000091>
39. Argolo F.C., Cavalcanti-Ribeiro P., Netto L.R., Quarantini L.C. Prevention of posttraumatic stress disorder with propranolol: A meta-analytic review // *J Psychosom Res*. – 2015. – Vol. 79, no. 2. – Pp. 89–93. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2015.04.006>
40. Giustino T.F., Fitzgerald P.J., Maren S. Revisiting propranolol and PTSD: memory erasure or extinction enhancement? // *Neurobiol Learn Mem*. – 2016. – Vol. 130. – Pp. 26–33. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2016.01.009>
41. Kobayashi I., Sledjeski E., Fallon W. et al. Effects of early albuterol (salbutamol) administration on the development of posttraumatic stress symptoms // *Psychiatry Res*. – 2011. – Vol. 185. – Pp. 296–298. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2009.10.016>
42. Stoddard F.J., Luthra R., Sorrentino E.A. et al. A randomized controlled trial of sertraline to prevent posttraumatic stress disorder in burned children // *J Child Adolesc Psychopharmacol*. – 2011. – Vol. 21, no. 5. – Pp. 469–477. – DOI: <https://doi.org/10.1089/cap.2010.0133>
43. Suliman S., Seedat S., Pingo J. et al. Escitalopram in the prevention of posttraumatic stress disorder: a pilot randomized controlled trial // *BMC Psychiatry*. – 2015. – Vol. 15. – Pp. 24–30. – DOI: <https://doi.org/10.1186/s12888-015-0391-3>
44. Zohar J., Yahalom H., Kozlovsky N. et al. High dose hydrocortisone immediately after trauma may alter the trajectory of PTSD: interplay between clinical and animal studies // *Eur Neuropsychopharmacol*. – 2011. – Vol. 21, no. 11. – Pp. 796–809. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2011.06.001>
45. Delahanty D.L., Gabert-Guillen C., Ostrowski S.A. et al. The efficacy of initial hydrocortisone administration at preventing posttraumatic distress in adult trauma patients: a randomized trial // *CNS Spectr*. – 2013. – Vol. 18. – Pp. 103–111. – DOI: <https://doi.org/10.1017/S1092852913000096>
46. McGhee L., Maani C., Garza T. et al. The correlation between ketamine and posttraumatic stress disorder in burned service members // *J Trauma*. – 2008. – Vol. 64, suppl. 2. – Pp. 195–198. – DOI: <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e318160ba1d>
47. Feder A., Parides M.K., Murrough J.W. et al. Efficacy of intravenous ketamine for treatment of chronic posttraumatic stress disorder: a randomized clinical trial // *JAMA Psychiatry*. – 2014. – Vol. 71, no. 6. – Pp. 681–688. – DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.62>
25. Trauma-informed care in behavioral health services. Rockville (MD): Substance abuse and mental health services administration (US). – 2014. – Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK207192/> (accessed September 19, 2022).
26. Brymer M., Jacobs A., Layne C. et al. Psychological first aid: Field operations guide. – 2nd ed. – July, 2006. – Available at: <https://www.tampabayhmpc.org>
27. Mellman T.A., Bustamante V., David D., Fins A. Hypnotic medication in the aftermath of trauma (letter) // *J Clin Psychiatry*. – 2002. – Vol. 63. – Pp. 1183–1184. – DOI: <https://doi.org/10.4088/jcp.v63n1214h> Howlett J., Stein M. Prevention of trauma and stressor-related disorders: A review // *Neuropsychopharmacol*. – 2016. – Vol. 41. – Pp. 357–369. – DOI: <https://doi.org/10.1038/npp.2015.261>
28. Ginzburg K., Solomon Z., Bleich A. Repressive coping style, acute stress disorder, and posttraumatic stress disorder after myocardial infarction // *Psychosomatic Medicine*. – 2002. – Vol. 64. – Pp. 748–757. – DOI: <https://doi.org/10.1097/O1.psy.0000021949.04969.2e>
29. Mayou R.A., Ehlers A., Hobbs M. Psychological debriefing for road traffic accident victims. Three-year follow-up of a randomised controlled trial // *Br J Psychiatry*. – 2000. – Vol. 176. – Pp. 589–593. – DOI: 10.1192/bjp.176.6.589
30. Sijbrandij M., Olff M., Reitsma J., Carlier I., Gersons B. Emotional or educational debriefing after psychological trauma: Randomised controlled trial // *British Journal of Psychiatry*. – 2006. – Vol. 189, no. 2. – Pp. 150–155. – DOI: <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.105.021121>
31. Shalev A.Y., Ankri Y., Israeli-Shalev Y. et al. Prevention of posttraumatic stress disorder by early treatment: Results from the Jerusalem trauma outreach and prevention study // *Archives of General Psychiatry*. – 2011. – Vol. 69, no. 2. – Pp. 166–176. – DOI: <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.127>
32. Shalev A.Y., Ankri Y., Gilad M. et al. Long-term outcome of early interventions to prevent posttraumatic stress disorder // *J Clin Psychiatry*. – 2016. – Vol. 77, no. 5. – Pp. 580–587. – DOI: <https://doi.org/10.4088/JCP.15m09932>
33. Kliem S., Kroger C. Prevention of chronic PTSD with early cognitive behavioral therapy. A meta-analysis using mixed-effects modeling // *Behav Res Ther*. – 2013. – Vol. 51, no. 11. – Pp. 753–761. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.brat.2013.08.005>
34. Weber M., Schumacher S., Hannig W. et al. Long-term outcomes of psychological treatment for posttraumatic stress disorder: A systematic review and meta-analysis // *Psychological Medicine*. – 2021. – Vol. 51, no. 9. – Pp. 1420–1430. – DOI: <https://doi.org/10.1017/S003329172100163X>
35. McFarlane A. Can debriefing work? Critical appraisal of theories of interventions and outcomes, with directions for future research // Raphael B. & Wilson J. (eds.). *Psychological Debriefing: Theory, Practice and Evidence*. – Cambridge: Cambridge University Press, 2000. – Pp. 327–336. – DOI: <https://doi.org/10.1017/CBO9780511570148.025>
36. Gelpin E., Bonne O., Peri T. et al. Treatment of recent trauma survivors with benzodiazepines: a prospective study // *J Clin Psychiatry*. – 1996. – Vol. 57. – Pp. 390–394. – PMID: 9746445
37. Hoskins M., Pearce J., Bethell A. et al. Pharmacotherapy for post-traumatic stress disorder: systematic review and meta-analysis // *Br J Psychiatry*. – 2015. – Vol. 206, no. 2. – Pp. 93–100. – DOI: <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.114.148551>
38. Guina J., Rossetter S.R., DeRhodes B.J. et al. Benzodiazepines for PTSD: A systematic review and meta-analysis // *J Psychiatr Pract*. – 2015. – Vol. 21, no. 4. – Pp. 281–303. – DOI: <https://doi.org/10.1097/PRA.0000000000000091>
39. Argolo F.C., Cavalcanti-Ribeiro P., Netto L.R., Quarantini L.C. Prevention of posttraumatic stress disorder with propranolol: A meta-analytic review // *J Psychosom Res*. – 2015. – Vol. 79, no. 2. – Pp. 89–93. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2015.04.006>
40. Giustino T.F., Fitzgerald P.J., Maren S. Revisiting propranolol and PTSD: memory erasure or extinction enhancement? // *Neurobiol Learn Mem*. – 2016. – Vol. 130. – Pp. 26–33. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2016.01.009>
41. Kobayashi I., Sledjeski E., Fallon W. et al. Effects of early albuterol (salbutamol) administration on the development of posttraumatic stress symptoms // *Psychiatry Res*. – 2011. – Vol. 185. – Pp. 296–298. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2009.10.016>
42. Stoddard F.J., Luthra R., Sorrentino E.A. et al. A randomized controlled trial of sertraline to prevent posttraumatic stress disorder in burned children // *J Child Adolesc Psychopharmacol*. – 2011. – Vol. 21, no. 5. – Pp. 469–477. – DOI: <https://doi.org/10.1089/cap.2010.0133>
43. Suliman S., Seedat S., Pingo J. et al. Escitalopram in the prevention of posttraumatic stress disorder: a pilot randomized controlled trial // *BMC Psychiatry*. – 2015. – Vol. 15. – Pp. 24–30. – DOI: <https://doi.org/10.1186/s12888-015-0391-3>
44. Zohar J., Yahalom H., Kozlovsky N. et al. High dose hydrocortisone immediately after trauma may alter the trajectory of PTSD: interplay between clinical and animal studies // *Eur Neuropsychopharmacol*. – 2011. – Vol. 21, no. 11. – Pp. 796–809. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2011.06.001>
45. Delahanty D.L., Gabert-Guillen C., Ostrowski S.A. et al. The efficacy of initial hydrocortisone administration at preventing posttraumatic distress in adult trauma patients: a randomized trial // *CNS Spectr*. – 2013. – Vol. 18. – Pp. 103–111. – DOI: <https://doi.org/10.1017/S1092852913000096>
46. McGhee L., Maani C., Garza T. et al. The correlation between ketamine and posttraumatic stress disorder in burned service members // *J Trauma*. – 2008. – Vol. 64, suppl. 2. – Pp. 195–198. – DOI: <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e318160ba1d>
47. Feder A., Parides M.K., Murrough J.W. et al. Efficacy of intravenous ketamine for treatment of chronic posttraumatic stress disorder: a randomized clinical trial // *JAMA Psychiatry*. – 2014. – Vol. 71, no. 6. – Pp. 681–688. – DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.62>

49. Stein M., Kerridge C., Dimsdale J., Hoyt D. Pharmacotherapy to prevent PTSD: Results from a randomized controlled proof-of-concept trial in physically injured patients // *J Trauma Stress*. – 2007. – Vol. 20. – Pp. 923–932.
50. Van Zuiden M., Frijling J.L., Nawijn L. et al. Intranasal oxytocin to prevent posttraumatic stress disorder symptoms: a randomized controlled trial in emergency department patients // *Biol Psychiatry*. – 2017. – Vol. 81. – Pp. 1030–1040. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.11.012>
51. Amos T., Stein D., Ipser J. Pharmacological interventions for preventing post-traumatic stress disorder (PTSD) // *Cochrane Database of Syst Rev*. – 2014, no. 7. – CD006239. – DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006239.pub2>
52. Sijbrandij M., Kleiboer A., Bisson J. et al. Pharmacological prevention of post-traumatic stress disorder and acute stress disorder: a systematic review and meta-analysis // *The Lancet Psychiatry*. – 2015. – Vol. 2, no. 5. – Pp. 413–421. – DOI: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(14\)00121-7](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(14)00121-7)
53. Astill Wright L., Sijbrandij M., Sinnerton R. et al. Pharmacological prevention and early treatment of post-traumatic stress disorder and acute stress disorder: a systematic review and meta-analysis // *Transl Psychiatry*. – 2019. – Vol. 9. – Pp. 334–345. – DOI: <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0673-5>
54. Bertolini F., Robertson L., Bisson J.I. et al. Early pharmacological interventions for universal prevention of post-traumatic stress disorder (PTSD). // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2022. – N 2. – Art. No.: CD013443. DOI: 10.1002/14651858.CD013443.pub2
55. Bandelow B., Sher L., Hollander E. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care // *World J Biol Psychiatry*. – 2012. – Vol. 16, no. 4. – Pp. 77–84. – DOI: <https://doi.org/10.3109/13651501.2012.667114>
56. Lee D.J., Schnitzlein C.W., Wolf J.P. et al. Psychotherapy versus pharmacotherapy for posttraumatic stress disorder: systemic review and meta-analyses to determine first-line treatments // *Depress Anxiety*. – 2016. – Vol. 33, no. 9. – Pp. 792–806. – DOI: <https://doi.org/10.1002/da.22511>
57. VA/DOD Clinical practice guideline for the management of posttraumatic stress disorder and acute stress disorder: Clinician summary. Version 3.0 // *Focus*. – 2018. – Vol. 16. – Pp. 430–448. – DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.focus.16408>
58. Simiola V., Neilson E.C., Thompson R. et al. Preferences for trauma treatment: A systematic review of the empirical literature // *Psychol Trauma*. – 2015. – Vol. 7, no. 6. – Pp. 516–524. – DOI: <https://doi.org/10.1037/tra0000038>
59. Watts B.V., Schnurr P.P., Mayo L. et al. Meta-analysis of the efficacy of treatments for posttraumatic stress disorder // *J Clin Psychiatry*. – 2013. – Vol. 74, no. 6. – Pp. 541–550. – DOI: <https://doi.org/10.4088/JCP.12r08225>
60. Williams T., Phillips N.J., Stein D.J., Ipser J.C. et al., Pharmacotherapy for post-traumatic stress disorder (PTSD) // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2022. – Vol. 3. – CD002795. – DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002795.pub3>
61. Davidson J., Baldwin D., Stein D.J. et al. Treatment of posttraumatic stress disorder with venlafaxine extended release: a 6-month randomized controlled trial // *Arch Gen Psychiatry*. – 2006. – Vol. 63, no. 10. – Pp. 1158–1165. – DOI: <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.10.1158>
62. Cipriani A., Williams T., Nikolakopoulou A., et al. Comparative efficacy and acceptability of pharmacological treatments for post-traumatic stress disorder in adults: A network meta-analysis // *Psychological Medicine*. – 2018. – Vol. 48, no. 12. – Pp. 1975–1984. – DOI: <https://doi.org/10.1017/S003329171700349X>
63. Hoskins V.D., Bridges J., Sinnerton R. et al. Pharmacological therapy for post-traumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis of monotherapy, augmentation and head-to-head approaches // *European Journal of Psychotraumatology*. – 2021. – Vol. 12. – Pp. 1–12. – DOI: <https://doi.org/10.1080/20008198.2020.1802920>
64. Davidson J., Kudler H., Smith R. et al. Treatment of posttraumatic stress disorder with amitriptyline and placebo. // *Arch Gen Psychiatry*. – 1990. – Vol. 47. – P. 259–66. DOI: 10.1001/archpsyc.1990.01810150059010
65. Kosten T.R., Frank J.B., Dan E. et al. Pharmacotherapy for posttraumatic stress disorder using phenelzine or imipramine. // *J Nerv Ment Dis*. – 1991. – Vol. 179. – P. 366–370. DOI: 10.1097/00005053-199106000-00011
66. Davidson J.R. Remission in post-traumatic stress disorder (PTSD): effects of sertraline as assessed by the Davidson trauma scale, clinical global impressions and the clinician-administered PTSD scale // *Int Clin Psychopharmacol*. – 2004. – Vol. 19, no. 2. – Pp. 85–87. – DOI: <https://doi.org/10.1097/00004850-200403000-00005>
67. Gasparyan A., Navarra D., Navarrete F., Manzanares J. Pharmacological strategies for post-traumatic stress disorder (PTSD): From animal to clinical studies // *Neuropharmacology*. – 2022. – Vol. 218. – n109211. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2022.109211>
68. Волошин В.М., Мосолов С.Н. Современные подходы к терапии посттравматического стрессового расстройства (на примере применения сертралина) / Новые достижения в терапии психических заболеваний. – М. – БИНОМ, – 2002. – с. 433–444
69. Hamner M.B., Hernandez-Tejada M.A., Zuschlag Z.D. et al. Ziprasidone augmentation of SSRI antidepressants in posttraumatic stress disorder: a randomized, placebo-controlled pilot study of augmentation therapy // *J Clin Psychopharmacol*. – 2019. – Vol. 39, no. 2. – Pp. 153–157. – DOI: <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001000>
70. Adetunji B., Mathews M., Williams A. et al. Use of antipsychotics in the treatment of post-traumatic stress disorder // *Psychiatry (Edgmt)*. – 2005. – Vol. 2, no. 4. – Pp. 43–47. – PMID: 21179651
49. Stein M., Kerridge C., Dimsdale J., Hoyt D. Pharmacotherapy to prevent PTSD: Results from a randomized controlled proof-of-concept trial in physically injured patients // *J Trauma Stress*. – 2007. – Vol. 20. – Pp. 923–932.
50. Van Zuiden M., Frijling J.L., Nawijn L. et al. Intranasal oxytocin to prevent posttraumatic stress disorder symptoms: a randomized controlled trial in emergency department patients // *Biol Psychiatry*. – 2017. – Vol. 81. – Pp. 1030–1040. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.11.012>
51. Amos T., Stein D., Ipser J. Pharmacological interventions for preventing post-traumatic stress disorder (PTSD) // *Cochrane Database of Syst Rev*. – 2014, no. 7. – CD006239. – DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006239.pub2>
52. Sijbrandij M., Kleiboer A., Bisson J. et al. Pharmacological prevention of post-traumatic stress disorder and acute stress disorder: a systematic review and meta-analysis // *The Lancet Psychiatry*. – 2015. – Vol. 2, no. 5. – Pp. 413–421. – DOI: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(14\)00121-7](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(14)00121-7)
53. Astill Wright L., Sijbrandij M., Sinnerton R. et al. Pharmacological prevention and early treatment of post-traumatic stress disorder and acute stress disorder: a systematic review and meta-analysis // *Transl Psychiatry*. – 2019. – Vol. 9. – Pp. 334–345. – DOI: <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0673-5>
54. Bertolini F., Robertson L., Bisson J.I. et al. Early pharmacological interventions for universal prevention of post-traumatic stress disorder (PTSD). // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2022. – N 2. – Art. No.: CD013443. DOI: 10.1002/14651858.CD013443.pub2
55. Bandelow B., Sher L., Hollander E. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care // *World J Biol Psychiatry*. – 2012. – Vol. 16, no. 4. – Pp. 77–84. – DOI: <https://doi.org/10.3109/13651501.2012.667114>
56. Lee D.J., Schnitzlein C.W., Wolf J.P. et al. Psychotherapy versus pharmacotherapy for posttraumatic stress disorder: systemic review and meta-analyses to determine first-line treatments // *Depress Anxiety*. – 2016. – Vol. 33, no. 9. – Pp. 792–806. – DOI: <https://doi.org/10.1002/da.22511>
57. VA/DOD Clinical practice guideline for the management of posttraumatic stress disorder and acute stress disorder: Clinician summary. Version 3.0 // *Focus*. – 2018. – Vol. 16. – Pp. 430–448. – DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.focus.16408>
58. Simiola V., Neilson E.C., Thompson R. et al. Preferences for trauma treatment: A systematic review of the empirical literature // *Psychol Trauma*. – 2015. – Vol. 7, no. 6. – Pp. 516–524. – DOI: <https://doi.org/10.1037/tra0000038>
59. Watts B.V., Schnurr P.P., Mayo L. et al. Meta-analysis of the efficacy of treatments for posttraumatic stress disorder // *J Clin Psychiatry*. – 2013. – Vol. 74, no. 6. – Pp. 541–550. – DOI: <https://doi.org/10.4088/JCP.12r08225>
60. Williams T., Phillips N.J., Stein D.J., Ipser J.C. et al., Pharmacotherapy for post-traumatic stress disorder (PTSD) // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2022. – Vol. 3. – CD002795. – DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002795.pub3>
61. Davidson J., Baldwin D., Stein D.J. et al. Treatment of posttraumatic stress disorder with venlafaxine extended release: a 6-month randomized controlled trial // *Arch Gen Psychiatry*. – 2006. – Vol. 63, no. 10. – Pp. 1158–1165. – DOI: <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.10.1158>
62. Cipriani A., Williams T., Nikolakopoulou A., et al. Comparative efficacy and acceptability of pharmacological treatments for post-traumatic stress disorder in adults: A network meta-analysis // *Psychological Medicine*. – 2018. – Vol. 48, no. 12. – Pp. 1975–1984. – DOI: <https://doi.org/10.1017/S003329171700349X>
63. Hoskins V.D., Bridges J., Sinnerton R. et al. Pharmacological therapy for post-traumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis of monotherapy, augmentation and head-to-head approaches // *European Journal of Psychotraumatology*. – 2021. – Vol. 12. – Pp. 1–12. – DOI: <https://doi.org/10.1080/20008198.2020.1802920>
64. Davidson J., Kudler H., Smith R. et al. Treatment of posttraumatic stress disorder with amitriptyline and placebo. // *Arch Gen Psychiatry*. – 1990. – Vol. 47. – P. 259–66. DOI: 10.1001/archpsyc.1990.01810150059010
65. Kosten T.R., Frank J.B., Dan E. et al. Pharmacotherapy for posttraumatic stress disorder using phenelzine or imipramine. // *J Nerv Ment Dis*. – 1991. – Vol. 179. – P. 366–370. DOI: 10.1097/00005053-199106000-00011
66. Davidson J.R. Remission in post-traumatic stress disorder (PTSD): effects of sertraline as assessed by the Davidson trauma scale, clinical global impressions and the clinician-administered PTSD scale // *Int Clin Psychopharmacol*. – 2004. – Vol. 19, no. 2. – Pp. 85–87. – DOI: <https://doi.org/10.1097/00004850-200403000-00005>
67. Gasparyan A., Navarra D., Navarrete F., Manzanares J. Pharmacological strategies for post-traumatic stress disorder (PTSD): From animal to clinical studies // *Neuropharmacology*. – 2022. – Vol. 218. – n109211. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2022.109211>
68. Voloshin V.M., Mosolov S.N. Sovremennye podkhody k terapii posttravmaticheskogo stressovogo rasstroistva (na primere primeneniya sertralina) / Noveye dostizheniya v terapii psikhicheskikh zabolevanii. – М. – БИНОМ, – 2002. – с. 433–444
69. Hamner M.B., Hernandez-Tejada M.A., Zuschlag Z.D. et al. Ziprasidone augmentation of SSRI antidepressants in posttraumatic stress disorder: a randomized, placebo-controlled pilot study of augmentation therapy // *J Clin Psychopharmacol*. – 2019. – Vol. 39, no. 2. – Pp. 153–157. – DOI: <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001000>
70. Adetunji B., Mathews M., Williams A. et al. Use of antipsychotics in the treatment of post-traumatic stress disorder // *Psychiatry (Edgmt)*. – 2005. – Vol. 2, no. 4. – Pp. 43–47. – PMID: 21179651

71. De Moraes Costa G, Zanatta F.B, Ziegelmannet P.K. et al. Pharmacological treatments for adults with post-traumatic stress disorder: a network meta-analysis of comparative efficacy and acceptability // *J. Psychiatr. Res.* – 2020. – Vol. 130. – Pp. 412–420. – DOI: 10.1016/j.jpsychires.2020.07.046
72. Villarreal G, Hamner M.B., Canive J.M. et al. Efficacy of Quetiapine Monotherapy in Post-traumatic Stress Disorder: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. // *Am J Psychiatry.* – 2016. – Vol. 173. – P. 1205–1212. DOI: 10.1176/appi.ajp.2016.15070967
73. Tucker P., Trautman R.P., Wyatt D.B. et al. Efficacy and safety of topiramate monotherapy in civilian posttraumatic stress disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *J Clin Psychiatr.* – 2007. – Vol. 68, no. 2. – Pp. 201–206. – DOI: <https://doi.org/10.4088/jcp.v68n0204>
74. Yeh M.S., Mari J.J., Costa M.C. et al. A double-blind randomized controlled trial to study the efficacy of topiramate in a civilian sample of PTSD // *CNS Neurosci Ther.* – 2011. – Vol. 17, no. 5. – Pp. 305–310. – DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2010.00188.x>
75. Varma A., Moore M.B., Miller C.W.T., Himelchoch S. et al. Topiramate as monotherapy or adjunctive treatment for posttraumatic stress disorder: a meta-analysis // *J Trauma Stress.* – 2018. – Vol. 31, no. 1. – Pp. 125–133. – DOI: <https://doi.org/10.1002/jts.22251>
76. Lindley S.E., Carlson E.B., Hill K., A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of augmentation topiramate for chronic combat-related posttraumatic stress disorder // *J Clin Psychopharmacol.* – 2007. – Vol. 27, no. 6. – Pp. 677–681. – DOI: <https://doi.org/10.1097/jcp.0b013e31815a43ee>
77. Clark R.D., Cañive J.M., Calais L.A. et al. Divalproex in posttraumatic stress disorder: an open-label clinical trial // *J Trauma Stress.* – 1999. – Vol. 12, no. 2. – Pp. 395–401. – DOI: <https://doi.org/10.1023/A:1024797014210>
78. Hamner M.B., Faldowski R.A., Robert S. et al. A preliminary controlled trial of divalproex in posttraumatic stress disorder // *Ann Clin Psychiatr.* – 2009. – Vol. 21, no. 2. – Pp. 89–94. – PMID: 19439158
79. Davis L.L., Davidson J.R., Ward L.C. et al., Divalproex in the treatment of posttraumatic stress disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in a veteran population // *J Clin Psychopharmacol.* – 2008. – Vol. 28, no. 1. – Pp. 84–88. – DOI: <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e318160f83b>
80. Hertzberg M.A., Butterfield M.I., Feldman M.E. et al. A preliminary study of lamotrigine for the treatment of posttraumatic stress disorder. // *Biol Psychiatry.* – 1999. – Vol. 45. – P.1226–1229. DOI: 10.1016/s0006-3223(99)00011-6
81. Davidson J.R., Brady K., Mellman T.A. et al. The efficacy and tolerability of tiagabine in adult patients with post-traumatic stress disorder // *J Clin Psychopharmacol.* – 2007. – Vol. 27, no. 1. – Pp. 85–88. – DOI: <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e31802e5115>
82. Kinrys G., Wygant L., Pardo T.B. et al. Levetiracetam for treatment-refractory posttraumatic stress disorder // *J Clin Psychiatr.* – 2006. – Vol. 67, no. 2. – Pp. 211–214. – DOI: <https://doi.org/10.4088/jcp.v67n0206>
83. Berlin H.A. Antiepileptic drugs for the treatment of post-traumatic stress disorder // *Curr Psychiatr Rep.* – 2007. – Vol. 9, no. 4. – Pp. 291–300. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s11920-007-0035-5>
84. Baniyasi M., Hosseini G., Fayyazi B. et al. Effect of pregabalin augmentation in treatment of patients with combat-related chronic posttraumatic stress disorder: a randomized controlled trial // *J Psychiatr Pract.* – 2014. – Vol. 20, no. 6. – Pp. 419–427. – DOI: 10.1097/O1.pra.0000456590.12998.41
85. Nappi C.M., Drummond S.P., Hall J.M. Treating nightmares and insomnia in posttraumatic stress disorder: a review of current evidence // *Neuropharmacology.* – 2012. – Vol. 62, no. 2. – Pp. 576–585. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.02.029>
86. Zhang Y., Ren R., Sanford L.D. et al. The effects of prazosin on sleep disturbances in post-traumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis // *Sleep Med.* – 2020. – Vol. 67. – Pp. 225–231. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2019.06.010>
87. Yucel D.E., van Emmerik A.P., Souaia C. et al. Comparative efficacy of imagery rehearsal therapy and prazosin in the treatment of trauma-related nightmares in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Sleep Med Rev.* – 2020. – Vol. 50. – N101248. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2019.101248>
88. Reist C., Streja E., Tang C.C. et al. Prazosin for treatment of post-traumatic stress disorder: A systematic review and meta-analysis // *CNS Spectr.* – 2021. – Vol. 26, no. 4. – Pp. 338–344. – DOI: <https://doi.org/10.1017/S1092852920001121>
89. Khazaie H., Nasouri M., Ghadami M.R. Prazosin for trauma nightmares and sleep disturbances in combat veterans with post-traumatic stress disorder // *Iran J Psychiatry Behav Sci.* – 2016. – Vol. 10, no. 3. – e2603. – DOI: <https://doi.org/10.17795/ijpbs-2603>
90. Raskind M.A., Peterson K., Williams T. et al. A trial of prazosin for combat trauma PTSD with nightmares in active-duty soldiers re-turned from Iraq and Afghanistan // *Am J Psychiatry.* – 2013. – Vol. 170. – Pp. 1003–1010. – DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.12081133>
91. Raskind M.A., Peskind E.L., Chow B. et al. Trial of prazosin for post-traumatic stress disorder in military veterans // *N Engl J Med.* – 2018. – Vol. 378, no. 6. – Pp. 507–517. – DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1507598>
92. Mahabir M., Ashbaugh A.R., Saumier D., Tremblay J. Propranolol's impact on cognitive performance in post-traumatic stress disorder // *J Affect Disord.* – 2016. – Vol. 192. – Pp. 98–103. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.11.051>
93. Brunet A., Saumier D., Liu A. et al. Reduction of PTSD symptoms with pre-reactivation propranolol therapy: a randomized controlled trial // *Am J Psychiatr.* – 2018. – Vol. 175, no. 5. – Pp. 427–433. – DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17050481>
71. De Moraes Costa G, Zanatta F.B, Ziegelmannet P.K. et al. Pharmacological treatments for adults with post-traumatic stress disorder: a network meta-analysis of comparative efficacy and acceptability // *J. Psychiatr. Res.* – 2020. – Vol. 130. – Pp. 412–420. – DOI: 10.1016/j.jpsychires.2020.07.046
72. Villarreal G, Hamner M.B., Canive J.M. et al. Efficacy of Quetiapine Monotherapy in Post-traumatic Stress Disorder: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. // *Am J Psychiatry.* – 2016. – Vol. 173. – P. 1205–1212. DOI: 10.1176/appi.ajp.2016.15070967
73. Tucker P., Trautman R.P., Wyatt D.B. et al. Efficacy and safety of topiramate monotherapy in civilian posttraumatic stress disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *J Clin Psychiatr.* – 2007. – Vol. 68, no. 2. – Pp. 201–206. – DOI: <https://doi.org/10.4088/jcp.v68n0204>
74. Yeh M.S., Mari J.J., Costa M.C. et al. A double-blind randomized controlled trial to study the efficacy of topiramate in a civilian sample of PTSD // *CNS Neurosci Ther.* – 2011. – Vol. 17, no. 5. – Pp. 305–310. – DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2010.00188.x>
75. Varma A., Moore M.B., Miller C.W.T., Himelchoch S. et al. Topiramate as monotherapy or adjunctive treatment for posttraumatic stress disorder: a meta-analysis // *J Trauma Stress.* – 2018. – Vol. 31, no. 1. – Pp. 125–133. – DOI: <https://doi.org/10.1002/jts.22251>
76. Lindley S.E., Carlson E.B., Hill K., A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of augmentation topiramate for chronic combat-related posttraumatic stress disorder // *J Clin Psychopharmacol.* – 2007. – Vol. 27, no. 6. – Pp. 677–681. – DOI: <https://doi.org/10.1097/jcp.0b013e31815a43ee>
77. Clark R.D., Cañive J.M., Calais L.A. et al. Divalproex in posttraumatic stress disorder: an open-label clinical trial // *J Trauma Stress.* – 1999. – Vol. 12, no. 2. – Pp. 395–401. – DOI: <https://doi.org/10.1023/A:1024797014210>
78. Hamner M.B., Faldowski R.A., Robert S. et al. A preliminary controlled trial of divalproex in posttraumatic stress disorder // *Ann Clin Psychiatr.* – 2009. – Vol. 21, no. 2. – Pp. 89–94. – PMID: 19439158
79. Davis L.L., Davidson J.R., Ward L.C. et al., Divalproex in the treatment of posttraumatic stress disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in a veteran population // *J Clin Psychopharmacol.* – 2008. – Vol. 28, no. 1. – Pp. 84–88. – DOI: <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e318160f83b>
80. Hertzberg M.A., Butterfield M.I., Feldman M.E. et al. A preliminary study of lamotrigine for the treatment of posttraumatic stress disorder. // *Biol Psychiatry.* – 1999. – Vol. 45. – P.1226–1229. DOI: 10.1016/s0006-3223(99)00011-6
81. Davidson J.R., Brady K., Mellman T.A. et al. The efficacy and tolerability of tiagabine in adult patients with post-traumatic stress disorder // *J Clin Psychopharmacol.* – 2007. – Vol. 27, no. 1. – Pp. 85–88. – DOI: <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e31802e5115>
82. Kinrys G., Wygant L., Pardo T.B. et al. Levetiracetam for treatment-refractory posttraumatic stress disorder // *J Clin Psychiatr.* – 2006. – Vol. 67, no. 2. – Pp. 211–214. – DOI: <https://doi.org/10.4088/jcp.v67n0206>
83. Berlin H.A. Antiepileptic drugs for the treatment of post-traumatic stress disorder // *Curr Psychiatr Rep.* – 2007. – Vol. 9, no. 4. – Pp. 291–300. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s11920-007-0035-5>
84. Baniyasi M., Hosseini G., Fayyazi B. et al. Effect of pregabalin augmentation in treatment of patients with combat-related chronic posttraumatic stress disorder: a randomized controlled trial // *J Psychiatr Pract.* – 2014. – Vol. 20, no. 6. – Pp. 419–427. – DOI: 10.1097/O1.pra.0000456590.12998.41
85. Nappi C.M., Drummond S.P., Hall J.M. Treating nightmares and insomnia in posttraumatic stress disorder: a review of current evidence // *Neuropharmacology.* – 2012. – Vol. 62, no. 2. – Pp. 576–585. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.02.029>
86. Zhang Y., Ren R., Sanford L.D. et al. The effects of prazosin on sleep disturbances in post-traumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis // *Sleep Med.* – 2020. – Vol. 67. – Pp. 225–231. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2019.06.010>
87. Yucel D.E., van Emmerik A.P., Souaia C. et al. Comparative efficacy of imagery rehearsal therapy and prazosin in the treatment of trauma-related nightmares in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Sleep Med Rev.* – 2020. – Vol. 50. – N101248. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2019.101248>
88. Reist C., Streja E., Tang C.C. et al. Prazosin for treatment of post-traumatic stress disorder: A systematic review and meta-analysis // *CNS Spectr.* – 2021. – Vol. 26, no. 4. – Pp. 338–344. – DOI: <https://doi.org/10.1017/S1092852920001121>
89. Khazaie H., Nasouri M., Ghadami M.R. Prazosin for trauma nightmares and sleep disturbances in combat veterans with post-traumatic stress disorder // *Iran J Psychiatry Behav Sci.* – 2016. – Vol. 10, no. 3. – e2603. – DOI: <https://doi.org/10.17795/ijpbs-2603>
90. Raskind M.A., Peterson K., Williams T. et al. A trial of prazosin for combat trauma PTSD with nightmares in active-duty soldiers re-turned from Iraq and Afghanistan // *Am J Psychiatry.* – 2013. – Vol. 170. – Pp. 1003–1010. – DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.12081133>
91. Raskind M.A., Peskind E.L., Chow B. et al. Trial of prazosin for post-traumatic stress disorder in military veterans // *N Engl J Med.* – 2018. – Vol. 378, no. 6. – Pp. 507–517. – DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1507598>
92. Mahabir M., Ashbaugh A.R., Saumier D., Tremblay J. Propranolol's impact on cognitive performance in post-traumatic stress disorder // *J Affect Disord.* – 2016. – Vol. 192. – Pp. 98–103. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.11.051>
93. Brunet A., Saumier D., Liu A. et al. Reduction of PTSD symptoms with pre-reactivation propranolol therapy: a randomized controlled trial // *Am J Psychiatr.* – 2018. – Vol. 175, no. 5. – Pp. 427–433. – DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17050481>

94. Young C., Butcher R. Propranolol for post-traumatic stress disorder: A review of clinical effectiveness. – Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2020 Mar 18. – PMID: 33074615
95. Pollack M.H., Hoge E.A., Worthington J.J. et al. Eszopiclone for the treatment of post-traumatic stress disorder and associated insomnia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. // *J Clin Psychiatry*. – 2011. – Vol. 72. – P. 892–897. DOI: 10.4088/JCP.09m05607gry
96. Cates M.E., Bishop M.H., Davis L.L. et al. Clonazepam for treatment of sleep disturbances associated with combat-related posttraumatic stress disorder // *Ann Pharmacother*. – 2004. – Vol. 38, no. 9. – Pp. 1395–1399. DOI: <https://doi.org/10.1345/aph.1E043>
97. Rothbaum B.O., Price M., Jovanovic T. et al. A randomized, double-blind evaluation of D-cycloserine or alprazolam combined with virtual reality exposure therapy for posttraumatic stress disorder in Iraq and Afghanistan War veterans // *Am J Psychiatr*. – 2014. – Vol. 171, no. 6. – Pp. 640–648. – DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.13121625>
98. Lipinska G., Baldwin D.S., Thomas K.G. Pharmacology for sleep disturbance in PTSD // *Hum Psychopharmacol*. – 2016. – Vol. 31, no. 2. – Pp. 156–163. – DOI: <https://doi.org/10.1002/hup.2522>
99. Kosten T.R., Fontana A., Sernyak M.J., Rosenheck R. Benzodiazepine use in posttraumatic stress disorder among veterans with substance abuse // *J Nerv Ment Dis*. – 2000. – Vol. 188, no. 7. – Pp. 454–459. – DOI: <https://doi.org/10.1097/00005053-200007000-00010>
100. Schrader C., Ross A. A review of PTSD and current treatment strategies // *Mo Med*. – 2021. – Vol. 118. – Pp. 546–551. – PMID: 34924624
101. Du J., Diao H., Zhou X. et al. Post-traumatic stress disorder: a psychiatric disorder requiring urgent attention // *Medical Review*. – 2022. – Vol. 2, no. 3. – Pp. 219–243. – DOI: <https://doi.org/10.1515/mr-2022-0012>
102. Liriano F., Hatten C., Schwartz T.L. Ketamine as treatment for post-traumatic stress disorder: a review // *Drugs Context*. – 2019. – Vol. 8, no. 212305. – DOI: <https://doi.org/10.7573/dic.212305>
103. Ross C., Jain R., Bonnett C. J., Wolfson P. High-dose ketamine infusion for the treatment of posttraumatic stress disorder in combat veterans // *Ann Clin Psychiatr*. – 2019. – Vol. 31, no. 4. – Pp. 271–279. – PMID: 31675388
104. Feder A., Costi S., Rutter S.B. et al. A Randomized Controlled Trial of Repeated Ketamine Administration for Chronic Posttraumatic Stress Disorder. // *Am J Psychiatry*. – 2021. – Vol. 178. – P. 193–202. DOI: 10.1176/appi.ajp.2020.20050596
105. Difede J., Cukor J., Wyka K. et al. D-cycloserine augmentation of exposure therapy for post-traumatic stress disorder: a pilot randomized clinical trial // *Neuropsychopharmacology*. – 2014. – Vol. 39, no. 5. – Pp. 1052–1058. – DOI: <https://doi.org/10.1038/npp.2013.317>
106. Baker J.F., Cates M.E., Luthin D.R. D-cycloserine in the treatment of posttraumatic stress disorder. // *Mental Health Clinician*. – 2017. – Vol. 7, no. 2. – Pp. 88–94. – DOI: <https://doi.org/10.9740/mhc.2017.03.088>
107. Oehen P., Traber R., Widmer V. et al. A randomized, controlled pilot study of MDMA (3,4-Methylenedioxyamphetamine)-assisted psychotherapy for treatment of resistant, chronic Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD) // *J Psychopharmacol*. – 2013. – Vol. 27, no. 1. – Pp. 40–52. – DOI: <https://doi.org/10.1177/026988111246>
108. Mithoefer M.C., Wagner M.T., Mithoefer A.T. et al. Durability of improvement in post-traumatic stress disorder symptoms and absence of harmful effects or drug dependency after 3,4-methylene-dioxymethamphetamine-assisted psychotherapy: a prospective long-term follow-up study // *J Psychopharmacol*. – 2013. – Vol. 27, no. 1. – Pp. 28–39. – DOI: <https://doi.org/10.1177/0269881112456>
109. Jerome L., Feduccia A.A., Wang J.B. et al. Long-term follow-up outcomes of MDMA-assisted psychotherapy for treatment of PTSD: A longitudinal pooled analysis of six phase 2 trials // *Psychopharmacology (Berl)*. – 2020. – Vol. 237, no. 8. – Pp. 2485–2497. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s00213-020-05548-2>
110. Elms L., Shannon S., Shannon H., Lewiset N. et al. Cannabidiol in the treatment of post-traumatic stress disorder: a case series // *J Alternative Compl Med*. – 2019. – Vol. 25. – Pp. 392–397. – DOI: <https://doi.org/10.1089/acm.2018.0437>
111. Golier J.A., Caramanica K., Demaria R., Yehuda R. A pilot study of mifepristone in combat-related PTSD // *Depress Res Treat*. – 2012. – Vol. 2012, no. 393251. – DOI: <https://doi.org/10.1155/2012/393251>
112. Lago T.R., Brownstein M.J., Page E. et al. The novel vasopressin receptor (V1aR) antagonist SRX246 reduces anxiety in an experimental model in humans: a randomized proof-of-concept study // *Psychopharmacology (Berl)*. – 2021. – Vol. 238, no. 9. – Pp. 2393–2403. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s00213-021-05861-4>
113. Flanagan J.C., Hand A., Jarnecke A. et al. Effects of oxytocin on working memory and executive control system connectivity in posttraumatic stress disorder // *Exp Clin Psychopharmacol*. – 2018. – Vol. 26, no. 4. – Pp. 391–402. – DOI: <https://doi.org/10.1037/pha000197>
114. Seligowski A.V., Duffy L.A., Julia B., Merker J.B. et al. The renin-angiotensin system in PTSD: a replication and extension // *Neuropsychopharmacology*. – 2021. – Vol. 46, no. 4. – Pp. 750–755. – DOI: <https://doi.org/10.1038/s41386-020-00923-1>
115. Stein M.B., Jain S., Simon N.M. et al. Randomized, placebo-controlled trial of the angiotensin receptor antagonist losartan for posttraumatic stress disorder // *Biol Psychiatr*. – 2021. – Vol. 90, no. 7. – Pp. 473–481. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2021.05.012>
116. Kellner C.H., Romanella S.M. ECT as a novel treatment for PTSD // *J ECT*. – 2019. – Vol. 35, no. 2. – e13. – DOI: <https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000535>
117. Youssef N.A., McCall W.V., Andrade C. The role of ECT in posttraumatic stress disorder: a systematic review // *Ann Clin Psychiatr*. – 2017. – Vol. 29, no. 1. – Pp. 62–70. – PMID: 28207917
94. Young C., Butcher R. Propranolol for post-traumatic stress disorder: A review of clinical effectiveness. – Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2020 Mar 18. – PMID: 33074615
95. Pollack M.H., Hoge E.A., Worthington J.J. et al. Eszopiclone for the treatment of post-traumatic stress disorder and associated insomnia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. // *J Clin Psychiatry*. – 2011. – Vol. 72. – P. 892–897. DOI: 10.4088/JCP.09m05607gry
96. Cates M.E., Bishop M.H., Davis L.L. et al. Clonazepam for treatment of sleep disturbances associated with combat-related posttraumatic stress disorder // *Ann Pharmacother*. – 2004. – Vol. 38, no. 9. – Pp. 1395–1399. DOI: <https://doi.org/10.1345/aph.1E043>
97. Rothbaum B.O., Price M., Jovanovic T. et al. A randomized, double-blind evaluation of D-cycloserine or alprazolam combined with virtual reality exposure therapy for posttraumatic stress disorder in Iraq and Afghanistan War veterans // *Am J Psychiatr*. – 2014. – Vol. 171, no. 6. – Pp. 640–648. – DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.13121625>
98. Lipinska G., Baldwin D.S., Thomas K.G. Pharmacology for sleep disturbance in PTSD // *Hum Psychopharmacol*. – 2016. – Vol. 31, no. 2. – Pp. 156–163. – DOI: <https://doi.org/10.1002/hup.2522>
99. Kosten T.R., Fontana A., Sernyak M.J., Rosenheck R. Benzodiazepine use in posttraumatic stress disorder among veterans with substance abuse // *J Nerv Ment Dis*. – 2000. – Vol. 188, no. 7. – Pp. 454–459. – DOI: <https://doi.org/10.1097/00005053-200007000-00010>
100. Schrader C., Ross A. A review of PTSD and current treatment strategies // *Mo Med*. – 2021. – Vol. 118. – Pp. 546–551. – PMID: 34924624
101. Du J., Diao H., Zhou X. et al. Post-traumatic stress disorder: a psychiatric disorder requiring urgent attention // *Medical Review*. – 2022. – Vol. 2, no. 3. – Pp. 219–243. – DOI: <https://doi.org/10.1515/mr-2022-0012>
102. Liriano F., Hatten C., Schwartz T.L. Ketamine as treatment for post-traumatic stress disorder: a review // *Drugs Context*. – 2019. – Vol. 8, no. 212305. – DOI: <https://doi.org/10.7573/dic.212305>
103. Ross C., Jain R., Bonnett C. J., Wolfson P. High-dose ketamine infusion for the treatment of posttraumatic stress disorder in combat veterans // *Ann Clin Psychiatr*. – 2019. – Vol. 31, no. 4. – Pp. 271–279. – PMID: 31675388
104. Feder A., Costi S., Rutter S.B. et al. A Randomized Controlled Trial of Repeated Ketamine Administration for Chronic Posttraumatic Stress Disorder. // *Am J Psychiatry*. – 2021. – Vol. 178. – P. 193–202. DOI: 10.1176/appi.ajp.2020.20050596
105. Difede J., Cukor J., Wyka K. et al. D-cycloserine augmentation of exposure therapy for post-traumatic stress disorder: a pilot randomized clinical trial // *Neuropsychopharmacology*. – 2014. – Vol. 39, no. 5. – Pp. 1052–1058. – DOI: <https://doi.org/10.1038/npp.2013.317>
106. Baker J.F., Cates M.E., Luthin D.R. D-cycloserine in the treatment of posttraumatic stress disorder. // *Mental Health Clinician*. – 2017. – Vol. 7, no. 2. – Pp. 88–94. – DOI: <https://doi.org/10.9740/mhc.2017.03.088>
107. Oehen P., Traber R., Widmer V. et al. A randomized, controlled pilot study of MDMA (3,4-Methylenedioxyamphetamine)-assisted psychotherapy for treatment of resistant, chronic Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD) // *J Psychopharmacol*. – 2013. – Vol. 27, no. 1. – Pp. 40–52. – DOI: <https://doi.org/10.1177/026988111246>
108. Mithoefer M.C., Wagner M.T., Mithoefer A.T. et al. Durability of improvement in post-traumatic stress disorder symptoms and absence of harmful effects or drug dependency after 3,4-methylene-dioxymethamphetamine-assisted psychotherapy: a prospective long-term follow-up study // *J Psychopharmacol*. – 2013. – Vol. 27, no. 1. – Pp. 28–39. – DOI: <https://doi.org/10.1177/0269881112456>
109. Jerome L., Feduccia A.A., Wang J.B. et al. Long-term follow-up outcomes of MDMA-assisted psychotherapy for treatment of PTSD: A longitudinal pooled analysis of six phase 2 trials // *Psychopharmacology (Berl)*. – 2020. – Vol. 237, no. 8. – Pp. 2485–2497. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s00213-020-05548-2>
110. Elms L., Shannon S., Shannon H., Lewiset N. et al. Cannabidiol in the treatment of post-traumatic stress disorder: a case series // *J Alternative Compl Med*. – 2019. – Vol. 25. – Pp. 392–397. – DOI: <https://doi.org/10.1089/acm.2018.0437>
111. Golier J.A., Caramanica K., Demaria R., Yehuda R. A pilot study of mifepristone in combat-related PTSD // *Depress Res Treat*. – 2012. – Vol. 2012, no. 393251. – DOI: <https://doi.org/10.1155/2012/393251>
112. Lago T.R., Brownstein M.J., Page E. et al. The novel vasopressin receptor (V1aR) antagonist SRX246 reduces anxiety in an experimental model in humans: a randomized proof-of-concept study // *Psychopharmacology (Berl)*. – 2021. – Vol. 238, no. 9. – Pp. 2393–2403. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s00213-021-05861-4>
113. Flanagan J.C., Hand A., Jarnecke A. et al. Effects of oxytocin on working memory and executive control system connectivity in posttraumatic stress disorder // *Exp Clin Psychopharmacol*. – 2018. – Vol. 26, no. 4. – Pp. 391–402. – DOI: <https://doi.org/10.1037/pha000197>
114. Seligowski A.V., Duffy L.A., Julia B., Merker J.B. et al. The renin-angiotensin system in PTSD: a replication and extension // *Neuropsychopharmacology*. – 2021. – Vol. 46, no. 4. – Pp. 750–755. – DOI: <https://doi.org/10.1038/s41386-020-00923-1>
115. Stein M.B., Jain S., Simon N.M. et al. Randomized, placebo-controlled trial of the angiotensin receptor antagonist losartan for posttraumatic stress disorder // *Biol Psychiatr*. – 2021. – Vol. 90, no. 7. – Pp. 473–481. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2021.05.012>
116. Kellner C.H., Romanella S.M. ECT as a novel treatment for PTSD // *J ECT*. – 2019. – Vol. 35, no. 2. – e13. – DOI: <https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000535>
117. Youssef N.A., McCall W.V., Andrade C. The role of ECT in posttraumatic stress disorder: a systematic review // *Ann Clin Psychiatr*. – 2017. – Vol. 29, no. 1. – Pp. 62–70. – PMID: 28207917

118. Saunders N., Downham R., Turman B. et al. Working memory training with tDCS improves behavioral and neurophysiological symptoms in pilot group with post-traumatic stress disorder (PTSD) and with poor working memory // *Neurocase*. – 2015. – Vol. 21, no. 3. – Pp. 271–278. – DOI: <https://doi.org/10.1080/13554794.2014.890727>
119. Van 't Wout M., Longo S.M., Reddy M.K. et al. Transcranial direct current stimulation may modulate extinction memory in posttraumatic stress disorder // *Brain Behav*. – 2017. – Vol. 7, no. 5. – e00681. – DOI: <https://doi.org/10.1002/brb3.681>
120. van 't Wout-Frank M., Shea M.T., Larson V.C. et al. Combined transcranial direct current stimulation with virtual reality exposure for posttraumatic stress disorder: Feasibility and pilot results // *Brain Stimul*. – 2019. – Vol. 12, no. 1. – Pp. 41–43. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.09.011>
121. Ahmadzadeh M.J., Rezaei M., Fitzgerald P.B. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for post-traumatic stress disorder (PTSD): A randomized, double-blinded, controlled trial // *Brain Res Bull*. – 2019. – Vol. 153. – Pp. 273–278. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2019.09.011>
122. Reznikov R., Hamani C. Posttraumatic stress disorder: perspectives for the use of deep brain stimulation // *Neuromodulation*. – 2017. – Vol. 20, no. 1. – Pp. 7–14. – DOI: <https://doi.org/10.1111/ner.12551>
123. Staudt M. D., Telkes I., Pilitsis J.G. Achieving optimal outcomes with deep brain stimulation for posttraumatic stress disorder // *J Neurosurg*. – 2020. – Vol. 134, no. 6. – Pp. 1711–1713. – DOI: <https://doi.org/10.3171/2020.5.JNS.201127>
124. Dobrovolsky A., Bogin V., Meloni E.G. Combining xenon inhalation with trauma memory re-activation to reduce symptoms of posttraumatic stress disorder: Case report, justification of approach, and review of the literature // *Prim Care Companion CNS Disord*. – 2019. – Vol. 19, no. 21. – 18nr02395. – DOI: <https://doi.org/10.4088/PCC.18nr02395>
125. Langevin J.P., Koek R.J., Schwartz H.N. et al. Neuromodulation for treatment-refractory PTSD // *Fed Pract*. – 2017. – Vol. 34. – S. 20–33. – PMID: 30766304
126. Исполотова Е.Н., Цукарзи Э.Э. Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР): морфологические субстраты, нейронные сети и перспективы применения транскраниальной магнитной стимуляции (TMS) // *Современная терапия психических расстройств*. – 2022. – № 3. – С. 45–49. – DOI: 10.21265/PSYPH.2022.78.73.005
127. Harris A., Reece J. Transcranial magnetic stimulation as a treatment for posttraumatic stress disorder: A meta-analysis // *Journal of Affective Disorders*. – 2021. – Vol. 289. – Pp. 55–65. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.04.003>
128. Погосов А.В., Смирнова Л.В. Посттравматическое стрессовое расстройство // *Социальная и клиническая психиатрия*. – 2002. – № 3. – С. 42–50.
129. Morina N., Wicherts J.M., Lobbrecht J., Priebe S. Remission from post-traumatic stress disorder in adults: a systematic review and meta-analysis of long-term outcome studies // *Clin Psychol Rev*. – 2014. – Vol. 34, no. 3. – Pp. 249–255. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2014.03.002>
130. Cusack K., Jonas D.E., Forneris C.A. et al. Psychological treatments for adults with post-traumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis // *Clin Psychol Rev*. – 2016. – Vol. 43. – Pp. 128–141. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2015.10.003>
131. Hetrick S.E., Purcell R., Garner B., Parslow R. Combined pharmacotherapy and psychological therapies for post-traumatic stress disorder (PTSD) // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2010. – Vol. 7. – CD007316. – DOI: 10.1002/14651858.CD007316.pub2
132. American Psychiatric Association (APA). Practice Guideline for the Treatment of Patients with Acute Stress Disorder and Posttraumatic Stress Disorder. – 2004.
133. American Psychological Association (APA). Clinical Practice Guideline for the Treatment of Posttraumatic Stress Disorder (PTSD) in Adults. – 2017.
134. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Pharmacologic and Nonpharmacologic Treatments for Posttraumatic Stress Disorder. – 2018.
135. Bisson J.I., Berliner L., Cloitre M. et al. The international society for traumatic stress studies new guidelines for the prevention and treatment of posttraumatic stress disorder: methodology and development process // *J Trauma Stress*. – 2019. – Vol. 32, no. 4. – Pp. 475–483. – DOI: <https://doi.org/10.1002/jts.22421>
136. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD). NICE Guideline. – 2018. – [NG116].
137. Bandelow B., Allgulander C., Baldwin D.S. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders – Version 3. Part II: OCD and PTSD. // *The World Journal of Biological Psychiatry*. – 2022. – DOI: 10.1080/15622975.2022.2086296
138. Martin A., Naunton M., Kosari S. et al. Treatment guidelines for PTSD: a systematic review // *J Clin Med*. – 2021. – Vol. 10. – Pp. 18–36. – DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm10184175>
139. Merz J., Schwarzer G., Geger H. Comparative efficacy and acceptability of pharmacological, psychotherapeutic, and combination treatments in adults with posttraumatic stress disorder: A network meta-analysis // *JAMA Psychiatr*. – 2019. – Vol. 76, no. 9. – Pp. 904–913. – DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.0951>
140. Bisson J.I., Baker A., Dekker W., Hoskins M. Evidence-based prescribing for post-traumatic stress disorder // *Br J Psychiatry*. – 2020. – Vol. 216, no. 3. – Pp. 125–126. – DOI: <https://doi.org/10.1192/bjp.2020.40>
141. Coventry P.A., Meader N., Melton H. et al. Psychological and pharmacological interventions for posttraumatic stress disorder and comorbid mental health problems following complex traumatic events: systematic review and component network meta-analysis // *PLoS Med*. – 2020. – Vol. 17, no. 8. – e1003262.
142. Huang Z.D., Zhao Y.-F., Li S. et al. Comparative efficacy and acceptability of pharmaceutical management for adults with post-traumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis // *Front Pharmacol*. – 2020. – Vol. 11. – Pp. 559–572. – DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00559>
118. Saunders N., Downham R., Turman B. et al. Working memory training with tDCS improves behavioral and neurophysiological symptoms in pilot group with post-traumatic stress disorder (PTSD) and with poor working memory // *Neurocase*. – 2015. – Vol. 21, no. 3. – Pp. 271–278. – DOI: <https://doi.org/10.1080/13554794.2014.890727>
119. Van 't Wout M., Longo S.M., Reddy M.K. et al. Transcranial direct current stimulation may modulate extinction memory in posttraumatic stress disorder // *Brain Behav*. – 2017. – Vol. 7, no. 5. – e00681. – DOI: <https://doi.org/10.1002/brb3.681>
120. van 't Wout-Frank M., Shea M.T., Larson V.C. et al. Combined transcranial direct current stimulation with virtual reality exposure for posttraumatic stress disorder: Feasibility and pilot results // *Brain Stimul*. – 2019. – Vol. 12, no. 1. – Pp. 41–43. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.09.011>
121. Ahmadzadeh M.J., Rezaei M., Fitzgerald P.B. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for post-traumatic stress disorder (PTSD): A randomized, double-blinded, controlled trial // *Brain Res Bull*. – 2019. – Vol. 153. – Pp. 273–278. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2019.09.011>
122. Reznikov R., Hamani C. Posttraumatic stress disorder: perspectives for the use of deep brain stimulation // *Neuromodulation*. – 2017. – Vol. 20, no. 1. – Pp. 7–14. – DOI: <https://doi.org/10.1111/ner.12551>
123. Staudt M. D., Telkes I., Pilitsis J.G. Achieving optimal outcomes with deep brain stimulation for posttraumatic stress disorder // *J Neurosurg*. – 2020. – Vol. 134, no. 6. – Pp. 1711–1713. – DOI: <https://doi.org/10.3171/2020.5.JNS.201127>
124. Dobrovolsky A., Bogin V., Meloni E.G. Combining xenon inhalation with trauma memory re-activation to reduce symptoms of posttraumatic stress disorder: Case report, justification of approach, and review of the literature // *Prim Care Companion CNS Disord*. – 2019. – Vol. 19, no. 21. – 18nr02395. – DOI: <https://doi.org/10.4088/PCC.18nr02395>
125. Langevin J.P., Koek R.J., Schwartz H.N. et al. Neuromodulation for treatment-refractory PTSD // *Fed Pract*. – 2017. – Vol. 34. – S. 20–33. – PMID: 30766304
126. Ispolatova E.N., Tsukarzi E.E. Posttravmaticheskoe stressovoe rasstroistvo (PTSR): morfologicheskie substraty, neironnyye seti i perspektivy primeneniya transkraniyal'noi magnitnoy stimulyatsii (TMS) // *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv*. – 2022. – № 3. – С. 45–49. – DOI: 10.21265/PSYPH.2022.78.73.005
127. Harris A., Reece J. Transcranial magnetic stimulation as a treatment for posttraumatic stress disorder: A meta-analysis // *Journal of Affective Disorders*. – 2021. – Vol. 289. – Pp. 55–65. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.04.003>
128. Pogosov A.V., Smirnova L.V. Posttravmaticheskoe stressovoe rasstroistvo // *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiatriya*. – 2002. – № 3. – С. 42–50.
129. Morina N., Wicherts J.M., Lobbrecht J., Priebe S. Remission from post-traumatic stress disorder in adults: a systematic review and meta-analysis of long-term outcome studies // *Clin Psychol Rev*. – 2014. – Vol. 34, no. 3. – Pp. 249–255. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2014.03.002>
130. Cusack K., Jonas D.E., Forneris C.A. et al. Psychological treatments for adults with post-traumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis // *Clin Psychol Rev*. – 2016. – Vol. 43. – Pp. 128–141. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2015.10.003>
131. Hetrick S.E., Purcell R., Garner B., Parslow R. Combined pharmacotherapy and psychological therapies for post-traumatic stress disorder (PTSD) // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2010. – Vol. 7. – CD007316. – DOI: 10.1002/14651858.CD007316.pub2
132. American Psychiatric Association (APA). Practice Guideline for the Treatment of Patients with Acute Stress Disorder and Posttraumatic Stress Disorder. – 2004.
133. American Psychological Association (APA). Clinical Practice Guideline for the Treatment of Posttraumatic Stress Disorder (PTSD) in Adults. – 2017.
134. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Pharmacologic and Nonpharmacologic Treatments for Posttraumatic Stress Disorder. – 2018.
135. Bisson J.I., Berliner L., Cloitre M. et al. The international society for traumatic stress studies new guidelines for the prevention and treatment of posttraumatic stress disorder: methodology and development process // *J Trauma Stress*. – 2019. – Vol. 32, no. 4. – Pp. 475–483. – DOI: <https://doi.org/10.1002/jts.22421>
136. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD). NICE Guideline. – 2018. – [NG116].
137. Bandelow B., Allgulander C., Baldwin D.S. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders – Version 3. Part II: OCD and PTSD. // *The World Journal of Biological Psychiatry*. – 2022. – DOI: 10.1080/15622975.2022.2086296
138. Martin A., Naunton M., Kosari S. et al. Treatment guidelines for PTSD: a systematic review // *J Clin Med*. – 2021. – Vol. 10. – Pp. 18–36. – DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm10184175>
139. Merz J., Schwarzer G., Geger H. Comparative efficacy and acceptability of pharmacological, psychotherapeutic, and combination treatments in adults with posttraumatic stress disorder: A network meta-analysis // *JAMA Psychiatr*. – 2019. – Vol. 76, no. 9. – Pp. 904–913. – DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.0951>
140. Bisson J.I., Baker A., Dekker W., Hoskins M. Evidence-based prescribing for post-traumatic stress disorder // *Br J Psychiatry*. – 2020. – Vol. 216, no. 3. – Pp. 125–126. – DOI: <https://doi.org/10.1192/bjp.2020.40>
141. Coventry P.A., Meader N., Melton H. et al. Psychological and pharmacological interventions for posttraumatic stress disorder and comorbid mental health problems following complex traumatic events: systematic review and component network meta-analysis // *PLoS Med*. – 2020. – Vol. 17, no. 8. – e1003262.
142. Huang Z.D., Zhao Y.-F., Li S. et al. Comparative efficacy and acceptability of pharmaceutical management for adults with post-traumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis // *Front Pharmacol*. – 2020. – Vol. 11. – Pp. 559–572. – DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00559>

Посттравматическое стрессовое расстройство: морфологические субстраты, нейронные сети и перспективы применения транскраниальной магнитной стимуляции

Е.Н. Исполатова, Э.Э. Цукарзи

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

РЕЗЮМЕ

Представлены данные о нейрофизиологических механизмах развития посттравматического стрессового расстройства (ПТСР). Рассмотрены специфические нейропсихологические феномены, которым отводится ключевая роль в формировании ПТСР. Проведен анализ показателей эффективности терапии и приверженности пациентов к лечению при различных вариантах ПТСР в зависимости от типологии стрессового фактора. Рассмотрены результаты исследований по применению различных методик транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) при ПТСР. Структурные мишени для ТМС исследованы с позиции концепции нейронных сетей, которая представляет их специфические и последовательные функциональные нарушения во взаимосвязи со структурной локализацией.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: посттравматическое стрессовое расстройство, морфологические субстраты, нейронные сети, транскраниальная магнитная стимуляция

КОНТАКТЫ: Исполатова Елена Николаевна, elena4231@yandex.ru
Цукарзи Эдуард Эдуардович, tsukarzi.e@serbsky.ru, ORCID: 0000-500-025-544-353-405

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Исполатова Е.Н., Цукарзи Э.Э. Посттравматическое стрессовое расстройство: морфологические субстраты, нейронные сети и перспективы применения транскраниальной магнитной стимуляции // Современная терапия психических расстройств. – 2022. – № 3. – С. 45–49. – DOI: 10.21265/PSYPH.2022.78.73.005

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Post-Traumatic Stress Disorder: Morphological Substrates, Neural Networks and Transcranial Magnetic Stimulation Potential Benefits

E.N. Ispolatova, E.E. Tsukarzi

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

SUMMARY

The review article presents data on the mechanisms of the development of post-traumatic stress disorder (PTSD). The authors considered specific neuropsychological phenomena that play a key role in the formation of PTSD symptoms. An analysis was made of indicators of the effectiveness of therapy and patients treatment adherence in various types of PTSD, depending on the typology of the stress factor. The results of studies on the use of transcranial magnetic stimulation (TMS) in PTSD are considered. Structural targets for TMS are considered from the standpoint of the concept of neural networks, which represents their specific and consistent functional impairments in relation to structural localization.

KEY WORDS: Post-traumatic stress disorder, morphological substrates, neural networks, transcranial magnetic stimulation

CONTACTS: Ispolatova Elena Nikolaevna, elena4231@yandex.ru
Tsukarzi Eduard Eduardovich, tsukarzi.e@serbsky.ruh ORCID: 0000-500-025-544-353-405

CITATION: Ispolatova E.N., Tsukarzi E.E. Post-Traumatic Stress Disorder: Morphological Substrates, Neural Networks and Transcranial Magnetic Stimulation Potential Benefits // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. – 2022. – No. 3. – Pp. 45–49. – DOI: 10.21265/PSYPH.2022.78.73.005 [in Russian]

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

Актуальность терапии пациентов с посттравматическим стрессовым расстройством (ПТСР) является очевидной ввиду тяжести расстройства, его хронического течения и низкой приверженности к лечению у значительной части пациентов [1]. Более того, в настоящих условиях данная задача может иметь перспективы стать одной из приоритетных для отечественной психиатрии. Известно, что сформированные симптомы ПТСР отличаются стойкостью во времени с тенденцией к хронификации течения и усложнению симптоматики за счет наложения коморбидной депрессии, тревожных, поведенческих расстройств, а также зависимости от психоактивных веществ (ПАВ) [1, 2].

Распространенность ПТСР среди населения США составляет 8–9 % [1, 3], пожизненную распространенность у взрослых оценивают в 6–7 %, 12-месячную — в 3,2 % для мужчин и 6,1 % для женщин. Крупномасштабное исследование с обобщением данных опросов взрослого населения в 26 странах в период с 2001 по 2012 г. позволило оценить среднюю распространенность ПТСР в течение жизни как 3,9 % [1]. Факторы, связанные с повышенным риском развития ПТСР, включали более молодой возраст, женский пол, неполное образование и более низкий доход. Распространенность ПТСР достигает практически драматических показателей у участников боевых действий, развиваясь почти в 25 % случаев [4, 5]. Так, у 23 % ветеранов, участвовавших в военных кампаниях в Ираке и Афганистане, выявлено ПТСР [5]. Пострадавшие в военных конфликтах гражданские лица и военные беженцы также подвержены аналогичным рискам. По данным Всемирной Организации Здравоохранения (2013, 2019), у одного из каждых 11 человек (9 %), переживших войну или другие конфликты в предыдущие 10 лет, возникнет психическое расстройство тяжелой или среднетяжелой степени [5]. С ростом частоты травмирующих ситуаций выявление ПТСР может достигать значений 48–80 % и выше [5]. Кроме того, до половины пациентов с ПТСР страдают коморбидной депрессией [6].

Алгоритмы лечебных мероприятий при ПТСР включают применение психофармакотерапии (ПФТ) и психотерапии (ПТ). Эффективность терапии первой линии выбора при ПТСР, развитие которого не связано с военными действиями, достаточно высока [7]. Вместе с тем участники и свидетели боевых действий почти в половине случаев демонстрируют низкий ответ на терапию, что принято объяснять силой данного стресса как такового. На устойчивость боевого ПТСР к лечению влияют и характерные особенности личности комбатантов: избегание, недоверие, аффективная напряженность, склонность прерывать лечение в ранние сроки. Трудности терапии тяжелых клинических вариантов ПТСР определяют необходимость поиска новых лечебных подходов [8]. Возможно, что одним из таких методов терапии может стать транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС), поскольку доступные на настоящий день данные исследований внушают определенный оптимизм и являются поводом для их представления [9].

Исследования на животных моделях, добровольцах, а также клинические исследования пациентов с диагнозом ПТСР показывают, что его формирование

связано с изменениями в нейронных сетях, ответственных за развитие и поддержание аффекта страха. Эти изменения формируются в процессе так называемого обучения и реагирования индивида на сигналы внешней опасности [2, 10]. В существующих нейропсихологических моделях ПТСР описываются два основных патологических типа реагирования на внешние угрозы:

1) сверхактивное обнаружение угроз, включая повышенное внимание и повышенную чувствительность к потенциальным угрозам;

2) неполное и замедленное угасание страха, о чем свидетельствует трудность осознания того, что прежние сигналы опасности больше не угрожают [2, 10].

На субстратном уровне «сверхактивную реакцию на угрозу» связывают с гиперактивностью миндалины и правой префронтальной коры (ПФК), а «замедление угасания страха» — с гипоактивностью гиппокампа и вентромедиальной ПФК [5]. Предполагается, что ПФК ответственна за процесс закрепления актуального опыта путем его когнитивной переработки, тогда как эмоциональная оценка значимости переживаний в наибольшей степени регулируется миндалиной [5]. К функциям гиппокампа относится соотнесение ситуации с пространственно-временными характеристиками [5]. Интенсивные переживания страха, на морфологическом уровне сопряженные с гиперактивацией миндалины, подавляют активность гиппокампа и приводят к десинхронизации процесса восприятия информации. Этим, в частности, объясняется механизм возникновения свойственных ПТСР вторжений по типу «флешбэков», когда болезненное событие прошлого всякий раз проживается заново и столь ярко, словно оно происходит в настоящем. Косвенно эту гипотезу подтверждают данные об анатомических особенностях структур головного мозга у пациентов с ПТСР: у лиц с меньшим объемом гиппокампа чаще развивается ПТСР после травматического события [3].

Нейронные цепи состоят из огромного количества взаимосвязанных нейронов, составляющих анатомические и функциональные сети мозга. При ПТСР характерны дисфункции в сети когнитивного контроля и реципрокных путях связи с сетями внимания и режима по умолчанию [10, 11]. У пациентов с ПТСР наблюдается сниженная активация дорсолатеральной префронтальной коры (ДЛПФК) наряду с ослаблением связей между ДЛПФК и передней поясной извилиной [12]. Кроме того, выявляется ослабление связей в лобно-теменной сети внимания, с этим связываются специфические нарушения внимания (ошибки «ложной тревоги» при когнитивном тестировании) [5]. В отличие от острых стрессовых расстройств при ПТСР недостаточная активация медиальной префронтальной коры (МПФК) обратно коррелирует с амигдаларной гиперактивацией, причем чем больше тяжесть симптоматики, тем сильнее эта связь, и наоборот, при уменьшении выраженности симптоматики в процессе лечения эта связь ослабевает [13, 14]. Наконец, нарушения связей субгенуальной передней поясной извилины (СППИ) как промежуточной области, участвующей в интерактивных эффектах когнитивного контроля и других цепей, могут усугублять дисфункцию более широких цепей [5]. В рамках трехкомпонентной

модели основных нейрональных сетей при ПТСР продемонстрировано усиление коннективности салиентной сети и дезорганизация сети пассивного режима работы мозга (СПРРМ), при этом, так же как и при депрессии, наблюдаются недостаточная активность и коннективность сети управляющих функций (СУФ) и ДЛПФК с другими узлами СПРРМ, включая переднюю поясную извилину, и сети салиентности, что и определяет недостаточность контроля корковых структур над подкорковыми [15–17]. В этой связи представляются логичными попытки стимулирования ДЛПФК и СУФ с применением высокочастотной ТМС, что и было предпринято в нескольких небольших исследованиях.

Предполагается, что при применении ТМС на проекцию ДЛПФК при ПТСР может достигаться прямое воздействие на процессы когнитивного контроля и влияния на регуляторные функции в цепях взаимодействия с сетями внимания и режима по умолчанию [5, 9].

Известно, что ПФК участвует в организации и контроле поведения посредством обширных связей ДЛПФК с лимбической системой (ЛС). ПФК играет важную роль в когнитивных и поведенческих функциях (рабочая память, контроль внимания, рассуждение и принятие решений, пространственно-временная организация поведения, торможение познания), которые также задействованы при ПТСР [11]. Функциональная нейровизуализация выявляет у пациентов с ПТСР изменения в ПФК: низкий метаболизм в височной, префронтальной и теменной коре; гиперчувствительную миндалину в сочетании с гипоактивацией ПФК; увеличение регионального кровотока в миндалине с одновременным снижением в медиальной ПФК в ответ на провокацию симптомов [5]. Специфический паттерн префронтальных и лимбических аномалий подтверждается нейропсихологическими тестами, чувствительными к повреждению лобных долей: при ПТСР они выявляют признаки аномалий ДЛПФК, орбитофронтальной коры (часть вентральной префронтальной системы, тесно связанной с ЛС) и ЛС в целом [12]. Свидетельства в пользу тесной связи правых лимбических и паралимбических структур с аномалиями ПТСР позволяют рассматривать эту область в качестве приоритетной цели для ТМС.

В свою очередь, медиальная ПФК играет роль в опосредовании реакций на стресс путем модуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГНО). В исследованиях на животных было показано, что правосторонние поражения медиальной ПФК нарушают вызванную стрессом секрецию глюкокортикоидов. Эти результаты, а также данные о низком уровне базального кортизола в совокупности с данными о снижении мозгового кровотока в ПФТ у пациентов с ПТСР предполагают наличие связи между сниженной активностью оси ГГНО и правой гипофронтальностью. Стимуляция данных областей, в том числе с применением высокочастотной ТМС, у пациентов с ПТСР может повысить их активность и привести к улучшению симптомов ПТСР благодаря активации оси ГГНО [12].

Другой областью, участвующей в регуляции вегетативного компонента реакции страха, служит миндалина [11, 12]. Нейроны в слоях II, III и V прелимбической и инфраламбической коры проецируются

на миндалевидный комплекс, часть этих проекций дает коллатерали в контралатеральную медиальную ПФК [11]. Медиальная ПФК в норме модулирует эмоциональные реакции посредством подавления реакции миндалины на сигналы страха. Описанная выше гипофронтальность может блокировать данную реакцию подавления, что приводит к усиленной реакции страха у пациентов с ПТСР. В исследованиях показано, что стимуляция медиальной ПФК в условиях провокации симптомов ПТСР может приводить к ослаблению реакции страха [13].

Предполагается, что активация правой ДЛПФК, в том числе с помощью высокочастотной ТМС, приводит к редукции симптомов ПТСР. Клиническое улучшение связывают также с активацией оси ГГНО, подавлением активности миндалины [5]. Предварительные результаты с обобщением данных по небольшим выборкам показывают, что использование высокочастотной стимуляции правой ПФК является предпочтительной мишенью для применения методов стимуляции мозга при ПТСР [5].

В большинстве исследований по применению ТМС при ПТСР в качестве мишени выбиралась правая ДЛПФК, которая стимулировалась как в низко-, так и в высокочастотном режиме. В первых четырех исследованиях, где применялась в качестве контроля псевдоТМС, был подтвержден эффект ТМС в отношении ключевых симптомов ПТСР [9, 18]. В первых двух исследованиях, проводившихся на небольших выборках из 16 (10 – основная, 6 – псевдоТМС) [19] и 20 пациентов (10 – основная, 10 – псевдоТМС), стимуляция проводилась в режиме 10 Гц [20]. В третьем исследовании эффект ТМС был выявлен при низкочастотной стимуляции (1 Гц) также на правую ДЛПФК (20 пациентов; 10 – основная группа, 10 – контроль) [21]. В первом исследовании была третья группа сравнения: 8 дополнительных пациентов получили ТМС 1 Гц на правую ДЛПФК (10 ежедневных сеансов по 100 импульсов за сеанс) [19]. В этой группе эффективность оказалась ниже. Во второе исследование также была включена группа сравнения, в которой ТМС проводилась в высокочастотном режиме, но на проекцию левой ДЛПФК [20]. В обеих группах активной терапии был зарегистрирован клинический эффект, однако при ТМС на проекцию левой ДЛПФК он был выражен в меньшей степени. Кроме того, было обнаружено, что при проведении ТМС на правую ДЛПФК в большей степени уменьшается тревога, а при стимуляции левых областей улучшается настроение [19, 20]. Эффект по отношению к симптомам тревоги при высокочастотной ТМС на правую ДЛПФК также был зарегистрирован и в другом исследовании [20]. По показателю стойкости эффекта высокочастотная ТМС превосходила низкочастотную методику. В первом случае через 3 месяца после окончания курса эффект расценивался как значительный, а во втором он начинал истощаться примерно через 2 месяца [21].

Позже были опубликованы результаты еще одного, более масштабного исследования по применению высокочастотной ТМС при ПТСР [22]. В нем для стимуляции была выбрана терапевтическая частота 20 Гц. Всего было рандомизировано 58 пациентов с распределением в группы 20 Гц ТМС на правую

ДЛПК ($n = 19$), 20 Гц ТМС билатерально на правую и левую ДЛПК ($n = 19$) и в группу псевдоТМС ($n = 20$). Параметры стимуляции были следующими: 10 сеансов в течение 4 недель (3 сеанса в неделю для первых 2 недель и 2 сеанса в неделю в течение последующих 2 недель), 2400 импульсов за сеанс (при билатеральной ТМС по 1200 импульсов слева и справа), 100 %-ной интенсивностью от моторного порога (МП), со стандартным определением точки стимуляции в соответствии с правилом 5 см. Доля респондеров, т. е. пациентов, достигших улучшения в 2 балла и более по военной версии чек-листа для ПТСР (PCL-M), была значительно выше в группах активной терапии в сравнении с группой псевдоТМС (41,2, 62,5 и 0 % ответивших соответственно). Таким образом, в исследовании был выявлен существенный эффект в группах активной терапии в сравнении с контролем без достоверной разницы между группами. Эти данные, соответствующие второму классу доказательности, позволили отнести высокочастотную ТМС правой ДЛПК при ПТСР к методике, обладающей доказательностью уровня В (вероятная эффективность) [9].

В другом также достаточно объемном исследовании у ветеранов войн с ПТСР ТМС на правую ДЛПК комбинировалась с когнитивно-поведенческой психотерапией [23]. 62 пациента были распределены в группы низкочастотной ТМС (1 Гц, 1800 импульсов за сеанс, 110 % МП, $n = 12-15$) (32 пациента) и псевдоТМС (30 пациентов). ТМС проводилась непосредственно перед психотерапией. Катамнестическую оценку через 6 месяцев прошли 59 пациентов, и был выявлен значительный эффект в группе активной терапии в сравнении с группой контроля [23].

В целом вопрос о преимуществе при ПТСР высокочастотной методики ТМС над низкочастотной остается, по-видимому, открытым [24]. В относительно недавно проведенном исследовании вновь сравнивались между собой эти два протокола у 27 пациентов (14 пациентов – 1 Гц ТМС и 13 пациентов 10 Гц ТМС) [25]. Больные получали по 5 сеансов в неделю в течение 6 недель. Обе группы показали значительное улучшение по оцениваемым симптомам ПТСР, а также депрессии без каких-либо преимуществ низко- или высокочастотной ТМС. Исключение составили показатели социального функционирования, где было преимущество в группе высокочастотной ТМС.

Тем не менее в недавнем метаанализе исследований по применению ТМС при ПТСР выявлено превосходство высокочастотного протокола [26]. Авторы проводили анализ по основным онлайн-исследовательским базам данных с момента создания до сентября 2020 г. Согласно данным метаанализа, общая

величина эффекта для ТМС в качестве лечения ПТСР соответствует $d = 1,17$, 95 % с доверительным интервалом [0,89–1,45]. Отмечен значительно больший терапевтический эффект при применении высокочастотной ТМС ($d = 1,44$) по сравнению с низкочастотными методиками ($d = 0,72$, $p = 0,006$). При этом не было выявлено существенной разницы между ТМС на левую и правую ДЛПК. Кроме того, не было выявлено связи между эффективностью и интенсивностью стимуляции.

Наконец, необходимо отметить достаточно интересное исследование по применению при ПТСР глубокой ТМС [27]. Использовался протокол с применением Н1-индуктора частотой 20 Гц, 12 сеансов в течение 4 недель. Дизайн предполагал рандомизацию в 3 группы. В первой проводилась активная стимуляция непосредственно сразу после вызванного краткого воспоминания травмирующего эпизода (9 пациентов), во второй группе использовалась псевдоТМС (9 пациентов), а в третьей группе ТМС проводилась после экспозиции переживаний нейтрального содержания. В результате исследования клиническое улучшение было зарегистрировано только в группе ТМС, в которой осуществлялась экспозиция травматического переживания.

Обсуждение

Посттравматическое стрессовое расстройство является хроническим психическим расстройством с достаточно неблагоприятным прогнозом течения и высокой распространенностью среди населения в целом и еще более высокими показателями среди ветеранов боевых действий. Ситуация пандемии COVID-19 также показала высокую склонность пациентов, перенесших инфекцию в тяжелой форме, к развитию ПТСР [28]. Существующие фармакологические и психотерапевтические методы лечения ПТСР демонстрируют ограниченную эффективность, а их применение нередко сопровождается быстрым прерыванием лечения. Транскраниальная магнитная стимуляция имеет потенциальные терапевтические возможности при ПТСР, особенно у пациентов с интолерантностью ПФТ и отсутствием приверженности психотерапевтическим вмешательствам. Предоставление специалистам надежных оценок эффективности и безопасности ТМС поможет им в принятии решений о распределении ресурсов и выборе методов лечения ПТСР. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования для понимания механизмов воздействия ТМС на отдельные симптомы ПТСР с разработкой дифференцированных и персонифицированных алгоритмов терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тимошенко П.С. Посттравматическое стрессовое расстройство: новые вызовы современности // Личность, семья, общество: вопросы педагогики и психологии. – 2015. – № 12 (57). – С. 177–181.
2. Van Elzaker M., Dahlgren K., Davis C. From Pavlov to PTSD: the extinction of conditioned fear in rodents, humans, and anxiety disorders // J Neurobiology of Learning and Memory. – 2014. – Vol. 113. – Pp. 3–18. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2013.11.014>
3. Гарнов В.М. Формирование психопатологической симптоматики в рамках посттравматического стрессового расстройства // XIII Съезд психиатров России: материалы съезда. Москва, 10–13 октября 2020 г. – М.: Медпрактика, 2000. – С. 101–102.

REFERENCES

1. Timoshenko P.S. Posttraumatic stress disorder: new challenges of modernity // "Lichnost', sem'ya, obshchestvo: voprosy pedagogiki i psikhologii". – 2015. – № 12 (57). – S. 177–181.
2. Van Elzaker M., Dahlgren K., Davis C. From Pavlov to PTSD: the extinction of conditioned fear in rodents, humans, and anxiety disorders // J Neurobiology of Learning and Memory. – 2014. – Vol. 113. – Pp. 3–18. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2013.11.014>
3. Garnov V.M. Formirovaniye psikhopatologicheskoy simptomatiki v ramkakh posttraumatichekogo stressovogo rasstroystva // XIII Svezd psikhiatrov Rossii: materialy svezda. Moskva, 10–13 oktyabrya 2020 g. – M.: Medpraktika, 2000. – S. 101–102.

4. Pogosov A.V., Smirnova L.V. Posttraumatic stress disorder // Социальная и клиническая психиатрия. – 2002. – № 3 (25). – С. 42–50.
5. Leanne W., Coman J.T., Stetz P.C. et al. Identifying response and predictive biomarkers for Transcranial magnetic stimulation outcomes: protocol and rationale for a mechanistic study of functional neuroimaging and behavioral biomarkers in veterans with pharmacoresistant depression // BMC Psychiatry. – 2021. Vol. 21. – Art. 35. – DOI: <https://doi.org/10.1186/s12888-020-03030-z>
6. Rytwinski N., Scur M., Feeny N., Youngstrom E. The co-occurrence of major depressive disorder among individuals with posttraumatic stress disorder: A meta-analysis // Journal of Traumatic Disorder. – 2013. – Vol. 26 (3). – Pp. 299–309. – DOI: <https://doi.org/10.1002/jts.21814>
7. Резник А.М., Фастовцов Г.А. Психотерапия ветеранов войн с посттравматическим стрессовым расстройством // Российский психиатрический журнал. – 2010. – № 3. – С. 59–65.
8. Волошин В.М., Мосолов С.Н. Современные подходы к терапии посттравматического стрессового расстройства // Новые достижения в терапии психических заболеваний. – М.: БИНОМ, 2002. – С. 433–444.
9. Lefaucheur J.-P. et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) // Clin Neurophysiol. – 2014. – Vol. 125 (11). – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.05.021>
10. Quirk J., Garcia R., Gonzalez-Lima F. Prefrontal mechanisms in extinction of conditioned fear // Biol Psychiatry. – 2006. – Vol. 60 (4). – Pp. 337–343. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.03.010>
11. Posner M.I., Snyder C.R. Attention and cognitive control // Information Processing and Cognition: The Loyola Symposium / ed. by R.L. Solso. – Potomac, MD, 1975.
12. Miller E.K., Cohen J.D. An integrative theory of prefrontal cortex function // Annual Review of Neuroscience. – 2001. – Vol. 24 (1). – Pp. 167–202. – DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.167>
13. Francati V., Vermetten M., Bremner M. Functional neuroimaging studies in posttraumatic stress disorder: review of current methods and findings // J Depression and Anxiety. – 2007. – Vol. 24 (3). – Pp. 202–218. – DOI: <https://doi.org/10.1002/da.20208>
14. Milad M., Pitman R., Ellis C. et al. Neurobiological basis of failure to recall extinction memory in posttraumatic stress disorder // J Biol Psychiatry. – 2009. – Vol. 66 (12). – Pp. 1075–1082. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.06.026>
15. Виленская Г.А. Исполнительные функции: природа и развитие // Психологический журнал. – 2016. – Т. 37, № 4. – С. 21–31.
16. Koch S., Van Zuiden M., Nawijn L., et al. Aberrant resting-state activity in posttraumatic stress disorder: A meta-analysis and systematic review // Depression and Anxiety. – 2016. – Vol. 33 (7). – Pp. 592–605. – DOI: <https://doi.org/10.1002/da.22478>
17. New A., Fan J., Murrough X., et al. A functional magnetic resonance imaging study of deliberate emotion regulation in resilience and posttraumatic stress disorder // Biol Psychiatry. – 2009. – Vol. 66 (7). – Pp. 656–664. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.05.020>
18. Rossi S., Antal A., Bestmann S., et al. Safety and recommendations for TMS use in healthy subjects and patient populations, with updates on training, ethical and regulatory issues: Expert Guidelines // Clinical Neurophysiology. – 2021. – Vol. 132 (1). – Pp. 269–306. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.10.003>
19. Cohen H., Kaplan Z., Kotler M., Kouperman I., Moisa R., Grisar N. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex in posttraumatic stress disorder: a double-blind, placebo-controlled study // Am J Psychiatry. – 2004. – Vol. 161. – Pp. 515–524. – DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.3.515>
20. Boggio P.S., Rocha M., Oliveira M.O. et al. Noninvasive brain stimulation with high-frequency and low-intensity repetitive transcranial magnetic stimulation treatment for posttraumatic stress disorder // J Clin Psychiatry. – 2010. – Vol. 71 (8). – Pp. 992–999. – DOI: <https://doi.org/10.4088/JCP.08m04638blu>
21. Watts B.V., Landon B., Groft A., Young-Xu Y. A sham-controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation for posttraumatic stress disorder // Brain Stimul. – 2012. – Vol. 5 (1). – Pp. 38–43. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.brs.2011.02.002>
22. Ahmadzadeh M.J., Rezaei M. Unilateral right and bilateral dorsolateral prefrontal cortex transcranial magnetic stimulation in treatment post-traumatic stress disorder: A randomized controlled study // Brain Res Bull. – 2018. – Vol. 140. – Pp. 334–340. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2018.06.001>
23. Kozel F.A., Motes M.A., Didehbandi N. et al. Repetitive TMS to augment cognitive processing therapy in combat veterans of recent conflicts with PTSD: A randomized clinical trial // Journal of Affective Disorders. – 2018. – Vol. 229. – Pp. 506–514. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.12.046>
24. Philip N.S., Barredo J., Aiken E. et al. Theta-burst transcranial magnetic stimulation for posttraumatic stress disorder // Am J Psychiatry. – 2019. – Vol. 176 (11). – Pp. 939–948. – DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.18101160>
25. Kozel F.A., Van Trees K., Larson V., Phillips S., Hashimie J., Gadbois B., et al. One hertz versus ten hertz repetitive TMS treatment of PTSD: A randomized clinical trial // Psychiatry Res. – 2019. – Vol. 273. – Pp. 153–162. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.01.004>
26. Harris A., Reece J. Transcranial magnetic stimulation as a treatment for posttraumatic stress disorder: A meta-analysis // Journal of Affective Disorders. – 2021. – Vol. 289. – Pp. 55–65. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.04.003>
27. Isserles M., Shalev A.Y., Roth Y. et al. Effectiveness of deep transcranial magnetic stimulation combined with a brief exposure procedure in post-traumatic stress disorder – a pilot study // Brain Stimul. – 2013. – Vol. 6 (3). – Pp. 377–383. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.brs.2012.07.008>
28. Холмогорова А.Б., Рахманина А.А. Пуговкина О.Д. и др. Посттравматический стресс у пациентов с COVID-19 после лечения в стационаре // Современная терапия психических расстройств. – 2021. – № 3. – С. 58–67. – DOI: <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2021.90.34.006>
4. Pogosov A.V., Smirnova L.V. Posttraumatic stress disorder // Sotsial'naya i klinicheskaya psikhatriya. – 2002. – № 3 (25). – S. 42–50.
5. Leanne W., Coman J.T., Stetz P.C. et al. Identifying response and predictive biomarkers for Transcranial magnetic stimulation outcomes: protocol and rationale for a mechanistic study of functional neuroimaging and behavioral biomarkers in veterans with pharmacoresistant depression // BMC Psychiatry. – 2021. Vol. 21. – Art. 35. – DOI: <https://doi.org/10.1186/s12888-020-03030-z>
6. Rytwinski N., Scur M., Feeny N., Youngstrom E. The co-occurrence of major depressive disorder among individuals with posttraumatic stress disorder: A meta-analysis // Journal of Traumatic Disorder. – 2013. – Vol. 26 (3). – Pp. 299–309. – DOI: <https://doi.org/10.1002/jts.21814>
7. Reznik A.M., Fastovtsov G.A. Psikhofarmakoterapiya veteranov vojn s posttraumaticheskim stressovym rasstroistvom // Rossiiskii psikhiatricheskii zhurnal. – 2010. – № 3. – S. 59–65.
8. Voloshin V.M., Mosolov S.N. Sovremennye podkhody k terapii posttraumaticheskogo stressovogo rasstroistva // Novye dostizheniya v terapii psikhicheskikh zabolovanii. – M.: BINOM, 2002. – S. 433–444.
9. Lefaucheur J.-P. et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) // Clin Neurophysiol. – 2014. – Vol. 125 (11). – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.05.021>
10. Quirk J., Garcia R., Gonzalez-Lima F. Prefrontal mechanisms in extinction of conditioned fear // Biol Psychiatry. – 2006. – Vol. 60 (4). – Pp. 337–343. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.03.010>
11. Posner M.I., Snyder C.R. Attention and cognitive control // Information Processing and Cognition: The Loyola Symposium / ed. by R.L. Solso. – Potomac, MD, 1975.
12. Miller E.K., Cohen J.D. An integrative theory of prefrontal cortex function // Annual Review of Neuroscience. – 2001. – Vol. 24 (1). – Pp. 167–202. – DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.167>
13. Francati V., Vermetten M., Bremner M. Functional neuroimaging studies in posttraumatic stress disorder: review of current methods and findings // J Depression and Anxiety. – 2007. – Vol. 24 (3). – Pp. 202–218. – DOI: <https://doi.org/10.1002/da.20208>
14. Milad M., Pitman R., Ellis C. et al. Neurobiological basis of failure to recall extinction memory in posttraumatic stress disorder // J Biol Psychiatry. – 2009. – Vol. 66 (12). – Pp. 1075–1082. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.06.026>
15. Vlienskaya G.A. Ispolnitel'nye funktsii: priroda i razvitie // Psikhologicheskii zhurnal. – 2016. – T. 37, № 4. – S. 21–31.
16. Koch S., Van Zuiden M., Nawijn L., et al. Aberrant resting-state activity in posttraumatic stress disorder: A meta-analysis and systematic review // Depression and Anxiety. – 2016. – Vol. 33 (7). – Pp. 592–605. – DOI: <https://doi.org/10.1002/da.22478>
17. New A., Fan J., Murrough X., et al. A functional magnetic resonance imaging study of deliberate emotion regulation in resilience and posttraumatic stress disorder // Biol Psychiatry. – 2009. – Vol. 66 (7). – Pp. 656–664. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.05.020>
18. Rossi S., Antal A., Bestmann S., et al. Safety and recommendations for TMS use in healthy subjects and patient populations, with updates on training, ethical and regulatory issues: Expert Guidelines // Clinical Neurophysiology. – 2021. – Vol. 132 (1). – Pp. 269–306. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.10.003>
19. Cohen H., Kaplan Z., Kotler M., Kouperman I., Moisa R., Grisar N. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex in posttraumatic stress disorder: a double-blind, placebo-controlled study // Am J Psychiatry. – 2004. – Vol. 161. – Pp. 515–524. – DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.3.515>
20. Boggio P.S., Rocha M., Oliveira M.O. et al. Noninvasive brain stimulation with high-frequency and low-intensity repetitive transcranial magnetic stimulation treatment for posttraumatic stress disorder // J Clin Psychiatry. – 2010. – Vol. 71 (8). – Pp. 992–999. – DOI: <https://doi.org/10.4088/JCP.08m04638blu>
21. Watts B.V., Landon B., Groft A., Young-Xu Y. A sham-controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation for posttraumatic stress disorder // Brain Stimul. – 2012. – Vol. 5 (1). – Pp. 38–43. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.brs.2011.02.002>
22. Ahmadzadeh M.J., Rezaei M. Unilateral right and bilateral dorsolateral prefrontal cortex transcranial magnetic stimulation in treatment post-traumatic stress disorder: A randomized controlled study // Brain Res Bull. – 2018. – Vol. 140. – Pp. 334–340. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2018.06.001>
23. Kozel F.A., Motes M.A., Didehbandi N. et al. Repetitive TMS to augment cognitive processing therapy in combat veterans of recent conflicts with PTSD: A randomized clinical trial // Journal of Affective Disorders. – 2018. – Vol. 229. – Pp. 506–514. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.12.046>
24. Philip N.S., Barredo J., Aiken E. et al. Theta-burst transcranial magnetic stimulation for posttraumatic stress disorder // Am J Psychiatry. – 2019. – Vol. 176 (11). – Pp. 939–948. – DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.18101160>
25. Kozel F.A., Van Trees K., Larson V., Phillips S., Hashimie J., Gadbois B., et al. One hertz versus ten hertz repetitive TMS treatment of PTSD: A randomized clinical trial // Psychiatry Res. – 2019. – Vol. 273. – Pp. 153–162. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.01.004>
26. Harris A., Reece J. Transcranial magnetic stimulation as a treatment for posttraumatic stress disorder: A meta-analysis // Journal of Affective Disorders. – 2021. – Vol. 289. – Pp. 55–65. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.04.003>
27. Isserles M., Shalev A.Y., Roth Y. et al. Effectiveness of deep transcranial magnetic stimulation combined with a brief exposure procedure in post-traumatic stress disorder – a pilot study // Brain Stimul. – 2013. – Vol. 6 (3). – Pp. 377–383. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.brs.2012.07.008>
28. Kholmogorova A.B., Rakhmanina A.A. Pugovkina O.D. i dr. Posttraumaticheskii stress u pacientov s COVID-19 posle lecheniya v stacionare // Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv. – 2021. – № 3. – S. 58–67. – DOI: <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2021.90.34.006>

Карипразин — современный препарат для лечения шизофрении и биполярного расстройства

В.Э. Медведев

Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В обзоре представлен анализ данных современных научных публикаций, посвященных практическим аспектам применения антипсихотика карипразина при терапии шизофрении и биполярного аффективного расстройства (БАР). Антипсихотик карипразин – частичный агонист дофаминовых D_3/D_2 -рецепторов с преимущественным воздействием на D_3 -рецепторы. Высокая эффективность при терапии больных шизофренией и БАР и хорошая переносимость препарата установлены в клинических исследованиях и в реальной медицинской практике. Карипразин выгодно отличается от многих антипсихотиков тем, что не оказывает отрицательного влияния на показатели метаболизма, уровень пролактина и интервал QT. Препарат может быть полезен для терапии взрослых больных шизофренией с продуктивными и негативными расстройствами и БАР, в том числе для больных, имеющих высокий риск метаболических и сердечно-сосудистых нарушений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: шизофрения, биполярное аффективное расстройство, антипсихотик, карипразин

КОНТАКТ: Медведев Владимир Эрнстович, medvedev_ve@rudn.ru, ORCID: 0000-0001-8653-596X

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Медведев В.Э. Карипразин — современный препарат для лечения шизофрении и биполярного расстройства // Современная терапия психических расстройств. – 2022. – № 3. – С. 51–57. – DOI: 10.21265/PSYPH.2022.46.63.006

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Cariprazine — a New Drug for Treatment of Schizophrenia and Bipolar Disorder

V.E. Medvedev

Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

SUMMARY

The review presents an analysis of contemporary scientific publications data dealing with practical aspects of treatment schizophrenia and bipolar affective disorder (BAD) with cariprazine. Antipsychotic cariprazine is a partial agonist of dopamine D_3/D_2 receptors with a predominant effect on D_3 receptors. High efficacy and good tolerability of cariprazine in treatment of schizophrenia and BAR patients are established in clinical trials and in real medical practice. Cariprazine favorably differs from many antipsychotics because it has no negative effect on metabolic parameters, prolactin levels and QT interval. The drug may be useful for treatment of adult patients with schizophrenia with positive and negative symptoms and BAD, including those with a high risk of metabolic and cardiovascular disorders.

KEY WORDS: schizophrenia, bipolar affective disorder, antipsychotic, cariprazine

CONTACT: Medvedev Vladimir, medvedev_ve@rudn.ru, ORCID: 0000-0001-8653-596X

CITATION: Medvedev V.E. Cariprazine – a New Drug for Treatment of Schizophrenia and Bipolar Disorder // *Sovrem. ter. psih. rasstrojstv* [Current Therapy of Mental Disorders]. – 2022. – No. 3. – Pp. 51–57. – DOI: 10.21265/PSYPH.2022.46.63.006 [in Russian]

CONFLICT OF INTEREST: author declare no conflict of interest.

Введение

Карипразин (транс-N-(4-(2-(4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1ил)этил)циклогексил)-N', N'-диметиламид) – производное пиперазина, частичный агонист дофаминовых D_3/D_2 -рецепторов, с преимущественным воздействием на D_3 -рецепторы [1–3]. В исследовании пациентов с шизофренией методом позитронно-эмиссионной томографии фиксируется связывание препарата с дофаминовыми D_2/D_3 -рецепторами в хвостатом и прилежащем ядрах и в скорлупе [4]. Максимальное связывание (не менее 90 %) отмечается после 14 дней применения карипразина в дозировке 3 мг/день [4].

Воздействие карипразина именно на D_3 -, а не на D_2 -рецепторы, в сочетании с его парциальным аго-

низмом по отношению к D_3 -рецептору обуславливает терапевтический эффект карипразина при негативной, когнитивной и аффективной (депрессивной) симптоматике шизофрении [5].

Применение карипразина также приводит к повышению количества, плотности и интенсификации фосфорилирования (и функциональной активности) NMDA-рецепторов [6].

Наибольшее сродство карипразина *in vitro* установлено в отношении D_3 -рецепторов дофамина человека ($K_i = 0,085$ нМ), чуть меньшее – в отношении двух изоформ D_2 -рецепторов: D_{2L} ($K_i = 0,49$ нМ) и D_{2S} ($K_i = 0,69$ нМ) [5].

Карипразин также обладает высокой аффинностью к серотониновым рецепторам 5-HT_{2B} ($K_i = 0,58$ нМ) [4], меньшей – к рецепторам 5-HT_{1A}

($K_i = 3$ нМ) (действует как частичный агонист для данного рецептора, в то же время являясь антагонистом 5-НТ_{2B}). Клинически данные свойства реализуются благоприятным эффектом воздействия на негативные симптомы и когнитивную дисфункцию, что подтверждается результатами доклинических и клинических исследований [7].

Аффинность карипразина в отношении других рецепторов менее выражена. В литературе в этой связи упоминаются 5-НТ_{2A} ($K_i = 19$ нМ), гистаминовый рецептор H₁ ($K_i = 23$ нМ), 5-НТ₇ ($K_i = 111$ нМ) и рецепторы человека 5-НТ_{2C} ($K_i = 134$ нМ). В отношении всех изученных адренергических рецепторов карипразин обладает низкой активностью [5].

Карипразин быстро и практически полностью (общая абсорбция 95–98 %) всасывается в желудочно-кишечном тракте и быстро распределяется в организме после перорального приема [8]. Карипразин обладает высокой липофильностью и хорошо проходит гематоэнцефалический барьер [8, 9].

Пиковая концентрация в плазме крови C_{max} достигается через 3–4 ч после приема per os. Время достижения C_{max} карипразина не зависит от приема пищи [10, 11].

Стабильная концентрация карипразина в плазме крови при его постоянном приеме достигается в срок от 1 недели до 1 месяца [8]. Длительный период до стабилизации концентрации карипразина в крови означает, что при применении карипразина нельзя преждевременно делать выводы о его неэффективности в первые недели терапии [5, 8].

Метаболизируется карипразин системой цитохрома P450 (CYP3A4) и в меньшей степени – CYP2D6 [12]. В организме образуются два основных активных метаболита карипразина — дезметилкарипразин и дидезметилкарипразин (диноркарипразин). После многократного приема наблюдается кумуляция карипразина и его метаболитов (дезметилкарипразин и дидезметилкарипразин) в плазме. Оба метаболита фармакологически активны и обладают сходным с карипразином рецепторным и фармакологическим профилем. Равновесная концентрация для карипразина и дезметилкарипразина (но не для дидезметилкарипразина) достигается по прошествии 1 недели терапии [10]. Системное воздействие дезметилкарипразина составляет 30–40 % такового у карипразина и пропорционально принятой дозе.

Карипразин выводится из организма в основном в результате метаболизма в печени и последующего выделения метаболитов с мочой и в меньшей степени с калом. Период полувыведения препарата составляет от 2 до 6 суток [10, 11], период полувыведения его активного метаболита дидезметилкарипразина – 2–3 недели [11]. Такой длительный период полувыведения может обеспечивать сохранение эффекта препарата в течение определенного времени после прекращения приема, предотвращая быстрое развитие рецидива в случае несоблюдения режима терапии. Это дает препарату терапевтические преимущества при его применении у больных с пониженной комплаентностью и отказом от приема пролонгированных инъекционных форм антипсихотиков либо с их непереносимостью, а также у пациентов

с пониженным уровнем критичности к своему состоянию или с выраженными когнитивными расстройствами, обуславливающими забывчивость при приеме лекарств [5].

Применение карипразина при шизофрении

Согласно данным многочисленных исследований [13–15] и отечественной практики применения, карипразин в стандартных дозировках 1,5–6,0 мг/сут эффективен на всех этапах лечения шизофрении у больных с гетерогенными проявлениями заболевания: депрессивно-бредовой, апато-абулической, кататонической, невротоподобной обсессивно-компульсивной симптоматикой, в том числе резистентной и коморбидной с аддитивными расстройствами [16–18].

При купировании обострения шизофрении в исследовании II фазы [19], а также в плацебо-контролируемых исследованиях III фазы [20] у пациентов с обострением шизофрении фиксируются высокая эффективность и хорошая переносимость карипразина во всех исследованных дозах (1,5–6,0 мг/сут). В исследовании J.M. Kane с соавт. (2015) через 6 недель терапии карипразином статистически значимые различия ($p < 0,001$) с плацебо также отмечают начиная уже с первой недели терапии (карипразин в дозе 6–9 мг/сут) или со второй недели (карипразин в дозе 3–6 мг/сут) и до конца исследования [21].

В клиническом аспекте, как подчеркивается в серии метаанализов исследований купирующей терапии шизофрении карипразином [22–24], применение препарата ассоциируется в первую очередь со статистически достоверным уменьшением агрессивности и других проявлений обострения.

Противорецидивная терапия шизофрении (до 72 недель) у взрослых свидетельствует о высокой профилактической эффективности карипразина [25–27]: рецидивы за время наблюдения наблюдаются лишь у 24,8 % пациентов на карипразине (против 47,5 % на плацебо, отношение риска [95 % ДИ] = 0,45 [0,28, 0,73]) (см. рисунок) [25].

Антинегативный эффект карипразина по шкале PANSS-Factor Score for Negative Symptoms (FSNS), фиксируемый в исследованиях продолжительностью 26 и более недель, наблюдается у большего числа пациентов, чем в группе применения рисперидона ($p = 0,0022$). Кроме того, начиная с десятой недели лечение карипразином по сравнению с терапией рисперидоном характеризуется более выраженным изменением средней исходной общей оценки по шкале PSP ($p < 0,0001$): у пациентов наблюдается более выраженное улучшение по таким субдоменам шкалы, как «самообслуживание», «личностное и социальное функционирование» и «социально полезная деятельность» [26, 27].

В опубликованном метаанализе M. Krause с соавт. (2018), обобщающем данные 21 исследования, авторы приходят к заключению, что из всех атипичных антипсихотиков на сегодняшний день только для карипразина убедительно и методологически корректно

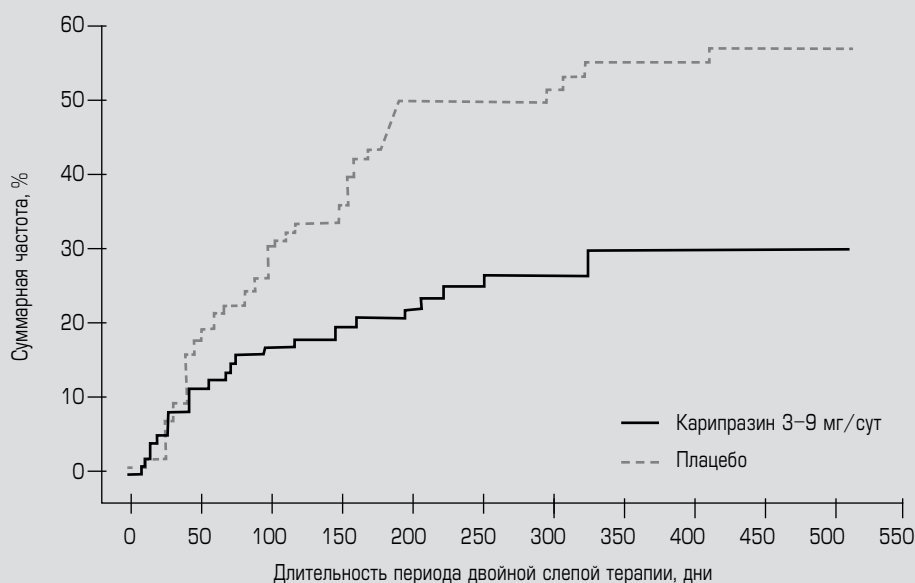


Рисунок. Суммарная частота рецидива на фоне терапии карипразином и плацебо (достоверное разделение кривых Каплана – Мейера между группами происходит примерно с 50-го дня)

Figure. Cumulative relapse rate with cariprazine and placebo (significant separation of Kaplan-Meier curves between groups occurs from about day 50)

доказано преимущество перед рисперидоном в устранении негативной и когнитивной симптоматики шизофрении, протекающей с выраженными или преимущественными негативными и когнитивными расстройствами [28].

Применение карипразина при биполярном аффективном расстройстве

Карипразин показан для лечения биполярного аффективного расстройства (БАР). При этом препарат эффективен у пациентов с биполярной депрессией, маниакальными и смешанными эпизодами [29–31].

При маниакальных эпизодах эффективность карипразина (в дозе от 3 мг/сут) фиксируется в ряде двойных слепых плацебо-контролируемых исследований [32, 33]. В частности, S. Durgam с соавт. (2015) отмечают более значимое ($p < 0,001$) снижение общего балла по шкале мании Янга к концу третьей недели терапии у пациентов, принимавших карипразин, по сравнению с пациентами на плацебо. При этом достоверные различия наблюдаются уже к концу первой недели лечения. К концу третьей недели значимо большее число пациентов, получающих карипразин, соответствуют критериям терапевтического ответа и ремиссии по шкале Янга (48 и 42 % против 25 и 23 % в группе плацебо соответственно). По шкале CGI-S улучшение регистрируется буквально на второй день приема карипразина и сохраняется до конца его применения [32].

В исследовании J.R. Calabrese с соавт. (2015) авторы находят, что частота достижения терапевтического ответа на карипразине значимо ($p < 0,001$) выше (60,6 %), чем на плацебо (37,5 %), а значение показателя NNT (число больных, которых необходимо пролечить, чтобы достичь благоприятного клинического исхода по сравнению с контрольной группой)

для карипразина составляет 5 (95 %, ДИ: 3–8) против 7 (95 %, ДИ: 4–20) в группе плацебо [33].

При смешанных эпизодах БАР карипразин (в дозе от 3 мг/сут) значительно уменьшает как маниакальные, так и депрессивные симптомы.

Как показывает краткосрочное трехнедельное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, карипразин обладает значимым превосходством над плацебо по шкале Янга по показателям «ответ на терапию» (58,9 и 44,1 % соответственно) и «ремиссия» (51,9 и 34,9 % соответственно) [34].

Сходные результаты наблюдаются и в других исследованиях по применению карипразина при смешанных и маниакальных состояниях в динамике БАР: значимо чаще достигаются ремиссия ($p = 0,0025$) и терапевтический ответ ($p = 0,0097$) в группе карипразина по сравнению с группой плацебо, величина эффекта составляет 0,40–0,58 [36–38], что сопоставимо с эффектами других атипичных антипсихотиков при БАР (арипипразол – 0,26, рисперидон – 0,66) [35].

R.S. McIntyre с соавт. (2019) анализируют результаты нескольких своих исследований для оценки эффективности карипразина при депрессии с сопутствующими маниакальными симптомами (не менее 4 баллов по шкале YMRS) [36]. По наблюдению авторов, у пациентов с сопутствующей маниакальной симптоматикой среднее снижение общего балла по шкале MADRS после курса лечения карипразином в дозах 1,5 и 3,0 мг/сут значимо больше, чем в группе плацебо ($p = 0,0033$ и $0,001$ соответственно).

При лечении депрессивных эпизодов в рамках БАР I типа карипразин в дозе 1,5–3,0 мг/сут более эффективен, чем плацебо, независимо от возраста и пола пациентов, продолжительности и тяжести заболевания, предшествующей фармакотерапии [31, 37]. Карипразин также рассматривается как один из препаратов, обладающих рядом преимуществ по сравнению с другими атипичными антипсихотиками [29].

Данные трех рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований карипразина при депрессии в рамках БАР I типа подтверждают большую эффективность (согласно шкале депрессии Монтомгери – Асберга, MADRS) препарата, чем плацебо (57 против 31 % соответственно) [36]. Так, в III фазе плацебо-контролируемого исследования первичные и ключевые вторичные конечные точки в отношении эффективности по сравнению с группой плацебо достигаются в группе пациентов, принимавших карипразин в дозе 1,5 мг/сут, к шестой неделе терапии [38, 39].

Обобщая данные других трех аналогичных по дизайну рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, M. Patel с соавт. (2021) приходят к заключению, что карипразин в дозе 1,5 мг/сут при биполярной депрессии I типа эффективнее плацебо вне зависимости от демографических характеристик пациентов (возраст, пол, этническая принадлежность, наличие ожирения), динамики БАР (средняя продолжительность текущего эпизода, число предшествующих эпизодов на протяжении жизни, преобладающая полярность, тяжесть заболевания) и опыта предшествующей психофармакотерапии (прием лития, антагонистов/парциальных агонистов дофамина, противосудорожных препаратов) в течение четырех недель до рандомизации [40].

Отличительной особенностью терапии карипразином в зависимости от полярности фазы БАР является длительность минимального эффективного курса лечения, которая в случае маниакального эпизода составляет до трех недель, причем значимое улучшение состояния наблюдается уже в первые дни терапии; при депрессии эффект достигается позднее – через шесть недель и более после начала лечения [29–40].

Безопасность и переносимость карипразина

Переносимость карипразина у **больных шизофренией** хорошая. Доля пациентов, выбывающих из исследований в связи с плохой переносимостью препарата, колеблется в пределах 6–10,8 % [41]. Спектр нежелательных явлений (НЯ) препарата включает лишь некоторые побочные эффекты, описываемые у других атипичных антипсихотиков [42–44].

Наиболее частыми (частота не менее 10 %) НЯ, возникающими на фоне приема любой дозировки препарата, являются акатизия, бессонница и головная боль. Не менее чем у 5 % пациентов или с частотой, в 2 раза превышающей частоту в группе плацебо, могут развиваться экстрапирамидные расстройства и тремор. Большинство указанных НЯ характеризуются легкой или средней степенью тяжести [21, 45].

Важно заметить, что клинически значимые метаболические изменения в уровне глюкозы крови натощак, липидов крови, а также удлинение интервала QTc (более 500 мс), изменение уровня артериального давления, офтальмологических нарушений на фоне приема карипразина, по данным исследователей, не наблюдаются [46].

Значимые изменения массы тела (более 7 % исходного) носят разнонаправленный характер: у 33 % пациентов отмечается увеличение веса, у 8 % – уменьшение. Увеличение массы тела более 7 % исходного на фоне приема карипразина достоверно меньше, чем при приеме рисперидона [47].

При длительной терапии (48 и более недель) карипразином не выявляется дисфункции печени [22, 41]. Ни в одном из клинических исследований не отмечается проявлений лекарственной гиперпролактинемии, которая требовала бы экстренных мер коррекции или отмены карипразина. Напротив, средний уровень пролактина снижается по сравнению с исходным значением. В ряде краткосрочных и долгосрочных исследований обнаруживается, что карипразин приводит к снижению уровня пролактина на 276,5–362,0 мМЕ/л по сравнению с исходными значениями [48]. В открытом исследовании пациентов с шизофренией, принимающих карипразин в дозах от 3 мг/сут в течение двенадцати месяцев, уровень пролактина у пациентов снижается в среднем на 361,7 мМЕ/л по сравнению с исходными [49].

Аналогичным образом регистрируется снижение уровня пролактина при замене ранее назначенного антипсихотика, вызывающего гиперпролактинемия, терапией карипразином [50].

По сравнению с другими современными антипсихотиками (рисперидон, азенапин, луразидон, брекспипразол, аripипразол) карипразин имеет в среднем менее выраженные метаболические НЯ [15, 44, 45]. В частности, он в меньшей степени влияет на массу тела, гиперлипидемию, гипертриглицеридемию, гиперхолестеринемию или гипергликемию, реже вызывает развитие сахарного диабета II типа и метаболического синдрома. По данным S. Saccia и соавт. (2014), фармакогенная прибавка массы тела больше связана с рисперидоном, чем с карипразином [51].

Таким образом, даже длительное поддерживающее противорецидивное лечение карипразином при шизофрении в рекомендованном диапазоне доз (1,5–6,0 мг/сут) хорошо переносится [52].

При терапии БАР карипразин также хорошо переносится. Подчеркнем, что терапия карипразином маниакальных состояний не только обеспечивает более высокие показатели терапевтического ответа и ремиссии по сравнению с плацебо, но и не сопровождается инверсией аффекта [53].

Метаанализ четырех рандомизированных клинических исследований карипразина при биполярной депрессии и трех – при мании в рамках БАР I типа показывает, что частота прекращения терапии карипразином вследствие возникновения НЯ сопоставима с частотой прекращения приема плацебо [54].

Данные метаанализа еще девяти РКИ подтверждают высокий уровень переносимости и безопасности карипразина у больных БАР [55]: не фиксируется достоверной разницы между прекращением приема карипразина по причине НЯ по сравнению с приемом плацебо (относительный риск $RR = 1,13$; 95 % ДИ: 0,77–1,66).

Акатизия на карипразине регистрируется у 33 % пациентов с БАР, однако к прекращению приема препарата это приводит менее чем в 5 % наблюдений

[42, 43, 56]. Частота НЯ в виде седации и увеличения веса более чем на 7 % составляет 3–10 % [23], тремора – 11,4 %, диспепсии – 11,4 % и рвоты – 10,1 % [34].

Среднее повышение уровня глюкозы натощак при приеме карипразина (6,6 мг/дл – 7,2 мг/дл) больше, чем при приеме плацебо (1,7 мг/дл) [23], но средние изменения массы тела и окружности талии на карипразине невелики (0,6 кг и 0,4 см) и соотносятся с таковыми при приеме плацебо (0,3 кг и 0,8 см) [32, 33, 38]. Уровень пролактина снижается при лечении БАР карипразином и при приеме плацебо (–3,0 и –3,3 нг/мл соответственно) [32].

Столь же благоприятный профиль переносимости в аспекте метаболических НЯ отмечается при сравнении карипразина с другими атипичными нейролептиками. Так, при терапии БАР рисперидоном уровень пролактина повышается (с 23,614 до 62,486 нг/мл), в то время как в группе карипразина снижается (с 19,325 до 5,429 нг/мл [30, 32, 38]).

При обобщении данных о переносимости карипразина очевидно, что препарат имеет наиболее

благоприятный нейроэндокринный профиль и может безопасно использоваться для лечения взрослых больных шизофренией и БАР, для которых представляет проблему риск развития метаболических и сердечно-сосудистых нарушений, а также у пациентов, которым следует избегать набора веса.

Заключение

Современный антипсихотик карипразин – частичный агонист D_3 - и D_2 -дофаминовых рецепторов с преимущественным связыванием с D_3 -рецепторами – обладает высокой эффективностью при терапии больных шизофренией (в том числе с преобладающими негативными расстройствами) в дозе от 1,5 мг/сут, и БАР (как при маниакальной и смешанной (1,5–6,0 мг/сут), так и при депрессивной (1,5–3,0 мг/сут) фазе), а также более благоприятной, чем у других атипичных антипсихотиков, переносимостью в аспекте метаболических и кардиоваскулярных НЯ.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Kiss B., Horváth A., Némethy Z., et al. Cariprazine (RGH-188), a dopamine D(3) receptor-preferring, D(3)/D(2) dopamine receptor antagonist-partial agonist antipsychotic candidate: In vitro and neurochemical profile // *J Pharmacol Exp Ther.* – 2010. – Vol. 333. – Pp. 328–340. – DOI: <https://doi.org/10.1124/jpet.109.160432>
- Медведев В.Э. Карипразин – новый антипсихотик для лечения шизофрении // *Современная терапия психических расстройств.* – 2019. – № 2. – С. 22–29. – DOI: <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2019.59.55.004>
- Шмуклер А.Б. Карипразин (Реагила) – новый атипичный антипсихотик с уникальным спектром психотропной активности // *Социальная и клиническая психиатрия.* – 2020. – № 30 (1). – С. 110.
- Keator D.B., Mukherjee J., Preda A., et al. Dopamine D2 and D3 receptor occupancy of cariprazine in schizophrenic patients // *Schizophr Bull.* – 2009. – Vol. 35, suppl. 1. – P. 154.
- Stahl S.M. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical application. – 3rd ed. – Cambridge: Cambridge University Press, 2008. – 1117 p.
- Choi Y.K., Adham N., Kiss B. et al. Long-term effects of cariprazine exposure on dopamine receptor subtypes // *CNS Spectr.* – 2014. – Vol. 19 (3). – Pp. 268–277. – DOI: <https://doi.org/10.1017/S1092852913000680>
- Newman-Tancredi A. The importance of 5-HT1A receptor agonism in antipsychotic drug action: rationale and perspectives // *Curr Opin Investig Drugs.* – 2010. – Vol. 11. – Pp. 802–812.
- Werner F.M., Coveñas R. New developments in the management of schizophrenia and bipolar disorder: potential use of cariprazine // *Ther Clin Risk Manag.* – 2015. – Vol. 11. – Pp. 1657–1661. – DOI: <https://doi.org/10.2147/TCRM.S64915>
- Pásztor Mészáros G., Agai-Csongor E., Kapas M. Sensitive LC-MS/MS methods for the quantification of RGH-188 and its active metabolites, desmethyl- and didesmethyl-cariprazine in human plasma and urine // *J Pharm Biomed Anal.* – 2008. – Vol. 48 (2). – Pp. 388–397. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2007.12.016>
- Kapas M., Meszaros G.P., Yu B. et al. Comparison of the pharmacokinetic behaviour of RGH-188 in schizophrenic patients and healthy volunteers // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2008. – Vol. 18, suppl. 4. – P. 433.
- Meszaros G.P., Kapas M., Borsos M., et al. Pharmacokinetics of RGH-188, a new dopamine D3/D2 antagonist/partial agonist atypical antipsychotic, in healthy subjects // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2007. – Vol. 217, suppl. 4. – Pp. 451–452. – DOI: [https://doi.org/10.1016/S0924-977X\(07\)70684-3](https://doi.org/10.1016/S0924-977X(07)70684-3)
- Kirschner N., Gemesi L.I., Vastag M. et al. In vitro metabolism of RGH-188 // *Drug Metab Rev.* – 2008. – Vol. 40, suppl. 1. – Pp. 128–129.
- Горобец Л.Н., Литвинов А.В. Карипразин: нейроэндокринные и метаболические аспекты переносимости у больных с психическими расстройствами // *Современная терапия психических расстройств.* – 2020. – № 3. – С. 19–27. – DOI: <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2020.79.49.003>
- Доровских И.В., Павлова Т.А., Шайдеггер Ю.М. Карипразин – современный антипсихотик с благоприятным нейроэндокринным профилем // *Формулы Фармазии.* – 2020. – № 2 (3). – С. 58–63. DOI: <https://doi.org/10.17816/phf46072>
- Медведев В.Э. Лечение шизофрении современными атипичными антипсихотическими препаратами: учеб.-метод. пособие. – М.: ОАО «Кonti-Принт», 2014. – 72 с.
- Морозов П.В., Медведев В.Э. Карипразин – новый антипсихотик для лечения эндогенных психических расстройств // *Психиатрия и психофармакотерапия имени П.Б. Ганнушкина.* – 2014. – № 1. – С. 9–14.
- Абриталин Е.Ю., Медведев В.Э., Морозов П.В. Опыт применения карипразина в стационарной и амбулаторной психиатрической практике // *Психиатрия и психофармакотерапия.* – 2020. – № 6. – С. 25–30.
- Kiss B., Horváth A., Némethy Z., et al. Cariprazine (RGH-188), a dopamine D(3) receptor-preferring, D(3)/D(2) dopamine receptor antagonist-partial agonist antipsychotic candidate: In vitro and neurochemical profile // *J Pharmacol Exp Ther.* – 2010. – Vol. 333. – Pp. 328–340. – DOI: <https://doi.org/10.1124/jpet.109.160432>
- Medvedev V.E. Cariprazin – novyi antipsikhotik dlya lecheniya shizofrenii // *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv.* – 2019. – № 2. – С. 22–29. – DOI: <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2019.59.55.004>
- Shmukler A.B. Cariprazin (Reagila) – novyi atipichnyi antipsikhotik s unikal'nym spektrom psikhotroponoi aktivnosti // *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya.* – 2020. – № 30 (1). – С. 110.
- Keator D.B., Mukherjee J., Preda A., et al. Dopamine D2 and D3 receptor occupancy of cariprazine in schizophrenic patients // *Schizophr Bull.* – 2009. – Vol. 35, suppl. 1. – P. 154.
- Stahl S.M. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical application. – 3rd ed. – Cambridge: Cambridge University Press, 2008. – 1117 p.
- Choi Y.K., Adham N., Kiss B. et al. Long-term effects of cariprazine exposure on dopamine receptor subtypes // *CNS Spectr.* – 2014. – Vol. 19 (3). – Pp. 268–277. – DOI: <https://doi.org/10.1017/S1092852913000680>
- Newman-Tancredi A. The importance of 5-HT1A receptor agonism in antipsychotic drug action: rationale and perspectives // *Curr Opin Investig Drugs.* – 2010. – Vol. 11. – Pp. 802–812.
- Werner F.M., Coveñas R. New developments in the management of schizophrenia and bipolar disorder: potential use of cariprazine // *Ther Clin Risk Manag.* – 2015. – Vol. 11. – Pp. 1657–1661. – DOI: <https://doi.org/10.2147/TCRM.S64915>
- Pásztor Mészáros G., Agai-Csongor E., Kapas M. Sensitive LC-MS/MS methods for the quantification of RGH-188 and its active metabolites, desmethyl- and didesmethyl-cariprazine in human plasma and urine // *J Pharm Biomed Anal.* – 2008. – Vol. 48 (2). – Pp. 388–397. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2007.12.016>
- Kapas M., Meszaros G.P., Yu B. et al. Comparison of the pharmacokinetic behaviour of RGH-188 in schizophrenic patients and healthy volunteers // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2008. – Vol. 18, suppl. 4. – P. 433.
- Meszaros G.P., Kapas M., Borsos M., et al. Pharmacokinetics of RGH-188, a new dopamine D3/D2 antagonist/partial agonist atypical antipsychotic, in healthy subjects // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2007. – Vol. 217, suppl. 4. – Pp. 451–452. – DOI: [https://doi.org/10.1016/S0924-977X\(07\)70684-3](https://doi.org/10.1016/S0924-977X(07)70684-3)
- Kirschner N., Gemesi L.I., Vastag M. et al. In vitro metabolism of RGH-188 // *Drug Metab Rev.* – 2008. – Vol. 40, suppl. 1. – Pp. 128–129.
- Gorobets L.N., Litvinov A.V. Cariprazin: neuroendokrinnye i metabolicheskie aspekty perenosimosti u bol'nykh s psikhicheskimi rasstroistvami // *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv.* – 2020. – № 3. – С. 19–27. – DOI: <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2020.79.49.003>
- Dorovskikh I.V., Pavlova T.A., Shaidegger Yu.M. Cariprazin – sovremennyi antipsikhotik s blagopriyatnym neuroendokrinnyim profil'em // *Formuly Farmatsii.* – 2020. – № 2 (3). – С. 58–63. DOI: <https://doi.org/10.17816/phf46072>
- Medvedev V.E. Lechenie shizofrenii sovremennymi atipichnymi antipsikhoticheskimi preparatami: ucheb.-metod. posobie. – М.: ОАО «Кonti-Принт», 2014. – 72 с.
- Morozov P.V., Medvedev V.E. Cariprazin – novyi antipsikhotik dlya lecheniya endogennykh psikhicheskikh rasstroistv // *Psikiatriya i psikhofarmakoterapiya imeni P.B. Gannushkina.* – 2014. – № 1. – С. 9–14.
- Abritalin E.Yu., Medvedev V.E., Morozov P.V. Opyt primeneniya cariprazina v stationsionoi i ambulatornoi psikiatricheskoi praktike // *Psikiatriya i psikhofarmakoterapiya.* – 2020. – № 6. – С. 25–30.

18. Карипразин: от теории к практике [специальность «Психиатрия» 31.08.20]: пособие для врачей / под ред. В. Э. Медведева. – М.: ООО «Синапс», 2021. – 114 с.
19. Durgam S., Bose A., Starace A. et al. An evaluation of the safety and efficacy of cariprazine in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a phase II, randomized clinical trial // *Schizophr Res.* – 2014. – Vol. 152. – Pp. 450–457. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.11.041>
20. Lieberman J.A., Cutler A.J., Wan S. et al. Cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia: a fixed-dose, randomised, double-blind, placebo- and active-controlled trial // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2013. – Vol. 23, suppl. 2. – Pp. 477–478.
21. Kane J.M., Zukin S., Wang Y., Lu K., Ruth A., Nagy K. Efficacy and safety of Cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia. Results from an international, phase III clinical trial // *J Clin Psychopharmacol.* – 2015. – Vol. 35. – Pp. 367–373. – DOI: <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000346>
22. Citrome L., Durgam S., Lu K. et al. The effect of cariprazine on hostility associated with schizophrenia: post hoc analyses from 3 randomized controlled trials // *J Clin Psychiatry.* – 2016. – Vol. 77 (1). – Pp. 109–115. – DOI: <https://doi.org/10.4088/JCP.15m10192>
23. Earley W., Durgam S., Lu K. et al. Safety and tolerability of cariprazine in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a pooled analysis of four phase II/III randomized, double-blind, placebo-controlled studies // *Int Clin Psychopharmacol.* – 2017. – Vol. 32 (6). – Pp. 319–328. – DOI: <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000187>
24. Zhao M.J., Qin B., Wang J.B. et al. Efficacy and acceptability of Cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia: Meta-analysis of randomized placebo-controlled trials // *J Clin Psychopharmacol.* – 2018. – Vol. 38 (1). – Pp. 55–59. – DOI: <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000834>
25. Durgam S., Earley W., Li R. et al. Long-term cariprazine treatment for the prevention of relapse in patients with schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Schizophr Res.* – 2016. – Vol. 176 (2–3). – Pp. 264–271.
26. Németh G., Laszlovszky I., Czobor P. et al. Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial // *Lancet.* – 2017. – Vol. 389 (10074). – Pp. 1103–1113. – DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30060-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30060-0)
27. Németh B., Molnár A., Akehurst R. et al. Quality-adjusted life year difference in patients with predominant negative symptoms of schizophrenia treated with cariprazine and risperidone // *J Comp Eff Res.* – 2017. – Vol. 6 (8). – Pp. 639–648. – DOI: <https://doi.org/10.2217/ceer-2017-0024>
28. Krause M., Zhu Y., Huhn M. et al. Antipsychotic drugs for patients with schizophrenia and predominant or prominent negative symptoms: a systematic review and meta-analysis // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* – 2018. – Vol. 268 (7). – Pp. 625–639. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s00406-018-0869-3>
29. Антонович Б.А. Применение карипразина при биполярном аффективном расстройстве // Современная терапия психических расстройств. – 2021. – № 1. – С. 34–43. – DOI: <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2021.46.92.005>
30. Горобец Л.Н., Литвинов А.В. К вопросу о применении карипразина у больных с биполярным аффективным расстройством: взгляд психондocrinолога // Современная терапия психических расстройств. – 2022. – № 2. – С. 33–42. – DOI: <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2022.64.99.004>
31. Петрова Н.Н. Биполярное аффективное расстройство. Новые возможности терапии // Современная терапия психических расстройств. – 2022. – № 1. – С. 45–55. – DOI: <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2022.60.1.005>
32. Durgam S., Starace A., Li D. et al. The efficacy and tolerability of cariprazine in acute mania associated with bipolar I disorder: a phase II trial // *Bipolar Disord.* – 2015. – Vol. 17 (1). – Pp. 63–75. – DOI: <https://doi.org/10.1111/bdi.12238>
33. Calabrese J.R., Keck P.E. Jr., Starace A., Lu K., Ruth A., Laszlovszky I., Németh G., Durgam S. Efficacy and safety of low- and high-dose cariprazine in acute and mixed mania associated with bipolar I disorder: a double-blind, placebo-controlled study // *J Clin Psychiatry.* – 2015. – Vol. 76 (3). – Pp. 284–292. – DOI: <https://doi.org/10.4088/JCP.14m09081>
34. Sachs G.S., Greenberg W.M., Starace A., Lu K., Ruth A., Laszlovszky I., Németh G., Durgam S. Cariprazine in the treatment of acute mania in bipolar I disorder: a double-blind, placebo-controlled, phase III trial // *J Affect Disord.* – 2015. – Vol. 174. – Pp. 296–302. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.11.018>
35. Yildiz A., Vieta E., Leucht S. et al. Efficacy of antimanic treatments: meta-analysis of randomized, controlled trials // *Neuropsychopharmacology.* – 2011. – Vol. 36 (2). – Pp. 375–389. – DOI: <https://doi.org/10.1038/npp.2010.192>
36. McIntyre R.S., Suppes T., Earley W. et al. Cariprazine efficacy in bipolar I depression with and without concurrent manic symptoms: post hoc analysis of 3 randomized, placebo-controlled studies // *CNS Spectr.* – 2020, Aug. – Vol. 25 (4). – Pp. 502–510. – DOI: <https://doi.org/10.1017/S1092852919001287>
37. Durgam S., Earley W., Lipschitz A. et al. An 8-week randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of cariprazine in patients with bipolar I depression // *Am J Psychiatry.* – 2016. – Vol. 173. – Pp. 271–281. – DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15020164>
38. Earley W.R., Burgess M.V., Khan B., Rekeda L., Suppes T., Tohen M., Calabrese J.R. Efficacy and safety of cariprazine in bipolar I depression: A double-blind, placebo-controlled phase 3 study // *Bipolar Disord.* – 2020. – Vol. 22 (4). – Pp. 372–384. – DOI: <https://doi.org/10.1111/bdi.12852>
39. Earley W., Burgess M.V., Rekeda L., Dickinson R., Szatmári B., Németh G., McIntyre R.S., Sachs G.S., Yatham L.N. Cariprazine treatment of bipolar depression: A randomized double-blind placebo-controlled phase 3 study // *Am J Psychiatry.* – 2019. – Vol. 1, no. 176 (6). – Pp. 439–448. – DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.18070824>
40. Patel M., Jain R., Tohen M., Maletic V., Earley W.R., Yatham L.N. Efficacy of cariprazine in bipolar I depression across patient characteristics: a post hoc analysis of pooled randomized, placebo-controlled studies // *Int Clin Psychopharmacol.* – 2021. – Vol. 1, no. 36 (2). – Pp. 76–83. – DOI: <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000344>
41. Kariprazin: ot teorii k praktike [spetsial'nost' «Psikhiatriya» 31.08.20]: posobie dlya vrachei / pod red. V. E. Medvedeva. – М.: ООО «Синапс», 2021. – 114 с.
42. Durgam S., Bose A., Starace A. et al. An evaluation of the safety and efficacy of cariprazine in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a phase II, randomized clinical trial // *Schizophr Res.* – 2014. – Vol. 152. – Pp. 450–457. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.11.041>
43. Lieberman J.A., Cutler A.J., Wan S. et al. Cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia: a fixed-dose, randomised, double-blind, placebo- and active-controlled trial // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2013. – Vol. 23, suppl. 2. – Pp. 477–478.
44. Kane J.M., Zukin S., Wang Y., Lu K., Ruth A., Nagy K. Efficacy and safety of Cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia. Results from an international, phase III clinical trial // *J Clin Psychopharmacol.* – 2015. – Vol. 35. – Pp. 367–373. – DOI: <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000346>
45. Citrome L., Durgam S., Lu K. et al. The effect of cariprazine on hostility associated with schizophrenia: post hoc analyses from 3 randomized controlled trials // *J Clin Psychiatry.* – 2016. – Vol. 77 (1). – Pp. 109–115. – DOI: <https://doi.org/10.4088/JCP.15m10192>
46. Earley W., Durgam S., Lu K. et al. Safety and tolerability of cariprazine in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a pooled analysis of four phase II/III randomized, double-blind, placebo-controlled studies // *Int Clin Psychopharmacol.* – 2017. – Vol. 32 (6). – Pp. 319–328. – DOI: <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000187>
47. Zhao M.J., Qin B., Wang J.B. et al. Efficacy and acceptability of Cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia: Meta-analysis of randomized placebo-controlled trials // *J Clin Psychopharmacol.* – 2018. – Vol. 38 (1). – Pp. 55–59. – DOI: <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000834>
48. Durgam S., Earley W., Li R. et al. Long-term cariprazine treatment for the prevention of relapse in patients with schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Schizophr Res.* – 2016. – Vol. 176 (2–3). – Pp. 264–271.
49. Németh G., Laszlovszky I., Czobor P. et al. Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial // *Lancet.* – 2017. – Vol. 389 (10074). – Pp. 1103–1113. – DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30060-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30060-0)
50. Németh B., Molnár A., Akehurst R. et al. Quality-adjusted life year difference in patients with predominant negative symptoms of schizophrenia treated with cariprazine and risperidone // *J Comp Eff Res.* – 2017. – Vol. 6 (8). – Pp. 639–648. – DOI: <https://doi.org/10.2217/ceer-2017-0024>
51. Krause M., Zhu Y., Huhn M. et al. Antipsychotic drugs for patients with schizophrenia and predominant or prominent negative symptoms: a systematic review and meta-analysis // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* – 2018. – Vol. 268 (7). – Pp. 625–639. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s00406-018-0869-3>
52. Antonovich B.A. Primenenie kariprazina pri bipolyarnom affektivnom rasstroistve // Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv. – 2021. – № 1. – С. 34–43. – DOI: <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2021.46.92.005>
53. Gorobets L.N., Litvinov A.V. K voprosu o primenenii kariprazina u bol'nykh s bipolyarnym affektivnym rasstroistvom: vzglyad psikhonendokrinologa // Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv. – 2022. – № 2. – С. 33–42. – DOI: <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2022.64.99.004>
54. Petrova N.N. Bipolyarnoe affektivnoe rasstroistvo. Novye vozmozhnosti terapii // Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv. – 2022. – № 1. – С. 45–55. – DOI: <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2022.60.1.005>
55. Durgam S., Starace A., Li D. et al. The efficacy and tolerability of cariprazine in acute mania associated with bipolar I disorder: a phase II trial // *Bipolar Disord.* – 2015. – Vol. 17 (1). – Pp. 63–75. – DOI: <https://doi.org/10.1111/bdi.12238>
56. Calabrese J.R., Keck P.E. Jr., Starace A., Lu K., Ruth A., Laszlovszky I., Németh G., Durgam S. Efficacy and safety of low- and high-dose cariprazine in acute and mixed mania associated with bipolar I disorder: a double-blind, placebo-controlled study // *J Clin Psychiatry.* – 2015. – Vol. 76 (3). – Pp. 284–292. – DOI: <https://doi.org/10.4088/JCP.14m09081>
57. Sachs G.S., Greenberg W.M., Starace A., Lu K., Ruth A., Laszlovszky I., Németh G., Durgam S. Cariprazine in the treatment of acute mania in bipolar I disorder: a double-blind, placebo-controlled, phase III trial // *J Affect Disord.* – 2015. – Vol. 174. – Pp. 296–302. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.11.018>
58. Yildiz A., Vieta E., Leucht S. et al. Efficacy of antimanic treatments: meta-analysis of randomized, controlled trials // *Neuropsychopharmacology.* – 2011. – Vol. 36 (2). – Pp. 375–389. – DOI: <https://doi.org/10.1038/npp.2010.192>
59. McIntyre R.S., Suppes T., Earley W. et al. Cariprazine efficacy in bipolar I depression with and without concurrent manic symptoms: post hoc analysis of 3 randomized, placebo-controlled studies // *CNS Spectr.* – 2020, Aug. – Vol. 25 (4). – Pp. 502–510. – DOI: <https://doi.org/10.1017/S1092852919001287>
60. Durgam S., Earley W., Lipschitz A. et al. An 8-week randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of cariprazine in patients with bipolar I depression // *Am J Psychiatry.* – 2016. – Vol. 173. – Pp. 271–281. – DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15020164>
61. Earley W.R., Burgess M.V., Khan B., Rekeda L., Suppes T., Tohen M., Calabrese J.R. Efficacy and safety of cariprazine in bipolar I depression: A double-blind, placebo-controlled phase 3 study // *Bipolar Disord.* – 2020. – Vol. 22 (4). – Pp. 372–384. – DOI: <https://doi.org/10.1111/bdi.12852>
62. Earley W., Burgess M.V., Rekeda L., Dickinson R., Szatmári B., Németh G., McIntyre R.S., Sachs G.S., Yatham L.N. Cariprazine treatment of bipolar depression: A randomized double-blind placebo-controlled phase 3 study // *Am J Psychiatry.* – 2019. – Vol. 1, no. 176 (6). – Pp. 439–448. – DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.18070824>
63. Patel M., Jain R., Tohen M., Maletic V., Earley W.R., Yatham L.N. Efficacy of cariprazine in bipolar I depression across patient characteristics: a post hoc analysis of pooled randomized, placebo-controlled studies // *Int Clin Psychopharmacol.* – 2021. – Vol. 1, no. 36 (2). – Pp. 76–83. – DOI: <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000344>

41. Citrome L. Cariprazine in Schizophrenia: Clinical Efficacy, Tolerability, and Place in Therapy. // *Adv Ther.* – 2013. – Vol. 30. – Pp. 114–126. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s12325-013-0006-7>
42. Мосолов С.Н. Некоторые актуальные теоретические проблемы диагностики, классификации, нейробиологии и терапии шизофрении: сравнение зарубежного и отечественного подходов // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* – 2010. – № 110 (6). – С. 4–11.
43. Мосолов С.Н., Алфимов П.В. Роль дофаминовых D3-рецепторов в механизме действия современных антипсихотиков. // *Современная терапия психических расстройств.* – 2014. – № 1. – С. 2–9.
44. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э. Психофармакотерапия шизофрении // *Психиатрия: национальное руководство* / под ред. Н.Г. Незнанова, Ю.А. Александровского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – С. 299–328.
45. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Капилетти С.Г. Антипсихотическая фармакотерапия шизофрении: от научных данных к клиническим рекомендациям // *Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина – клинической практике* / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – С. 11–61.
46. Ketter T.A., Sachs G.S., Lu K. et al. Long-term safety and tolerability of open-label cariprazine in patients with bipolar I disorder // *APA Abstract Book, 166th Annual Meeting of the American Psychiatric Association.* – 18–22 May 2013. – San Francisco, CA, 2013. – Pp. 163–164.
47. Bose A., Li D., Migliore R. et al. The efficacy and safety of the novel antipsychotic cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia // *Poster Presentation I-73. NCDU 50th Annual Meeting.* – June 14–17, 2010. – Boca Raton, FL, 2010. – DOI: [https://doi.org/10.1016/S0924-9338\(11\)73059-0](https://doi.org/10.1016/S0924-9338(11)73059-0)
48. Solmi M., Murru A., Pacchiarotti I. et al. Safety, tolerability, and risks associated with first- and second-generation antipsychotics: a state-of-the-art clinical review // *Ther Clin Risk Manag.* – 2017. – Vol. 13. – Pp. 757–777. – DOI: <https://doi.org/10.2147/TCRM.S117321>
49. Cutler A.J., Durgam S., Wang Y. et al. Evaluation of the long-term safety and tolerability of cariprazine in patients with schizophrenia: results from a 1-year open-label study // *CNS Spectrums.* – 2018. – Vol. 23 (1). – Pp. 39–50. – DOI: <https://doi.org/10.1017/S1092852917000220>
50. Reagila (cariprazine): Assessment report // *European Medicines Agency, 2017.* – Available at: <http://www.ema.europa.eu> (accessed August 18, 2022).
51. Durgam S., Starace A., Li D. et al. An evaluation of the safety and efficacy of cariprazine in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a phase II, randomized clinical trial // *Schizophr Res.* – 2014. – Vol. 152. – Pp. 450–457. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.11.041>
52. Nasrallah H.A., Earley W., Cutler A.J. et al. The safety and tolerability of cariprazine in long-term treatment of schizophrenia: a post hoc pooled analysis // *BMC Psychiatry.* – 2017. – Vol. 17 (1). – P. 305. – DOI: <https://doi.org/10.1186/s12888-017-1459-z>
53. Earley W., Durgam S., Lu K., Ruth A., Németh G., Laszlovsky I., Yatham L.N. Clinically relevant response and remission outcomes in cariprazine-treated patients with bipolar I disorder // *J Affect Disord.* – 2018. – Vol. 15 (226). – Pp. 239–244. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.09.040>
54. Pinto J.V., Saraf G., Vigo D. et al. Cariprazine in the treatment of bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis // *Bipolar Disord.* – 2019. – Vol. 22 (4). – Pp. 360–370. – DOI: <https://doi.org/10.1111/bdi.12850>
55. Lao K.S.J., He Y., Wong I.C.K. et al. Tolerability and Safety Profile of Cariprazine in Treating Psychotic Disorders, Bipolar Disorder and Major Depressive Disorder: A Systematic Review with Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials // *CNS Drugs.* – 2016. – Vol. 30 (11). – Pp. 1043–1054. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s40263-016-0382-z>
56. Ketter T.A., Sachs G.S., Durgam S., Lu K., Starace A., Laszlovsky I., Németh G. The safety and tolerability of cariprazine in patients with manic or mixed episodes associated with bipolar I disorder: A 16-week open-label study // *J Affect Disord.* – 2018. – Vol. 1 (225). – Pp. 350–356. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.08.040>
57. Малин Д.И., Рывкин П.В. Клинические значимые лекарственные взаимодействия при лечении антипсихотиками второго поколения // *Современная терапия психических расстройств.* – 2021. – № 2. – С. 36–45. – DOI: <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2021.57.2.005>
58. Kapitany T., Meszaros K., Lenzinger E. et al. Genetic polymorphisms for drug metabolism (cyp2d6) and tardive dyskinesia in schizophrenia // *Schizophr Res.* – 1998. – Vol. 32. – Pp. 101–116. – DOI: [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(98\)00038-3](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(98)00038-3)
59. Liverpool Drug Interaction Group // *Interactions with Experimental COVID-19 Therapies.* – 2020. – 9 April.
60. Goodlet K.J., Zmarlicka M.T., Eckham A.M. Drug–drug interaction and clinical considerations with co-administration of antiretrovirals and psychotropic drugs // *CNS Spectrums.* – 2018. – Pp. 1–26. – DOI: <https://doi.org/10.1017/S109285291800113X>
61. Малин Д.И., Рывкин П.В., Петрова З.В. Лекарственные взаимодействия психотропных средств у больных шизофренией и аффективными расстройствами с COVID-19 // *Социальная и клиническая психиатрия.* – 2022. – № 2. – С. 79–91.
62. Оленева Е.В., Рывкин П.В., Мосолов С.Н. Клинические предикторы эффективности применения электросудорожной терапии при терапевтически резистентной шизофрении // *Современная терапия психических расстройств.* – 2021. – № 2. – С. 11–19. – DOI: <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2021.57.2.002>
63. Потاپов И.В., Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н. Применение транскраниальной магнитной стимуляции при резистентном вербальном галлюцинозе // *Обзор психиатрии и медицинской психологии.* – 2014. – № 1. – С. 23–33.
64. Малин Д.И. Плазмаферез в психиатрии и наркологии. – М.: Спутник, 1997. 163 с.
65. Малин Д.И., Козырев В.В. Клинико-патогенетические зависимости при экстракорпоральной гемосорбции у больных параноидной шизофренией с резистентностью к психофармакотерапии // *Социальная и клиническая психиатрия.* – 2002. – № 1. – С. 58–62.
41. Citrome L. Cariprazine in Schizophrenia: Clinical Efficacy, Tolerability, and Place in Therapy. // *Adv Ther.* – 2013. – Vol. 30. – Pp. 114–126. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s12325-013-0006-7>
42. Mosolov S.N. Nekotorye aktual'nye teoreticheskie problemy diagnostiki, klassifikatsii, neirobiologii i terapii shizofrenii: sravnenie zarubezhnogo i otechestvennogo podkhodov // *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* – 2010. – № 110 (6). – С. 4–11.
43. Mosolov S.N., Alfimov P.V. Rol' dofaminovykh D3-retseptorov v mekhanizme deistviya sovremennykh antipsikhotikov. // *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv.* – 2014. – № 1. – С. 2–9.
44. Mosolov S.N., Tsukarzi E.E. Psikhofarmakoterapiya shizofrenii // *Psikiatriya: natsional'noe rukovodstvo* / pod red. N.G. Neznanova, Yu.A. Aleksandrovskogo. – M.: GEOTAR-Media, 2018. – С. 299–328.
45. Mosolov S.N., Tsukarzi E.E., Kapiletti S.G. Antipsikhoticheskaya farmakoterapiya shizofrenii: ot nauchnykh dannykh k klinicheskim rekomendatsiyam // *Biologicheskie metody terapii psikhicheskikh rasstroistv. Dokazatel'naya meditsina – klinicheskoi praktike* / pod red. S.N. Mosolova. – M.: Sotsial'no-politicheskaya mysl', 2012. – С. 11–61.
46. Ketter T.A., Sachs G.S., Lu K. et al. Long-term safety and tolerability of open-label cariprazine in patients with bipolar I disorder // *APA Abstract Book, 166th Annual Meeting of the American Psychiatric Association.* – 18–22 May 2013. – San Francisco, CA, 2013. – Pp. 163–164.
47. Bose A., Li D., Migliore R. et al. The efficacy and safety of the novel antipsychotic cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia // *Poster Presentation I-73. NCDU 50th Annual Meeting.* – June 14–17, 2010. – Boca Raton, FL, 2010. – DOI: [https://doi.org/10.1016/S0924-9338\(11\)73059-0](https://doi.org/10.1016/S0924-9338(11)73059-0)
48. Solmi M., Murru A., Pacchiarotti I. et al. Safety, tolerability, and risks associated with first- and second-generation antipsychotics: a state-of-the-art clinical review // *Ther Clin Risk Manag.* – 2017. – Vol. 13. – Pp. 757–777. – DOI: <https://doi.org/10.2147/TCRM.S117321>
49. Cutler A.J., Durgam S., Wang Y. et al. Evaluation of the long-term safety and tolerability of cariprazine in patients with schizophrenia: results from a 1-year open-label study // *CNS Spectrums.* – 2018. – Vol. 23 (1). – Pp. 39–50. – DOI: <https://doi.org/10.1017/S1092852917000220>
50. Reagila (cariprazine): Assessment report // *European Medicines Agency, 2017.* – Available at: <http://www.ema.europa.eu> (accessed August 18, 2022).
51. Durgam S., Starace A., Li D. et al. An evaluation of the safety and efficacy of cariprazine in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a phase II, randomized clinical trial // *Schizophr Res.* – 2014. – Vol. 152. – Pp. 450–457. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.11.041>
52. Nasrallah H.A., Earley W., Cutler A.J. et al. The safety and tolerability of cariprazine in long-term treatment of schizophrenia: a post hoc pooled analysis // *BMC Psychiatry.* – 2017. – Vol. 17 (1). – P. 305. – DOI: <https://doi.org/10.1186/s12888-017-1459-z>
53. Earley W., Durgam S., Lu K., Ruth A., Németh G., Laszlovsky I., Yatham L.N. Clinically relevant response and remission outcomes in cariprazine-treated patients with bipolar I disorder // *J Affect Disord.* – 2018. – Vol. 15 (226). – Pp. 239–244. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.09.040>
54. Pinto J.V., Saraf G., Vigo D. et al. Cariprazine in the treatment of bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis // *Bipolar Disord.* – 2019. – Vol. 22 (4). – Pp. 360–370. – DOI: <https://doi.org/10.1111/bdi.12850>
55. Lao K.S.J., He Y., Wong I.C.K. et al. Tolerability and Safety Profile of Cariprazine in Treating Psychotic Disorders, Bipolar Disorder and Major Depressive Disorder: A Systematic Review with Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials // *CNS Drugs.* – 2016. – Vol. 30 (11). – Pp. 1043–1054. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s40263-016-0382-z>
56. Ketter T.A., Sachs G.S., Durgam S., Lu K., Starace A., Laszlovsky I., Németh G. The safety and tolerability of cariprazine in patients with manic or mixed episodes associated with bipolar I disorder: A 16-week open-label study // *J Affect Disord.* – 2018. – Vol. 1 (225). – Pp. 350–356. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.08.040>
57. Malin D.I. Ryvkin P.V. Klinicheskie znachimye lekarstvennye vzaimodeistviya pri lechenii antipsikhotikami vtorogo pokoleniya // *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv.* – 2021. – № 2. – С. 36–45. – DOI: <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2021.57.2.005>
58. Kapitany T., Meszaros K., Lenzinger E. et al. Genetic polymorphisms for drug metabolism (cyp2d6) and tardive dyskinesia in schizophrenia // *Schizophr Res.* – 1998. – Vol. 32. – Pp. 101–116. – DOI: [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(98\)00038-3](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(98)00038-3)
59. Liverpool Drug Interaction Group // *Interactions with Experimental COVID-19 Therapies.* – 2020. – 9 April.
60. Goodlet K.J., Zmarlicka M.T., Peckham A.M. Drug–drug interaction and clinical considerations with co-administration of antiretrovirals and psychotropic drugs // *CNS Spectrums.* – 2018. – Pp. 1–26. – DOI: <https://doi.org/10.1017/S109285291800113X>
61. Malin D.I., Ryvkin P.V., Petrova Z.V. Lekarstvennye vzaimodeistviya psikhotropnykh sredstv u bolnykh shizofreniei i affektivnymi rasstroistvami s COVID-19 // *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya.* – 2022. – № 2. – С. 79–91.
62. Oleneva E.V., Ryvkin P.V., Mosolov S.N. Klinicheskie prediktory effektivnosti primeneniya elektrosudorozhnoi terapii pri terapevicheskii rezistentnoi shizofrenii // *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv.* – 2021. – № 2. – С. 11–19. – DOI: <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2021.57.2.002>
63. Potapov I.V., Tsukarzi E.E. Mosolov S.N. Primenenie transkraniialnoi magnitnoi stimulyatsii pri rezistentnom verbal'nom gallyutsinoze // *Obzrenie psikiatrii i meditsinskoi psikhologii.* – 2014. – № 1. – С. 23–33.
64. Malin D.I. Plazmaferez v psikiatrii i narkologii. – M.: Sputnik, 1997. 163 s.
65. Malin D.I. Kozыrev V.V. Kliniko-patogeneticheskie zavisimosti pri ekstrakorporealnoi gemosorbtsii u bolnykh paranoidnoi shizofreniei s rezistentnost'yu k psikhofarmakoterapii // *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya.* – 2002. – № 1. – С. 58–62.

Современные немедикаментозные и медикаментозные стратегии лечения шизофрении, направленные на повышение приверженности к терапии

Е.М. Чумаков

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Прогноз достижения стойкой ремиссии у пациентов с шизофренией во многом зависит от приверженности к терапии. В настоящее время в лечении пациентов с шизофренией все больше внимания уделяется роли психосоциальных вмешательств в комбинации с антипсихотической терапией, что позволяет уменьшить число повторных госпитализаций и улучшить социальное функционирование пациентов. В данной статье представлен нарративный обзор литературы на тему современных немедикаментозных и медикаментозных подходов к лечению, применяемых для повышения приверженности к терапии и предупреждения рецидивов. Дан краткий анализ психосоциальных интервенций, рекомендованных международными и отечественными клиническими руководствами для применения у пациентов с шизофренией, а также приведены результаты последних исследований их эффективности. Обсуждены немедикаментозные и медикаментозные стратегии, направленные на повышение приверженности пациентов с шизофренией к антипсихотической терапии и предотвращения рецидивов, в том числе при применении пролонгированных инъекционных антипсихотиков второго поколения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: шизофрения, восстановление, инъекционные пролонгированные антипсихотики второго поколения, психосоциальные вмешательства, совместное принятие решений

КОНТАКТ: Чумаков Егор Максимович, e.chumakov@spbu.ru, ORCID: 0000-0002-0429-8460

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Чумаков Е.М. Современные немедикаментозные и медикаментозные стратегии лечения шизофрении, направленные на повышение приверженности к терапии // Современная терапия психических расстройств. – 2022. – № 3. – С. 58–66. – DOI: 10.21265/PSYPH.2022.97.90.007

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Current Non-Pharmacological and Pharmacological Treatment Strategies for Schizophrenia Aimed at Improving Compliance

E.M. Chumakov

Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

SUMMARY

The prognosis toward stable remission in patients with schizophrenia largely depends on adherence to therapy. Currently, the role of psychosocial interventions in combination with antipsychotic therapy in the treatment of patients with schizophrenia is receiving more and more attention. Such an approach helps to reduce the number of re-hospitalizations and improve the social functioning of patients. This article presents a narrative review of the literature on current non-pharmacological and pharmacological treatment approaches used to improve adherence to therapy and prevent relapse. A brief analysis of psychosocial interventions recommended by international and national clinical guidelines for use in patients with schizophrenia is given, along with the results of recent studies of their effectiveness. Non-pharmacological and pharmacological strategies aimed at increasing adherence to antipsychotic therapy and relapse prevention, including the use of second-generation prolonged injectable antipsychotics, are discussed.

KEY WORDS: schizophrenia, recovery, second generation long-acting injectable antipsychotics, psychosocial interventions, shared decision-making

CONTACT: Chumakov Egor Maksimovich, e.chumakov@spbu.ru, ORCID: 0000-0002-0429-8460

CITATION: Chumakov E.M. Current non-pharmacological and pharmacological treatment strategies for schizophrenia aimed at improving compliance // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders] – 2022. – No. 3. – Pp. 58–66 – DOI: 10.21265/PSYPH.2022.97.90.007 [in Russian]

CONFLICT OF INTEREST: author declare no conflict of interest.

Введение

Предотвращение инвалидизации, рецидивирования заболевания и сохранение (восстановление) социальной жизни пациентов являются задачами современного лечения тяжелых психических расстройств, в том числе расстройств шизофренического спектра [1, 2]. Интегративный подход к лечению шизофрении включает использование современной антипсихотической терапии, психосоциальных интервенций, заботу о физическом здоровье, а также лечение коморбидных заболеваний [3, 4]. Хотя поиск новых терапевтических мишеней и стратегий для лечения шизофрении до сих пор продолжается, можно утверждать, что антипсихотические препараты являются ключевым элементом долгосрочного лечения шизофрении [5, 6]. Долгосрочная терапия пациентов с шизофренией необходима для снижения частоты и тяжести рецидивов, воздействия на когнитивные нарушения и ослабления последствий болезни для функционирования пациента [7, 8]. В настоящее время в лечении пациентов с шизофренией все больше внимания уделяют также психосоциальным вмешательствам, которые рассматриваются как метод, способствующий сокращению сроков стационарного лечения, уменьшению числа повторных госпитализаций, улучшению различных показателей социального функционирования пациентов, а также снижению социального бремени на семью пациента [9]. Разработка и применение психосоциальных вмешательств в лечении шизофрении поддерживает их роль в подходах, ориентированных на предотвращение рецидивов и достижение стойкой ремиссии [10, 11]. Психосоциальная терапия и психосоциальная реабилитация наряду с фармакотерапией представляют собой необходимые и дополняющие друг друга терапевтические стратегии лечения шизофрении [6, 12].

В данной статье представлен нарративный обзор литературы на тему современных немедикаментозных и медикаментозных подходов к лечению шизофрении, применяемых для повышения приверженности к терапии и предупреждения рецидивов. При подборе источников литературы приоритетными являлись систематические обзоры и метаанализы, рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), эпидемиологические, популяционные и наблюдательные исследования с большим объемом выборки.

Психосоциальные вмешательства, рекомендованные при шизофрении

Аналитический обзор рекомендаций по использованию психосоциальных вмешательств в международных руководствах по лечению шизофрении показал, что наиболее полной доказательной базой (и, исходя из этого, более широкой представленностью в руководствах по лечению шизофрении) обладают когнитивно-поведенческая терапия психозов (КПТп), семейные вмешательства, мероприятия по профессиональной реабилитации и обучение соци-

альным навыкам [12]. Авторами также были рассмотрены другие виды психосоциальных вмешательств (терапия приверженности, арт-терапия, когнитивная ремедиация, психообразование и др.), которые имели менее основательную доказательную базу и вследствие этого были не так широко представлены в международных руководствах по лечению шизофрении.

Основная цель когнитивно-поведенческой психотерапии – не только воздействие на симптомы шизофрении, но и улучшение качества жизни человека и развитие его психологической гибкости для адаптации к изменяющимся условиям окружающей среды. Посредством КПТп устанавливаются связи между чувствами человека и шаблонами мышления, которые лежат в основе его дистресса, что достигается путем изучения доказательств за и против убеждения, вызывающего дистресс, оспаривания привычных шаблонов мышления, связанных с этим убеждением, и использования способностей к рассуждению и личного опыта человека для разработки рациональных и личностно приемлемых альтернативных объяснений и интерпретаций [13]. Это вмешательство используется также для уменьшения негативных симптомов, депрессии и тревоги при психотических расстройствах [14].

Семейные вмешательства направлены на вовлечение членов семьи пациента, ухаживающих за ним лиц и друзей в лечение и реабилитацию, а также на обучение распознаванию индикаторов рецидива [15]. Такие программы помогают лицам, оказывающим уход, использовать поддерживающие модели реагирования и участвовать в предотвращении рецидивов и повторных госпитализаций. Эта интервенция включает психообразование, обсуждение стратегий решения кризисных ситуаций, эмоциональную проработку, обучение навыкам менеджмента стрессовых ситуаций и общение с другими семьями для обмена опытом и получения поддержки. Семейные вмешательства призваны способствовать улучшению понимания психоза и эмоционального воздействия болезни на семейные отношения, содействовать более адаптивному преодолению трудностей и минимизации риска рецидива [16].

Мероприятия по профессиональной реабилитации направлены на подготовку человека к поиску работы, приобретение навыков, связанных с работой, предоставление опыта работы в защищенных условиях или в рамках переходного трудоустройства (оплачиваемая или волонтерская работа, полный или неполный рабочий день, полная или частичная занятость, поддерживаемая занятость) [17]. Устройство на работу, в свою очередь, может способствовать снижению интенсивности симптомов и предотвращению повторных госпитализаций [18].

Тренинг социальных навыков – это психологическое вмешательство (групповое или индивидуальное), направленное на развитие или улучшение социального взаимодействия, социальной деятельности или межличностных навыков [19]. Обучение фокусируется на тщательной поведенческой оценке социальных навыков, улучшении навыков вербального и невербального общения, а также на способности человека воспринимать и обрабатывать соответствующие социальные сигналы и адекватно на них реагировать [20].

Психообразование представляет собой ограниченную по времени интервенцию, ставящую перед собой целью получение участниками (пациентами или лицами, оказывающими уход) информации о психическом расстройстве, терапии и реабилитации, а также оказание психосоциальной поддержки [21, 22]. Даже краткосрочная программа психообразования при проведении на этапе стационарного лечения повышает комплаенс пациентов с первым психотическим эпизодом [23]. Несмотря на то что систематический обзор исследований эффективности психообразования у пациентов с шизофренией показал, что это вмешательство уменьшает число рецидивов, повторных госпитализаций и способствует соблюдению режима приема лекарств [24], оно не включено в зарубежные руководства по лечению шизофрении [12]. Исследователи отмечают, что необходимы более выверенные по дизайну, более четко проведенные и описанные рандомизированные исследования, демонстрирующие эффективность психообразования [22].

Еще одним психосоциальным вмешательством, имеющим высокий потенциал применения у пациентов с шизофренией, является терапия контроля приверженности. Это краткое и прагматичное вмешательство, сочетающее методы и принципы мотивационного интервью, психообразования и когнитивной терапии. Оно направлено на улучшение приверженности к предварительно назначенным препаратам для повышения их эффективности в уменьшении выраженности симптомов, повышения качества жизни и снижения числа рецидивов [25]. Для улучшения приверженности к лечению используют также другие стратегии, включая поддержку и обучение со стороны семьи и/или врача, напоминания в текстовых сообщениях и по телефону [26]. При этом проведенный в 2020 г. Ventriglio A. и соавторами обзор показал, что даже если приверженность к приему лекарств является важнейшим ключевым элементом для успешного лечения шизофрении, международные руководства заключают, что данные об эффективности этого метода все еще не являются согласованными [12]. Это может свидетельствовать об отсутствии в международной литературе конкретных доказательств высокого уровня терапии контроля приверженности (например, РКИ), что противоречит повседневной клинической практике, основанной на комплексе практических мероприятий, направленных на повышение уровня приверженности лечению среди пациентов с психозами. Кроме того, неполное соответствие клинических рекомендаций и руководств реальной психиатрической практике может говорить о том, что необходимо содействовать обновлению международных рекомендаций в соответствии с последними клиническими и исследовательскими данными [12].

Растет интерес исследователей к еще одному методу реабилитации при шизофрении – когнитивной ремедиации. Целью вмешательства является устойчивое и общее улучшение когнитивных процессов (внимания, памяти, исполнительских функций, социальных когниций или метакогниций), а основной задачей является минимизация влияния когнитивных

нарушений на повседневное функционирование [6]. Систематический обзор и метаанализ 130 РКИ с участием 8851 пациента с шизофренией показали, что когнитивная ремедиация была эффективна в отношении улучшения когнитивного функционирования. Активный и подготовленный терапевт, структурированное развитие когнитивных стратегий и интеграция с психосоциальной реабилитацией были решающими компонентами эффективности когнитивной ремедиации [27]. В отечественных клинических рекомендациях когнитивная ремедиация рекомендуется для применения у больных шизофренией в рамках клиники первого эпизода и при хроническом течении заболевания, а к числу противопоказаний отнесено острое психотическое состояние с дезорганизованным поведением [6].

В систематическом обзоре и сетевом метаанализе 72 исследований ($n = 10\ 364$) эффективности психосоциальных и психологических интервенций по предотвращению рецидива при шизофрении были проанализированы 20 вмешательств, применяемых в основном в качестве дополнения к лечению антипсихотиками. Установлено, что семейные вмешательства (отношение шансов (ОШ) 0,35; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,24–0,52), программы по предотвращению рецидива (ОШ 0,33; 95 % ДИ 0,14–0,79), КПТп (ОШ 0,45; 95 % ДИ 0,27–0,75), семейное психообразование (ОШ 0,56; 95 % ДИ 0,39–0,82), интегративные вмешательства (ОШ 0,62; 95 % ДИ 0,44–0,87) и психообразование пациентов (ОШ 0,63; 95 % ДИ 0,42–0,94) снижают риск рецидива по сравнению с обычным лечением в перспективе одного года [11].

Медицинская реабилитация при шизофрении рекомендована к проведению уже на подостром этапе заболевания с продолжением на стадии формирования ремиссии и в ремиссии, что может быть осуществлено при проведении реабилитации в условиях стационара, а затем в условиях дневного стационара и амбулаторно [6]. В России рекомендовано применение следующих методов психосоциальной реабилитации при лечении шизофрении у взрослых: семейная терапия (уровень достоверности доказательств (УДД) – 1; уровень убедительности рекомендации (УУР) – В), программы поддерживаемого трудоустройства (УДД – 1; УУР – В), когнитивно-поведенческая терапия (УДД – 1; УУР – В), когнитивная ремедиация (УДД – 1; УУР – В), тренинг социальных навыков (УДД – 1; УУР – В) и психообразование (УДД – 5; УУР – С). Немаловажным является и решение других задач лечения (например, формирование сети социальной поддержки; решение проблем в межличностных, семейных или интимных отношениях; помощь в жизненных ситуациях; работа с травматическим опытом; помощь в решении проблем с учебной или рабочей; социальная поддержка в случае актуальных финансовых трудностей и др.). Все вышеперечисленные вмешательства, применяемые в комплексе вместе с антипсихотической терапией, могут удовлетворить нерешенные потребности в лечении шизофрении и, в частности, улучшить психосоциальное функционирование пациентов и способствовать повышению приверженности к лечению и предотвращению рецидивов.

Совместное принятие решений о лечении и его роль в повышении приверженности к терапии

При рассмотрении вопроса о медикаментозном лечении клиницисты должны оценить предпочтения, ожидания и опасения пациента для разработки индивидуальной стратегии лечения. В общей медицинской среде тип принятия решений зависит от баланса, достигнутого в отношениях между врачом и пациентом, и располагается в пределах континуума, начиная от патерналистского (пассивный стиль под руководством врача), совместного принятия решений и заканчивая активным стилем под руководством пациента (также известным как информированный стиль) [28]. Развертывание и результаты такого процесса зависят от переменных, обеспечивающих этот процесс, связанных: 1) с пациентами и их личными установками/предпочтениями, когнитивным функционированием, уровнем самостигматизации; 2) со специалистами здравоохранения с точки зрения стаж работы и профессиональной роли [29]; 3) с контекстуальными и неспецифическими факторами, такими как навыки общения (вербальное и невербальное поведение), обстановка, терапевтический альянс и др. [30]. Само по себе вовлечение пациентов в выбор терапии недостаточно для повышения фармакологической приверженности, если в то же время не проводится постоянная работа по оценке динамики состояния и взаимодействию пациента с членами терапевтической команды. При инклюзивном подходе (совместное принятие решений) врач дает пациенту возможность участвовать в разработке собственной стратегии лечения, предоставляя ему четкую и исчерпывающую медицинскую информацию, прислушиваясь к предпочтениям и приоритетам пациента и содействуя его оценкам для принятия взвешенного обоснованного решения [31, 32].

Показано, что совместное принятие решений оказывает положительное влияние на уровень удовлетворенности пациента и его приверженность лечению, а также на качество жизни и расширение возможностей [33]. Наоборот, пассивное согласие больного на лечение приводит к ухудшению терапевтического альянса, на что также негативно влияют когнитивный дефицит больных и низкая критичность к наличию психического расстройства [34]. Когда пациенты вовлечены в процесс принятия решений относительно собственного здоровья и ухода, они тщательно обдумывают варианты и, скорее всего, будут более ответственно подходить к вопросам выполнения назначений. Устойчивое улучшение отношения пациентов к препарату может способствовать повышению комплаентности пациентов [35]. Все больше данных указывает на защитную роль позитивного отношения к лечению и субъективно ощущаемого благополучия пациентов в отношении риска рецидива и повторной госпитализации [36, 37]. Систематический обзор и метаанализ исследований влияния совместного принятия решений о лечении на результаты лечения психических расстройств показали, что для людей с психозом внедрение совместного принятия реше-

ний о лечении, по-видимому, положительно влияет на показатели расширения прав и возможностей, связанных с лечением [38]. Более того, доказано, что совместный процесс принятия решений пациента с врачом повышает приверженность к назначенному лечению и улучшает долгосрочные результаты терапии [32].

Особое значение в этой связи приобретает предоставление пациентам и лицам, осуществляющим уход, информации о стратегиях преодоления кризисов. Опрос пациентов с психическими расстройствами показал, что к числу основных стратегий совладания с кризисом получатели психиатрической помощи относят повышение активности (как физической, так и интеллектуальной, направленной на получение удовольствия), взаимодействие с людьми, прием лекарств и управление эмоциями [39]. Важно помнить, что пациенты хотят, чтобы во время кризиса им оказывали помощь, проявляя к ним уважение, они имели достаточные сведения о симптомах заболевания и были вовлечены в терапевтический процесс, лечение было бы непрерывным, последовательным и ясным [40], что подтверждает стремление пациентов к применению подхода совместного принятия решений даже в рамках кризисных ситуаций.

Роль медикаментозного комплаенса в предотвращении рецидивов

Поскольку рецидивы шизофрении связаны с повышенным риском клинического и функционального ухудшения, прогрессированием заболевания, ухудшением ответа на лечение и, следовательно, повышением риска формирования резистентности к терапии, важность поддерживающего лечения антипсихотиками при шизофрении не вызывает сомнений [41]. Тем не менее несоблюдение режима приема терапии является распространенным явлением при психотических расстройствах и представляет собой основной фактор, определяющий рецидивы и повторные госпитализации, что снижает вероятность восстановления [37, 42]. Доля пациентов, не соблюдающих режим приема лекарств при шизофрении, варьируется от 34 до 81 % в зависимости от метода оценки и используемой метрики, при этом многие исследователи сообщают о показателях около 50 % [43–45].

Для повышения комплаентности к терапии пациенту может быть предложен переход на другой пероральный антипсихотик или инъекционный антипсихотик длительного действия [46, 47]. В руководствах по лечению шизофрении в настоящее время рекомендуется использование пролонгированных инъекционных антипсихотиков второго поколения не только у пациентов с недостаточной приверженностью к терапии, но и у тех пациентов, которые предпочитают такую форму лечения [25]. Инъекционные антипсихотики второго поколения длительного действия описываются как все более ценная опция для улучшения приверженности и широкого спектра других клинических и социальных результатов, включая снижение

затрат на здравоохранение [48–51]. При графике приема от 2 раз в неделю до 1 раза в 3 месяца пролонгированные инъекционные антипсихотики могут улучшить результаты лечения пациентов с шизофренией [52–54]. Недавнее клиническое исследование показало эффективность пролонгированных инъекционных антипсихотиков второго поколения для лечения обострений шизофрении [55].

Несмотря на их потенциальные преимущества, пролонгированные инъекционные антипсихотики по-прежнему используются недостаточно, особенно на ранних сроках заболевания, во время которых их применение могло бы снизить риск плохих исходов, связанных с низкой приверженностью к лечению [7, 56]. Так, в США только 15–28 % пациентов с шизофренией получают длительную антипсихотическую терапию в инъекционной пролонгированной форме [58]. В Европе 40 % клиницистов используют пролонгированные инъекционные антипсихотики для лечения первого психотического эпизода [59], а значительная часть врачей склонна применять пролонгированные инъекционные антипсихотики только у пациентов с длительным течением заболевания и плохим комплаенсом [60].

Проведенное в России эпидемиологическое исследование организации помощи больным с первым психотическим эпизодом показало, что пролонгированные инъекционные антипсихотики назначались лишь 10,8 % больных (пролонгированные инъекционные антипсихотики второго поколения – 3,2 %) [61]. Результаты опроса больных показывают, что в отечественном психиатрическом здравоохранении одной из проблем, препятствующих более широкому применению пролонгированных антипсихотических препаратов, является низкий уровень информированности пациентов обо всем спектре имеющихся возможностей медикаментозной терапии [62]. Более широкое и раннее использование инъекционных пролонгированных антипсихотиков второго поколения подчеркивается в последних научно обоснованных рекомендациях [63, 64].

Инъекционные антипсихотики длительного действия позволяют повысить степень контроля за соблюдением режима приема терапии и снижают риск ее неправильного приема [65, 66], а также эффективны в предотвращении рецидивов и повторных госпитализаций [65, 67]. Крупномасштабные исследования последних лет подтверждают роль пролонгированных антипсихотиков в улучшении приверженности к лечению у пациентов с шизофренией. Так, пациенты с шизофренией ($n = 5638$), переведенные на пролонгированные инъекционные антипсихотики, имели более высокую приверженность к терапии в течение периода наблюдения в 1 год, для них риск прекращения лечения антипсихотиками был на 20 % меньше по сравнению с риском для пациентов, получавших антипсихотики перорально [26].

В другом исследовании ретроспективно были проанализированы данные пациентов с шизофренией из Германии ($n = 2650$), которым инициировали терапию инъекционными пролонгированными антипсихотиками или сменили пероральные антипсихотики на инъекционные в период 2012–2016 гг.

Пациенты, получавшие терапию инъекционными пролонгированными антипсихотиками, имели лучшую приверженность лечению (35,4 против 11,6 %) и более длительный период времени до прекращения лечения (216 [95 % ДИ 193–249] против 50 [95 % ДИ 46–56] дней), чем пациенты, получавшие антипсихотики перорально [68].

Переход на поддерживающую антипсихотическую терапию в пролонгированной инъекционной форме положительно влияет на степень субъективной удовлетворенности состоянием (в том числе в аспекте улучшения качества жизни), а также на отношение к самому лечению [35]. Применение инъекционных антипсихотиков-пролонгов второго поколения способствует повышению качества жизни, улучшению социального функционирования, превенции суицидов и снижению смертности пациентов с шизофренией [69, 70]. Результаты недавно опубликованного метаанализа продемонстрировали, что инъекционные пролонгированные антипсихотики ассоциируются с улучшением приверженности к лечению и значительными клиническими преимуществами, такими как снижение числа госпитализаций и обращений в скорую помощь по сравнению с пероральными антипсихотиками [51].

Совместное принятие решений при лечении шизофрении может быть особенно эффективным при назначении инъекционных пролонгированных антипсихотиков, поскольку у пациента могут быть предубеждения и необоснованные страхи, связанные с формой введения препарата, которые врач должен разрешить [32]. Пациент-центрированный подход к терапии актуализирует применение инъекционных антипсихотиков-пролонгов второго поколения как препаратов, повышающих качество жизни, улучшающих социальное функционирование и снижающих смертность пациентов [71].

В ряду пролонгированных инъекционных антипсихотиков, доступных для клинического применения в России, особое место занимает палиперидона пальмитат – антипсихотик второго поколения, продемонстрировавший высокую эффективность в рамках как купирующей, так и противорецидивной терапии, а также как средство повышения приверженности к терапии. Например, палиперидона пальмитат имел лучший результат среди пролонгированных антипсихотиков при оценке вероятности продолжения приема антипсихотиков длительного действия в течение 12 месяцев после первичного назначения [72]. Двухлетнее наблюдение за применением палиперидона пальмитата для поддерживающей терапии шизофрении в клинической практике также продемонстрировало его высокую эффективность в отношении предотвращения рецидивов: 90 % пациентов оставались на одной и той же дозе палиперидона пальмитата 3-месячного действия в течение всего периода лечения, при этом рецидив был зарегистрирован только у 9 % пациентов [73]. Общенациональные проспективные данные из финских регистров здравоохранения по всем лицам с опытом стационарного лечения по поводу шизофрении в Финляндии в период 1972–2014 гг. продемонстрировали, что пролонгированная инъекционная форма оланзапина (недоступна

в России), клозапин и пролонгированная инъекционная форма палиперидона были связаны с самым низким риском повторной госпитализации в психиатрический стационар [74]. В сетевом метаанализе эффективности (профилактике рецидивов) и приемлемости инъекционных антипсихотиков длительного действия при применении в качестве поддерживающей терапии взрослых пациентов с неаффективными психозами наибольшую эффективность по сравнению с плацебо показали палиперидона пальмитат 3-месячного действия и инъекционная форма арипипразола (недоступна в России) [75].

Заключение

Таким образом, в арсенале врача-психиатра в настоящее время имеется комплекс немедикаментозных и медикаментозных средств, направленных на улучшение приверженности к терапии и, как следствие, на достижение положительного исхода лечения пациентов с шизофренией. Не вызывает сомнений, что основой лечения шизофрении является антипсихотическая терапия, эффективность применения которой зависит в том числе от долгосрочной приверженности к ее приему. Применение пролонгиро-

ванных антипсихотиков второго поколения помогает в достижении всех целей терапии шизофрении, в том числе за счет улучшения комплаенса и снижения риска несоблюдения режима лечения. При лечении шизофрении следует применять как фармакологические, так и нефармакологические подходы к лечению, при этом всегда важно учитывать стратегии, направленные на обеспечение приверженности к лечению, в том числе использование подхода совместного принятия решений.

Одним из немедикаментозных вмешательств выбора для снижения риска рецидива при шизофрении являются когнитивно-поведенческая терапия психозов, семейные вмешательства и психообразование, причем возможно комбинирование этих вмешательств. Важно также использовать в лечении шизофрении все доступные методы, показанные конкретному пациенту, комбинируя современную безопасную антипсихотическую терапию с психосоциальными вмешательствами, направленными на повышение приверженности к терапии. Комплексный подход в лечении шизофрении позволит предотвратить рецидивы и улучшить психосоциальное функционирование пациентов, чтобы способствовать их восстановлению в долгосрочной перспективе.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Mosolov S.N. Sovremennyy etap razvitiya psikhofarmakoterapii // Russkii meditsinskiy zhurnal. – 2002. – T. 10, № 12–13. – С. 45–49.
- Karpenko O.A. Komplains i kritika k sostoyaniyu kak faktory vosstanovleniya patsientov s rasstroystvami shizofrenicheskogo spektra // Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova. – 2022. – T. 122, № 1–2. – С. 41–48. – DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro202212201241>
- Altamura A.C., Fagiolini A., Galderisi S. et al. Integrated treatment of schizophrenia // Journal of Psychopathology. – 2015. – Vol. 21. – Pp. 168–193.
- Juckel G., de Bartolomeis A., Gorwood Ph. et al. Towards a framework for treatment effectiveness in schizophrenia // Neuropsychiatric Disease and Treatment. – 2014. – No. 10. – Pp. 1867–1878.
- Remington G., Foussias G., Agid O. Progress in defining optimal treatment outcome in schizophrenia // CNS Drugs. – 2010. – Vol. 24 (1). – Pp. 9–20.
- Шизофрения. Клинические рекомендации. Взрослые / Минздрав РФ. – М., 2021. – 134 с. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/451_2 (дата обращения 12.07.2022).
- Barry S.J.E., Gaughan T.M., Hunter R. Schizophrenia // BMJ Clinical Evidence. – 2012. – Art. 1007.
- Miyamoto S., Miyake N., Jarskog L.F. et al. Pharmacological treatment of schizophrenia: A critical review of the pharmacology and clinical effects of current and future therapeutic agents // Molecular Psychiatry. – 2012. – Vol. 17 (12). – Pp. 1206–1227.
- Лиманкин О.В., Трущелев С.А. Психосоциальная реабилитация больных с психическими расстройствами и расстройствами поведения // Российский психиатрический журнал. – 2019. – № 6. – С. 4–15.
- Mueser K.T., Deavers F., Penn D.L., Cassisi J.E. Psychosocial treatments for schizophrenia // Annual Review of Clinical Psychology. – 2013. – Vol. 9. – Pp. 465–497.
- Bighelli I., Rodolico A., Garcia-Mieres H. et al. Psychosocial and psychological interventions for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis // Lancet Psychiatry. – 2021. – Vol. 8 (11). – Pp. 969–980. – DOI: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00243-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00243-1)
- Ventriglio A., Ricci F., Magnifico G. et al. Psychosocial interventions in schizophrenia: Focus on guidelines // Int J Soc Psychiatry. – 2020. – Vol. 66 (8). – Pp. 735–747. – DOI: <https://doi.org/10.1177/0020764020934827>
- Jones C., Cormac I., Silveira da Mota Neto J.I., Campbell C. Cognitive behaviour therapy for schizophrenia // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2004. – Iss. 4. – CD000524. – DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000524.pub2>
- Morrison A.P., Renton J.C., Dunn H., et al. Cognitive therapy for psychosis: A formulation based approach. – Brunner-Routledge, 2004. – Pp. 85–104.
- Mosolov S.N. Sovremennyy etap razvitiya psikhofarmakoterapii // Russkii meditsinskiy zhurnal. – 2002. – T. 10, № 12–13. – С. 45–49.
- Karpenko O.A. Komplains i kritika k sostoyaniyu kak faktory vosstanovleniya patsientov s rasstroystvami shizofrenicheskogo spektra // Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova. – 2022. – T. 122, № 1–2. – С. 41–48. – DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro202212201241>
- Altamura A.C., Fagiolini A., Galderisi S. et al. Integrated treatment of schizophrenia // Journal of Psychopathology. – 2015. – Vol. 21. – Pp. 168–193.
- Juckel G., de Bartolomeis A., Gorwood Ph. et al. Towards a framework for treatment effectiveness in schizophrenia // Neuropsychiatric Disease and Treatment. – 2014. – No. 10. – Pp. 1867–1878.
- Remington G., Foussias G., Agid O. Progress in defining optimal treatment outcome in schizophrenia // CNS Drugs. – 2010. – Vol. 24 (1). – Pp. 9–20.
- Shizofreniya. Klinicheskie rekomendatsii. Vzroslye / Minzdrav RF. – М., 2021. – 134 с. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/451_2 (дата обращения 12.07.2022).
- Barry S.J.E., Gaughan T.M., Hunter R. Schizophrenia // BMJ Clinical Evidence. – 2012. – Art. 1007.
- Miyamoto S., Miyake N., Jarskog L.F. et al. Pharmacological treatment of schizophrenia: A critical review of the pharmacology and clinical effects of current and future therapeutic agents // Molecular Psychiatry. – 2012. – Vol. 17 (12). – Pp. 1206–1227.
- Limankin O.V., Trushchelev S.A. Psikhosotsial'naya reabilitatsiya bol'nykh s psikhicheskimi rasstroystvami i rasstroystvami povedeniya // Rossiiskii psikiatricheskii zhurnal. – 2019. – № 6. – С. 4–15.
- Mueser K.T., Deavers F., Penn D.L., Cassisi J.E. Psychosocial treatments for schizophrenia // Annual Review of Clinical Psychology. – 2013. – Vol. 9. – Pp. 465–497.
- Bighelli I., Rodolico A., Garcia-Mieres H. et al. Psychosocial and psychological interventions for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis // Lancet Psychiatry. – 2021. – Vol. 8 (11). – Pp. 969–980. – DOI: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00243-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00243-1)
- Ventriglio A., Ricci F., Magnifico G. et al. Psychosocial interventions in schizophrenia: Focus on guidelines // Int J Soc Psychiatry. – 2020. – Vol. 66 (8). – Pp. 735–747. – DOI: <https://doi.org/10.1177/0020764020934827>
- Jones C., Cormac I., Silveira da Mota Neto J.I., Campbell C. Cognitive behaviour therapy for schizophrenia // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2004. – Iss. 4. – CD000524. – DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000524.pub2>
- Morrison A.P., Renton J.C., Dunn H., et al. Cognitive therapy for psychosis: A formulation based approach. – Brunner-Routledge, 2004. – Pp. 85–104.

15. Claxton M., Onwumere J, Fornells-Ambrojo M. Do Family interventions improve outcomes in early psychosis? A systematic review and meta-analysis // *Front Psychol.* – 2017. – Vol. 8. – Art. 371. – DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00371>
16. Onwumere J, Bebbington P., Kuipers E. Family interventions in early psychosis: specificity and effectiveness // *Epidemiol Psychiatr Sci.* – 2011. – Vol. 20. – Pp. 113–119. – DOI: <https://doi.org/10.1017/S2045796011000187>
17. Lehman A.F. Vocational rehabilitation in schizophrenia // *Schizophr Bull.* – 1995. – Vol. 21 (4). – Pp. 645–656. – DOI: <https://doi.org/10.1093/schbul/21.4.645>
18. Church H.R., Seewald P.M., Clark J.M.R. et al. Predictors of work outcomes following supported employment in veterans with a history of traumatic brain injury // *NeuroRehabilitation.* – 2019. – Vol. 44 (3). – Pp. 333–339. – DOI: <https://doi.org/10.3233/nre-182631>
19. Turner D.T., McGlanaghy E., Cuijpers P. et al. A Meta-analysis of social skills training and related interventions for psychosis // *Schizophr Bull.* – 2018. – Vol. 44 (3). – Pp. 475–491. – DOI: <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx146>
20. Almerie M.G., Okba Al Marhi M., Jawoosh M. et al. Social skills programmes for schizophrenia // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2015. – Vol. 6. – CDO09006. – DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CDO09006.pub2>
21. Данилова С.В. Роль психообразования в улучшении качества психиатрической помощи // *Российский психиатрический журнал.* – 2011. – № 4. – С. 36–40.
22. Семенова Н.Д., Кузьменко А.Ю., Костюк Г.П. Психообразование: проблемы и направления исследований // *Обзор психиатрии и медицинской психологии.* – 2016. – № 4. – С. 3–11.
23. Карпенко О.А. Влияние психообразования на комплаентность пациентов с первым психотическим эпизодом в условиях стационара // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* – 2020. – Т. 120, № 6–2. – С. 92–98. – DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro202012006292>
24. Xia J., Merinder L.B., Belgamwar M.R. Psychoeducation for schizophrenia // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2011. – Vol. 6. – CDO02831. – DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CDO02831.pub2>
25. Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management. – National Institute for Health and Care Excellence, 2014. – Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg178> (accessed July 18, 2022).
26. Greene M., Yan T., Chang E. et al. Medication adherence and discontinuation of long-acting injectable versus oral antipsychotics in patients with schizophrenia or bipolar disorder // *Journal of Medical Economics.* – 2018. – Vol. 21 (2). – Pp. 127–134. – DOI: <https://doi.org/10.1080/13696998.2017.1379412>
27. Vita A., Barlati S., Ceraso A. et al. Effectiveness, core elements, and moderators of response of cognitive remediation for schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials // *JAMA Psychiatry.* – 2021. – Vol. 78 (8). – Pp. 848–858. – DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.0620>
28. Slade M. Implementing shared decision making in routine mental health care // *World Psychiatry.* – 2017. – Vol. 16 (2). – Pp. 146–153.
29. Luciano M., Sampogna G., Del Vecchio V. et al. When does shared decision making is adopted in psychiatric clinical practice? Results from a European multicentric study // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* – 2020. – Vol. 270 (6). – Pp. 645–653. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s00406-019-01031-y>
30. Tiffen J., Corbridge S., Slimmer L. Enhancing clinical decision making: Development of a contiguous definition and conceptual framework // *J Prof Nurs.* – 2014. – Vol. 30 (5). – Pp. 399–405.
31. Fukui S., Salyers M.P., Matthias M.S. et al. Predictors of shared decision making and level of agreement between consumers and providers in psychiatric care // *Community Ment Health J.* – 2014. – Vol. 50 (4). – Pp. 375–382.
32. Fiorillo A., Barlati S., Bellomo A. et al. The role of shared decision-making in improving adherence to pharmacological treatments in patients with schizophrenia: a clinical review // *Annals of General Psychiatry.* – 2020. – Vol. 19. – Art. 43. – DOI: <https://doi.org/10.1186/s12991-020-00293-4>
33. Matthias M.S., Salyers M.P., Rollins A.L., Frankel R.M. Decision making in recovery-oriented mental health care // *Psychiatr Rehabil.* – 2012. – Vol. 35. – Pp. 305–314.
34. Сорокин М.Ю., Лутова Н.Б., Вид В.Д. Роль подсистемы мотивации к лечению в общей структуре комплаенса у больных при проведении психофармакотерапии // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* – 2016. – № 116 (4). – С. 32–36. – DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro20161164132-36>
35. Pietrini F., D'Anna G., Tatini L. et al. Changes in attitude towards LAI antipsychotic maintenance treatment: A two-year follow-up study // *European Psychiatry.* – 2018. – Vol. 53. – Pp. 58–65. – DOI: <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpsy.2018.06.002>
36. Vothknecht S., Schoevers R.A., de Haan L. Subjective well-being in schizophrenia as measured with the subjective well-being under neuroleptic treatment scale: a review // *Aust N Z J Psychiatry.* – 2011. – Vol. 45. – Pp. 182–192.
37. Kane J.M., Kishimoto T., Correll C.U. Non-adherence to medication in patients with psychotic disorders: epidemiology, contributing factors and management strategies // *World Psychiatry.* – 2013. – Vol. 12. – Pp. 216–226.
38. Stovell D., Morrison A.P., Panayiotou M., Hutton P. Shared treatment decision-making and empowerment-related outcomes in psychosis: systematic review and meta-analysis // *The British Journal of Psychiatry.* – 2016. – Vol. 209 (1). – Pp. 23–28. – DOI: <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.114.158931>
15. Claxton M., Onwumere J, Fornells-Ambrojo M. Do Family interventions improve outcomes in early psychosis? A systematic review and meta-analysis // *Front Psychol.* – 2017. – Vol. 8. – Art. 371. – DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00371>
16. Onwumere J, Bebbington P., Kuipers E. Family interventions in early psychosis: specificity and effectiveness // *Epidemiol Psychiatr Sci.* – 2011. – Vol. 20. – Pp. 113–119. – DOI: <https://doi.org/10.1017/S2045796011000187>
17. Lehman A.F. Vocational rehabilitation in schizophrenia // *Schizophr Bull.* – 1995. – Vol. 21 (4). – Pp. 645–656. – DOI: <https://doi.org/10.1093/schbul/21.4.645>
18. Church H.R., Seewald P.M., Clark J.M.R. et al. Predictors of work outcomes following supported employment in veterans with a history of traumatic brain injury // *NeuroRehabilitation.* – 2019. – Vol. 44 (3). – Pp. 333–339. – DOI: <https://doi.org/10.3233/nre-182631>
19. Turner D.T., McGlanaghy E., Cuijpers P. et al. A Meta-analysis of social skills training and related interventions for psychosis // *Schizophr Bull.* – 2018. – Vol. 44 (3). – Pp. 475–491. – DOI: <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx146>
20. Almerie M.G., Okba Al Marhi M., Jawoosh M. et al. Social skills programmes for schizophrenia // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2015. – Vol. 6. – CDO09006. – DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CDO09006.pub2>
21. Danilova S.V. Rol' psikhobrazovaniya v uluchshenii kachestva psikiatricheskoi pomoshchi // *Rossiiskii psikiatricheskii zhurnal.* – 2011. – № 4. – С. 36–40.
22. Semenova N.D., Kuz'menko A.Yu., Kostyuk G.P. Psikhobrazovanie: problemy i napravleniya issledovaniy // *Obozrenie psikiatrii i meditsinskoi psikhologii.* – 2016. – № 4. – С. 3–11.
23. Karpenko O.A. Vliyaniye psikhobrazovaniya na komplaentnost' patsientov s pervym psikhoticheskim epizodom v usloviyakh statsionara // *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* – 2020. – Т. 120, № 6–2. – С. 92–98. – DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro202012006292>
24. Xia J., Merinder L.B., Belgamwar M.R. Psychoeducation for schizophrenia // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2011. – Vol. 6. – CDO02831. – DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CDO02831.pub2>
25. Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management. – National Institute for Health and Care Excellence, 2014. – Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg178> (accessed July 18, 2022).
26. Greene M., Yan T., Chang E. et al. Medication adherence and discontinuation of long-acting injectable versus oral antipsychotics in patients with schizophrenia or bipolar disorder // *Journal of Medical Economics.* – 2018. – Vol. 21 (2). – Pp. 127–134. – DOI: <https://doi.org/10.1080/13696998.2017.1379412>
27. Vita A., Barlati S., Ceraso A. et al. Effectiveness, core elements, and moderators of response of cognitive remediation for schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials // *JAMA Psychiatry.* – 2021. – Vol. 78 (8). – Pp. 848–858. – DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.0620>
28. Slade M. Implementing shared decision making in routine mental health care // *World Psychiatry.* – 2017. – Vol. 16 (2). – Pp. 146–153.
29. Luciano M., Sampogna G., Del Vecchio V. et al. When does shared decision making is adopted in psychiatric clinical practice? Results from a European multicentric study // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* – 2020. – Vol. 270 (6). – Pp. 645–653. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s00406-019-01031-y>
30. Tiffen J., Corbridge S., Slimmer L. Enhancing clinical decision making: Development of a contiguous definition and conceptual framework // *J Prof Nurs.* – 2014. – Vol. 30 (5). – Pp. 399–405.
31. Fukui S., Salyers M.P., Matthias M.S. et al. Predictors of shared decision making and level of agreement between consumers and providers in psychiatric care // *Community Ment Health J.* – 2014. – Vol. 50 (4). – Pp. 375–382.
32. Fiorillo A., Barlati S., Bellomo A. et al. The role of shared decision-making in improving adherence to pharmacological treatments in patients with schizophrenia: a clinical review // *Annals of General Psychiatry.* – 2020. – Vol. 19. – Art. 43. – DOI: <https://doi.org/10.1186/s12991-020-00293-4>
33. Matthias M.S., Salyers M.P., Rollins A.L., Frankel R.M. Decision making in recovery-oriented mental health care // *Psychiatr Rehabil.* – 2012. – Vol. 35. – Pp. 305–314.
34. Sorokin M.Yu., Lutova N.B., Vid V.D. Rol' podsistemy motivatsii k lecheniyu v obshchei strukture komplaensa u bol'nykh pri provedenii psikhofarmakoterapii // *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* – 2016. – № 116 (4). – С. 32–36. – DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro20161164132-36>
35. Pietrini F., D'Anna G., Tatini L. et al. Changes in attitude towards LAI antipsychotic maintenance treatment: A two-year follow-up study // *European Psychiatry.* – 2018. – Vol. 53. – Pp. 58–65. – DOI: <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpsy.2018.06.002>
36. Vothknecht S., Schoevers R.A., de Haan L. Subjective well-being in schizophrenia as measured with the subjective well-being under neuroleptic treatment scale: a review // *Aust N Z J Psychiatry.* – 2011. – Vol. 45. – Pp. 182–192.
37. Kane J.M., Kishimoto T., Correll C.U. Non-adherence to medication in patients with psychotic disorders: epidemiology, contributing factors and management strategies // *World Psychiatry.* – 2013. – Vol. 12. – Pp. 216–226.
38. Stovell D., Morrison A.P., Panayiotou M., Hutton P. Shared treatment decision-making and empowerment-related outcomes in psychosis: systematic review and meta-analysis // *The British Journal of Psychiatry.* – 2016. – Vol. 209 (1). – Pp. 23–28. – DOI: <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.114.158931>

39. Lequin P., Ferrari P., Suter C. et al. The joint crisis plan: A powerful tool to promote mental health // *Front Psychiatry*. – 2021. – Vol. 12. – Art. 621436. – DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.621436>
40. Farrelly S., Brown G., Rose D. et al. What service users with psychotic disorders want in a mental health crisis or relapse: thematic analysis of joint crisis plans // *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. – 2014. – Vol. 49 (10). – Pp. 1609–1617. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s00127-014-0869-1>.
41. Emsley R., Chiliza B., Asmal L. The evidence for illness progression after relapse in schizophrenia // *Schizophr Res*. – 2013. – Vol. 148. – Pp. 117–121.
42. Усов Г.М., Коломыцев Д.Ю. Терапевтический альянс врача и пациента и его роль в лечении шизофрении // *Современная терапия психических расстройств*. – 2021. – № 4. – С. 14–21. – DOI: <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2021.74.34.002>
43. Garcia S., Martinez-Cengotitabengoa M., Lopez-Zurbano S., et al. Adherence to antipsychotic medication in bipolar disorder and schizophrenic patients: a systematic review // *J Clin Psychopharmacol*. – 2016. – Vol. 36. – Pp. 355–371.
44. Velligan D.I., Sajatovic M., Hatch A. et al. Why do psychiatric patients stop antipsychotic medication? A systematic review of reasons for nonadherence to medication in patients with serious mental illness // *Patient Prefer Adherence*. – 2017. – Vol. 11. – Pp. 449–468.
45. Chumakov E.M., Petrova N.N., Limankin O.V. Characteristics of the response to treatment in outpatients with the first episode of schizophrenia spectrum disorders // *Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine*. – 2019. – Vol. 14 (3). – Pp. 216–225. – DOI: <https://doi.org/10.21638/spbu11.2019.304>
46. Leucht S., Heres S. Epidemiology, clinical consequences, and psychosocial treatment of nonadherence in schizophrenia // *J Clin Psychiatry*. – 2006. – Vol. 67, suppl. 5. – Pp. 3–8.
47. Potkin S., Bera R., Zubek D. et al. Patient and prescriber perspectives on long-acting injectable (LAI) antipsychotics and analysis of in-office discussion regarding LAI treatment for schizophrenia // *BMC Psychiatry*. – 2013. – Vol. 13. – Art. 261.
48. Любов Е.Б., Фролов М.Ю., Чапурин С.А., Чурилин Ю.Ю. Фармакоэкономические аспекты длительного лечения палиперидоном пальмитатом больных с первым эпизодом шизофрении // *Социальная и клиническая психиатрия*. – 2014. – Т. 24, № 3. – С. 57–66.
49. Stahl S.M. Long-acting injectable antipsychotics: shall the last be first? // *CNS Spectr*. – 2014. – Vol. 19. – Pp. 3–5.
50. Lachaine J., Lapierre M.-E., Abdalla N. et al. Impact of switching to long-acting injectable antipsychotics on health services use in the treatment of schizophrenia // *Can J Psychiatry*. – 2015. – Vol. 60. – Pp. 40–47.
51. Lin D., Thompson-Leduc P., Ghelerter I. et al. Real-world evidence of the clinical and economic impact of long-acting injectable versus oral antipsychotics among patients with schizophrenia in the united states: a systematic review and meta-analysis // *CNS Drugs*. – 2021. – Vol. 35 (5). – Pp. 469–481. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s40263-021-00815-y>
52. Lafeuille M.-H., Laliberte-Auger F., Lefebvre P. et al. Impact of atypical long-acting injectable versus oral antipsychotics on rehospitalization rates and emergency room visits among relapsed schizophrenia patients: a retrospective database analysis // *BMC Psychiatry*. – 2013. – Vol. 13. – Art. 221.
53. Miyamoto S., Wolfgang Fleischhacker W. The use of long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia // *Curr Treat Options Psychiatry*. – 2017. – Vol. 4. – Pp. 117–126.
54. Pilon D., Muser E., Lefebvre P. et al. Adherence, healthcare resource utilization and Medicaid spending associated with once-monthly Paliperidone Palmitate versus oral atypical antipsychotic treatment among adults recently diagnosed with schizophrenia // *BMC Psychiatry*. – 2017. – Vol. 17. – Art. 207.
55. Weiden P.J., Claxton A., Kunovac J. et al. Efficacy and safety of a 2-month formulation of aripiprazole lauroxil with 1-day initiation in patients hospitalized for acute schizophrenia transitioned to outpatient care: phase 3, randomized, double-blind, active-control ALPINE study // *J Clin Psychiatry*. – 2020. – Vol. 81 (3). – Art. 19m13207. – DOI: <https://doi.org/10.4088/JCP.19m13207>
56. Carpenter W.T.J., Buchanan R.W. Expanding therapy with long-acting antipsychotic medication in patients with schizophrenia // *JAMA Psychiat*. – 2015. – Vol. 72 (8). – Pp. 745–746.
57. Parellada E., Bioque M. Barriers to the use of long-acting injectable antipsychotics in the management of schizophrenia // *CNS Drugs*. – 2016. – Vol. 30. – Pp. 689–701.
58. Isohanni M., Miettunen J., Jääskeläinen E. et al. Under-utilized opportunities to optimize medication management in long-term treatment of schizophrenia // *World Psychiatry*. – 2018. – Vol. 17 (2). – Pp. 172–173.
59. Geerts P., Martinez G., Schreiner A. Attitudes towards the administration of long-acting antipsychotics: a survey of physicians and nurses // *BMC Psychiatry*. – 2013. – Vol. 13. – Art. 58.
60. Sajatovic M., Ross R., Legacy S.N. et al. Identifying patients and clinical scenarios for use of long-acting injectable antipsychotics – expert consensus survey part 1 // *Neuropsychiatr Dis Treat*. – 2018. – Vol. 14. – Pp. 1463–1474.
61. Незнанов Н.Г., Шмуклер А.Б., Костюк Г.П. и др. Первый психотический эпизод: эпидемиологические аспекты организации помощи // *Социальная и клиническая психиатрия*. – 2018. – Т. 28, № 3. – С. 5–11.
62. Лутова Н.Б. Пролонгированные формы антипсихотиков в повседневной клинической практике (результаты опроса больных) // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. – 2014. – № 114 (10). – С. 102–105.
39. Lequin P., Ferrari P., Suter C. et al. The joint crisis plan: A powerful tool to promote mental health // *Front Psychiatry*. – 2021. – Vol. 12. – Art. 621436. – DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.621436>
40. Farrelly S., Brown G., Rose D. et al. What service users with psychotic disorders want in a mental health crisis or relapse: thematic analysis of joint crisis plans // *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. – 2014. – Vol. 49 (10). – Pp. 1609–1617. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s00127-014-0869-1>.
41. Emsley R., Chiliza B., Asmal L. The evidence for illness progression after relapse in schizophrenia // *Schizophr Res*. – 2013. – Vol. 148. – Pp. 117–121.
42. Usov G.M., Kolomytsev D.Yu. Terapevticheskie al'yans vracha i patsienta i ego rol' v lechenii shizofrenii // *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv*. – 2021. – № 4. – S. 14–21. – DOI: <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2021.74.34.002>
43. Garcia S., Martinez-Cengotitabengoa M., Lopez-Zurbano S., et al. Adherence to antipsychotic medication in bipolar disorder and schizophrenic patients: a systematic review // *J Clin Psychopharmacol*. – 2016. – Vol. 36. – Pp. 355–371.
44. Velligan D.I., Sajatovic M., Hatch A. et al. Why do psychiatric patients stop antipsychotic medication? A systematic review of reasons for nonadherence to medication in patients with serious mental illness // *Patient Prefer Adherence*. – 2017. – Vol. 11. – Pp. 449–468.
45. Chumakov E.M., Petrova N.N., Limankin O.V. Characteristics of the response to treatment in outpatients with the first episode of schizophrenia spectrum disorders // *Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine*. – 2019. – Vol. 14 (3). – Pp. 216–225. – DOI: <https://doi.org/10.21638/spbu11.2019.304>
46. Leucht S., Heres S. Epidemiology, clinical consequences, and psychosocial treatment of non-adherence in schizophrenia // *J Clin Psychiatry*. – 2006. – Vol. 67, suppl. 5. – Pp. 3–8.
47. Potkin S., Bera R., Zubek D. et al. Patient and prescriber perspectives on long-acting injectable (LAI) antipsychotics and analysis of in-office discussion regarding LAI treatment for schizophrenia // *BMC Psychiatry*. – 2013. – Vol. 13. – Art. 261.
48. Lyubov E.B., Frolov M.Yu., Chapurin S.A., Churilin Yu.Yu. Farmakoeconomicheskie aspekty dlitel'nogo lecheniya paliperidonom pal'mitatom bol'nykh s pervym epizodom shizofrenii // *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya*. – 2014. – Т. 24, № 3. – С. 57–66.
49. Stahl S.M. Long-acting injectable antipsychotics: shall the last be first? // *CNS Spectr*. – 2014. – Vol. 19. – Pp. 3–5.
50. Lachaine J., Lapierre M.-E., Abdalla N. et al. Impact of switching to long-acting injectable antipsychotics on health services use in the treatment of schizophrenia // *Can J Psychiatry*. – 2015. – Vol. 60. – Pp. 40–47.
51. Lin D., Thompson-Leduc P., Ghelerter I. et al. Real-world evidence of the clinical and economic impact of long-acting injectable versus oral antipsychotics among patients with schizophrenia in the united states: a systematic review and meta-analysis // *CNS Drugs*. – 2021. – Vol. 35 (5). – Pp. 469–481. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s40263-021-00815-y>
52. Lafeuille M.-H., Laliberte-Auger F., Lefebvre P. et al. Impact of atypical long-acting injectable versus oral antipsychotics on rehospitalization rates and emergency room visits among relapsed schizophrenia patients: a retrospective database analysis // *BMC Psychiatry*. – 2013. – Vol. 13. – Art. 221.
53. Miyamoto S., Wolfgang Fleischhacker W. The use of long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia // *Curr Treat Options Psychiatry*. – 2017. – Vol. 4. – Pp. 117–126.
54. Pilon D., Muser E., Lefebvre P. et al. Adherence, healthcare resource utilization and Medicaid spending associated with once-monthly Paliperidone Palmitate versus oral atypical antipsychotic treatment among adults recently diagnosed with schizophrenia // *BMC Psychiatry*. – 2017. – Vol. 17. – Art. 207.
55. Weiden P.J., Claxton A., Kunovac J. et al. Efficacy and safety of a 2-month formulation of aripiprazole lauroxil with 1-day initiation in patients hospitalized for acute schizophrenia transitioned to outpatient care: phase 3, randomized, double-blind, active-control ALPINE study // *J Clin Psychiatry*. – 2020. – Vol. 81 (3). – Art. 19m13207. – DOI: <https://doi.org/10.4088/JCP.19m13207>
56. Carpenter W.T.J., Buchanan R.W. Expanding therapy with long-acting antipsychotic medication in patients with schizophrenia // *JAMA Psychiat*. – 2015. – Vol. 72 (8). – Pp. 745–746.
57. Parellada E., Bioque M. Barriers to the use of long-acting injectable antipsychotics in the management of schizophrenia // *CNS Drugs*. – 2016. – Vol. 30. – Pp. 689–701.
58. Isohanni M., Miettunen J., Jääskeläinen E. et al. Under-utilized opportunities to optimize medication management in long-term treatment of schizophrenia // *World Psychiatry*. – 2018. – Vol. 17 (2). – Pp. 172–173.
59. Geerts P., Martinez G., Schreiner A. Attitudes towards the administration of long-acting antipsychotics: a survey of physicians and nurses // *BMC Psychiatry*. – 2013. – Vol. 13. – Art. 58.
60. Sajatovic M., Ross R., Legacy S.N. et al. Identifying patients and clinical scenarios for use of long-acting injectable antipsychotics – expert consensus survey part 1 // *Neuropsychiatr Dis Treat*. – 2018. – Vol. 14. – Pp. 1463–1474.
61. Neznanov N.G., Shmukler A.B., Kostyuk G.P. i dr. Perviy psikhoticheskiy epizod: epidemiologicheskie aspekty organizatsii pomoshchi // *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya*. – 2018. – Т. 28, № 3. – С. 5–11.
62. Lutova N.B. Prolongirovannye formy antipsikhotikov v povsednevnoi klinicheskoi praktike (rezultaty oprosa bol'nykh) // *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. – 2014. – № 114 (10). – С. 102–105.

63. Keepers G.A., Fochtmann L.J., Anzia J.M. et al. The American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia // *Am J Psychiatry*. – 2020. – Vol. 177 (9). – Pp. 868–872. – DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.177901>
64. Remington G., Addington D., Honer W. et al. Guidelines for the pharmacotherapy of schizophrenia in adults // *Can J Psychiatry*. – 2017. – Vol. 62. – Pp. 604–616.
65. Kishimoto T., Hagi K., Nitta M. et al. Effectiveness of long-acting injectable vs oral antipsychotics in patients with schizophrenia: a meta-analysis of prospective and retrospective cohort studies // *Schizophr Bull*. – 2018. – Vol. 44. – Pp. 603–619. – DOI: <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx090>
66. Ostuzzi G., Bighelli I., So R. et al. Does formulation matter? A systematic review and meta-analysis of oral versus long-acting antipsychotic studies // *Schizophr Res*. – 2017. – Vol. 183. – Pp. 10–21.
67. Schreiner A., Aadamsoo K., Altamura A.C. et al. Paliperidone Palmitate versus oral antipsychotics in recently diagnosed schizophrenia // *Schizophr Res*. – 2015. – Vol. 169. – Pp. 393–399.
68. Mahlich J., Olbrich K., Wilk A. et al. Time to treatment discontinuation in German patients with schizophrenia: long-acting injectables versus oral antipsychotics // *Clin Drug Investig*. – 2021. – Vol. 41 (1). – Pp. 99–113. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s40261-020-00990-8>.
69. Taipale H., Mittendorfer-Rutz E., Alexanderson K. et al. Antipsychotics and mortality in a nationwide cohort of 29,823 patients with schizophrenia // *Schizophrenia Research*. – 2018. – Vol. 197. – Pp. 274–280. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.12.010>
70. Петрова Н.Н. Факторы риска и превенция суицида при шизофрении: фокус на роли современных инъекционных антипсихотиков-пролонгов // *Современная терапия психических расстройств*. – 2021. – № 3. – С. 31–37. – DOI: <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2021.15.71.003>
71. Pietrini F., Albert U., Ballerini A. et al. The modern perspective for long-acting injectables antipsychotics in the patient-centered care of schizophrenia // *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. – 2019. – Vol. 15. – Pp. 1045–1060.
72. Bertolini F., Ostuzzi G., Pievani M. et al. Comparing long-acting antipsychotic discontinuation rates under ordinary clinical circumstances: A survival analysis from an observational, pragmatic study // *CNS Drugs*. – 2021. – Vol. 35 (6). – Pp. 655–665. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s40263-021-00809-w>
73. Wallman P., Clark I., Taylor D. Discontinuation and relapse with Paliperidone Palmitate three-monthly for maintenance of schizophrenia: Two year follow-up of use in clinical practice // *J Psychopharmacol*. – 2021. – Vol. 35 (9). – Pp. 1091–1098. – DOI: <https://doi.org/10.1177/02698811211009794>
74. Taipale H., Mehtala J., Tanskanen A., Tiihonen J. Comparative effectiveness of antipsychotic drugs for rehospitalization in schizophrenia – A nationwide study with 20-year follow-up // *Schizophrenia Bulletin*. – 2018. – Vol. 44 (6). – Pp. 1381–1387. – DOI: <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx176>
75. Ostuzzi G., Bertolini F., Del Giovane C. et al. Maintenance treatment with long-acting injectable antipsychotics for people with nonaffective psychoses: A network meta-analysis // *Am J Psychiatry*. – 2021. – Vol. 178 (5). – Pp. 424–436. – DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.20071120>
63. Keepers G.A., Fochtmann L.J., Anzia J.M. et al. The American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia // *Am J Psychiatry*. – 2020. – Vol. 177 (9). – Pp. 868–872. – DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.177901>
64. Remington G., Addington D., Honer W. et al. Guidelines for the pharmacotherapy of schizophrenia in adults // *Can J Psychiatry*. – 2017. – Vol. 62. – Pp. 604–616.
65. Kishimoto T., Hagi K., Nitta M. et al. Effectiveness of long-acting injectable vs oral antipsychotics in patients with schizophrenia: a meta-analysis of prospective and retrospective cohort studies // *Schizophr Bull*. – 2018. – Vol. 44. – Pp. 603–619. – DOI: <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx090>
66. Ostuzzi G., Bighelli I., So R. et al. Does formulation matter? A systematic review and meta-analysis of oral versus long-acting antipsychotic studies // *Schizophr Res*. – 2017. – Vol. 183. – Pp. 10–21.
67. Schreiner A., Aadamsoo K., Altamura A.C. et al. Paliperidone Palmitate versus oral antipsychotics in recently diagnosed schizophrenia // *Schizophr Res*. – 2015. – Vol. 169. – Pp. 393–399.
68. Mahlich J., Olbrich K., Wilk A. et al. Time to treatment discontinuation in German patients with schizophrenia: long-acting injectables versus oral antipsychotics // *Clin Drug Investig*. – 2021. – Vol. 41 (1). – Pp. 99–113. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s40261-020-00990-8>.
69. Taipale H., Mittendorfer-Rutz E., Alexanderson K. et al. Antipsychotics and mortality in a nationwide cohort of 29,823 patients with schizophrenia // *Schizophrenia Research*. – 2018. – Vol. 197. – Pp. 274–280. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.12.010>
70. Петрова Н.Н. Факторы риска и превенция суицида при шизофрении: фокус на роли современных инъекционных антипсихотиков-пролонгов // *Современная терапия психических расстройств*. – 2021. – № 3. – С. 31–37. – DOI: <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2021.15.71.003>
71. Pietrini F., Albert U., Ballerini A. et al. The modern perspective for long-acting injectables antipsychotics in the patient-centered care of schizophrenia // *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. – 2019. – Vol. 15. – Pp. 1045–1060.
72. Bertolini F., Ostuzzi G., Pievani M. et al. Comparing long-acting antipsychotic discontinuation rates under ordinary clinical circumstances: A survival analysis from an observational, pragmatic study // *CNS Drugs*. – 2021. – Vol. 35 (6). – Pp. 655–665. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s40263-021-00809-w>
73. Wallman P., Clark I., Taylor D. Discontinuation and relapse with Paliperidone Palmitate three-monthly for maintenance of schizophrenia: Two year follow-up of use in clinical practice // *J Psychopharmacol*. – 2021. – Vol. 35 (9). – Pp. 1091–1098. – DOI: <https://doi.org/10.1177/02698811211009794>
74. Taipale H., Mehtala J., Tanskanen A., Tiihonen J. Comparative effectiveness of antipsychotic drugs for rehospitalization in schizophrenia – A nationwide study with 20-year follow-up // *Schizophrenia Bulletin*. – 2018. – Vol. 44 (6). – Pp. 1381–1387. – DOI: <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx176>
75. Ostuzzi G., Bertolini F., Del Giovane C. et al. Maintenance treatment with long-acting injectable antipsychotics for people with nonaffective psychoses: A network meta-analysis // *Am J Psychiatry*. – 2021. – Vol. 178 (5). – Pp. 424–436. – DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.20071120>

Памяти Петра Викторовича Морозова

17 июля 2022 г. ушел из жизни видный деятель российской психиатрии профессор Петр Викторович Морозов.

Петр Викторович родился и вырос в академической медицинской семье: его отец Виктор Михайлович Морозов был известным психиатром, членом-корреспондентом АМН СССР, а дед Михаил Акимович Морозов – известным вирусологом, академиком АМН СССР.

Петр Викторович окончил МОЛГМИ (сейчас – РНИМУ им. Н.И. Пирогова) в 1971 г. и прошел путь от врача-психиатра до заведующего отделом в Центре психического здоровья РАМН. В 1977 г. защитил кандидатскую диссертацию «Юношеская шизофрения с дисморфофобическими расстройствами», в 1991 г. – докторскую диссертацию «Клинико-биологические международные исследования проблемы классификации психических заболеваний».

Роль, которую играл Петр Викторович в профессиональном мире, уникальна. Благодаря своей энергии, неиссякаемому интересу к профессии, широчайшему кругозору и эрудиции он успешно совмещал научную, образовательную, общественную и публицистическую деятельность.

В последние годы он занимал должность профессора кафедры психиатрии ФGAOУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, а также активно занимался вопросами международного сотрудничества Российского общества психиатров и зарубежных психиатрических общественных ассоциаций, являясь вице-президентом Российского общества психиатров.

Петр Викторович пользовался большим авторитетом у зарубежных коллег и на протяжении всей своей профессиональной жизни представлял нашу страну в различных международных организациях. В 1979–1986 гг. он был старшим медицинским советником отдела психического здоровья Всемирной Организации Здравоохранения, в 1987–1989 гг. – членом исполкома Европейской коллегии нейропсихофармакологов (ECNP), в 1989–1995 гг. – членом секции по классификации и диагностике Всемирной психиатрической ассоциации (WPA), в 1989–1995 гг. – членом Куратори-



Петр Викторович Морозов

ума психиатров дунайских стран (DANUBE), а в последние годы являлся генеральным секретарем Всемирной психиатрической ассоциации. Везде и всегда Петр Викторович умело и последовательно отстаивал интересы отечественной психиатрии даже в наиболее сложные моменты ее истории.

П.В. Морозов является автором более 250 научных работ (в том числе более 50 – на иностранных языках), включая 6 монографий, охватывающих широкий спектр проблем – от психовирусологии, психофармакологии, диагностики и классификации психических расстройств до истории отечественной и зарубежной психиатрии. Он был основателем и главным редактором журнала имени П.Б. Ганнушкина «Психиатрия и психофармакотерапия» и научно-публицистической газеты «Дневник психиатра». Эти издания входят в число наиболее

популярных в отечественной психиатрической периодике.

Петр Викторович был разносторонне одаренным человеком. Он владел четырьмя иностранными языками, писал прекрасные стихи, музыку и песни, профессионально играл на гитаре. В юности Петр Викторович был победителем Всесоюзного телеконкурса «Алло, мы ищем таланты», участником одного из первых советских вокально-инструментальных ансамблей «Камертон», автором двух рок-опер. В 1983–1984 гг. П.В. Морозов успешно выступал в швейцарской футбольной лиге ветеранов, был обладателем Кубка чемпионата Швейцарии.

В истории российской психиатрии нет примеров, сравнимых с деятельностью Петра Викторовича в области объединения профессиональной молодежи. Он стоял у истоков создания, а в последующем на протяжении более 20 лет возглавлял «Всероссийскую суздальскую школу молодых психиатров». Усилиями Петра Викторовича было организовано и проведено 15 школ, которые стали наиболее популярным и любимым профессиональным мероприятием у психиатров разных возрастов и поколений. Уникальность Суздальской школы за-

ключается в сочетании высокого уровня научной программы, которая предоставляет возможность непосредственного общения молодых специалистов и психиатров старшего поколения, и культурных мероприятий – от экскурсов в историю психиатрии до возможности творческого выражения на традиционных суздальских КВН. Невероятная атмосфера серьезности и непринужденности, которая все годы сопровождала Школу молодых психиатров, создавалась благодаря личным качествам и организаторскому таланту Петра Викторовича. Человеческая мудрость, требовательность, строгость и профессионализм сочетались в нем с неизменной юношеской энергией, умением веселиться и говорить всерьез, и при этом на равных общаться с молодежью.

Личное обаяние Петра Викторовича, его интеллигентность, интерес и внимание к окружавшим его людям сделали его человеком, которого большинство коллег считают своим личным другом. Таким он и останется в нашей памяти.

Редакция журнала скорбит о невозвратной потере нашего дорогого друга, соратника и коллеги и выражает свои соболезнования семье и близким умершего.