

Анализ эффективности антипсихотической терапии у больных параноидной шизофренией с несуицидальной аутоагрессией и дефицитарными личностными изменениями

И.Н. Винникова¹, И.В. Кравченко² ✉, И.И. Чижиков³, В.Г. Сидоров³

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России; Россия, г. Москва

² СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 38»; Россия, г. Санкт-Петербург

³ ФКУ «Санкт-Петербургская психиатрическая больница специализированного типа с интенсивным наблюдением» Минздрава России; Россия, г. Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель. Анализ эффективности психофармакотерапии у больных параноидной шизофренией с дефицитарными изменениями личностного уровня и несуицидальными аутоагрессивными действиями (НААД), находящихся на принудительном лечении.

Дизайн. Сплошное нерандомизированное лонгитудинальное исследование.

Материалы и методы. В исследование вошли 237 больных параноидной шизофренией на этапе поддерживающей терапии: 76 человек находились на монотерапии рисперидоном, 61 пациент получал кветиапин, и 100 обследованных принимали галоперидол. Клиническая эффективность терапии определялась путем сравнительного анализа частоты эксацербации психотической симптоматики, выраженности негативных расстройств, частоты совершаемых актов несуицидальной аутоагрессии и уровня социального функционирования. В дополнение к клиническому наблюдению использовались шкала негативной психопатологической симптоматики (SANS) и шкала оценки социального функционирования (PSP). Для статистической оценки данных применялись критерий Фишера и дисперсионный анализ ANOVA.

Результаты. Все препараты способствовали снижению частоты эксацербации психотических расстройств, при этом только при применении рисперидона и галоперидола положительные изменения антипсихотической активности были статистически значимы ($p < 0,01$). Все препараты способствовали снижению выраженности негативных расстройств. На фоне приема рисперидона отмечено статистически значимое уменьшение нарушений, ассоциированных с уплощением и ригидностью аффекта и вниманием ($p \leq 0,05$). Галоперидол вызывал уменьшение уплощения и ригидности аффекта, нарушений внимания и речи и апато-абулического синдрома ($p \leq 0,05$). Все препараты статистически значимо понижали риск нанесения НААД ($p \leq 0,05$), а также способствовали повышению уровня социального функционирования больных, причем у пациентов, принимавших галоперидол, статистически значимые изменения данного показателя проявлялись в более ранние сроки. К концу исследования на фоне приема каждого из заявленных в исследовании препаратов отмечены статистически значимые положительные изменения изучаемых показателей ($p \leq 0,05$).

Заключение. Препаратом первого ряда у больных параноидной шизофренией с дефицитарными личностными изменениями и НААД, находящихся на принудительном лечении, является галоперидол. Альтернативным методом терапии данной группы пациентов может быть назначение рисперидона.

Ключевые слова: шизофренический личностный дефект, нейролептики, параноидная шизофрения, несуицидальная аутоагрессия.

Для цитирования: Винникова И.Н., Кравченко И.В., Чижиков И.И., Сидоров В.Г. Анализ эффективности антипсихотической терапии у больных параноидной шизофренией с несуицидальной аутоагрессией и дефицитарными личностными изменениями. Доктор.Ру. 2024;23(7):56–62. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-7-56-62

Analysis of the Effectiveness of Psychopharmacotherapy in Patients with Paranoid Schizophrenia with Non-Suicidal Autoaggression and Deficit Personality Changes

I.N. Vinnikova¹, I.V. Kravchenko² ✉, I.I. Chizhikov³, V.G. Sidorov³

¹ Serbsky National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology; Moscow, Russian Federation

² City Polyclinic No. 38; Saint Petersburg, Russian Federation

³ Saint Petersburg Specialized Psychiatric Hospital with Intensive Observation; Saint Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. A comparative analysis of the effectiveness of neuroleptics in patients with paranoid schizophrenia with deficit changes at the personal level and non-suicidal auto-aggressive actions (NAA) who are on compulsory treatment.

Design. Full-scale non-randomized longitudinal study

Materials and methods. The study included 237 patients with paranoid schizophrenia during maintenance therapy: 76 people were on risperidone monotherapy, 61 patients received quetiapine, and 100 patients took haloperidol. The clinical effectiveness of therapy was

✉ Кравченко Игорь Владимирович / Kravchenko, I.V. — E-mail: igorkravchenk@mail.ru

determined by comparative analysis of the frequency of exacerbation of psychotic symptoms, the severity of negative disorders, the frequency of acts of non-suicidal auto-aggression and the level of social functioning. In addition to clinical observation, the Scale of Negative Psychopathology (SANS) and the Social Functioning Scale (PSP) were used. Fisher's test and ANOVA analysis of variance were used to statistically evaluate the data.

Results. All drugs helped reduce the incidence of exacerbation of psychotic disorders, while only with the use of risperidone and haloperidol positive changes in antipsychotic activity were statistically significant ($p < 0.01$). All drugs helped reduce the severity of negative disorders. When taking risperidone, a statistically significant decrease in disorders associated with flattening and rigidity of affect and attention was noted ($p \leq 0.05$). Haloperidol caused a decrease in flattening and rigidity of affect, attention and speech disorders, and apato-abulic syndrome ($p \leq 0.05$). All drugs statistically significantly reduced the risk of NAA ($p \leq 0.05$), and also contributed to an increase in the level of social functioning of patients, and in patients taking haloperidol, statistically significant changes in this indicator appeared earlier. By the end of the study, while taking each of the drugs included in the study, statistically significant positive changes in the studied parameters were noted ($p \leq 0.05$).

Conclusion. The first-line drug for patients with paranoid schizophrenia with deficient personality changes and NAA who are on compulsory treatment is haloperidol. An alternative treatment method for this group of patients may be the administration of risperidone.

Keywords: schizophrenic defect at the personal level, neuroleptics, paranoid schizophrenia, non-suicidal auto-aggression.

For citation: Vinnikova I.N., Kravchenko I.V., Chizhikov I.I., Sidorov V.G. Analysis of the effectiveness of psychopharmacotherapy in patients with paranoid schizophrenia with non-suicidal autoaggression and deficit personality changes. Doctor.Ru. 2024;23(7):56–62. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-7-56-62

ВВЕДЕНИЕ

Параноидная шизофрения сохраняет свои лидирующие позиции среди психических расстройств, отличаясь полиморфизмом клинических проявлений и резистентностью к проводимой терапии. Большая часть современных исследований посвящена изучению негативных расстройств, в частности нейрокognитивных нарушений процессуального характера [1–12]. Широко изучаются возможные патоморфологические изменения, нарушения функций нейромедиаторных систем [13, 14]. Внимание клиницистов также привлекает увеличение удельного веса в структуре заболевания поведенческих расстройств, в том числе несуицидальных аутоагрессивных действий (НААД) [15].

В то же время отмечается тенденция искусственного вычленения из единого шизофренического процесса отдельных психопатологических явлений, которые некоторые авторы считают неким императивом, придавая им черты автономности развития. Это противоречит холистическому подходу: подменяется суть клинического мышления как способности учитывать все многообразие причинно-следственных связей в едином континууме [16–20]. Кроме того, игнорируется такой основополагающий признак шизофрении, как неуклонно-прогредиентный характер психопатологических изменений, отличающийся лишь степенью интенсивности развития. При этом отказ от долговременных исследований и категориального принципа рассмотрения психопатологии существенно снижает эффективность научных изысканий.

На наш взгляд, целесообразно вернуться к использованию клинического лонгитудинального метода, сочетанию категориального и дименсионального подходов в качестве базового инструмента изучения шизофренического процесса. Это позволит оптимизировать реализацию лечебно-профилактических программ для больных шизофренией. Отсутствие значимого количества работ в рамках заявленного комплексного подхода послужило поводом для проведения данного исследования, обусловив его актуальность.

Цель исследования: сравнительный анализ эффективности нейрореплетиков у больных параноидной шизофренией с дефицитарными изменениями личностного уровня и НААД, находящихся на принудительном лечении.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В 24-недельное исследование сплошным нерандомизированным методом были включены 237 больных параноидной шизофренией на этапе поддерживающей терапии. Все пациенты находились на длительном стационарном (принуди-

тельном) лечении в ФКУ «Санкт-Петербургская ПБСТИН» Минздрава России в период с 2009 по 2023 год. Проведение исследования одобрено на заседании этического комитета ФКУ «Санкт-Петербургская ПБСТИН» Минздрава России (протокол № 256 от 21.11.2008). Исследование проводилось при добровольном информированном согласии всех пациентов.

Все обследуемые — мужчины в возрасте от 20 до 55 лет. Средний возраст пациентов составил $32,2 \pm 2,3$ года. Средняя длительность процессуального заболевания — $16,2 \pm 2,6$ года. Тип течения шизофренического процесса — непрерывно-прогредиентный.

Критериями включения в исследование служили: соответствие диагноза параноидной шизофрении критериям Международной классификации болезней 10-го пересмотра (F20.0); состояние медикаментозной ремиссии, с признаками нарастающего процессуального дефекта личности; реализация НААД больными параноидной шизофренией в момент нахождения на стационарном принудительном лечении. Критериями исключения являлись: психотический уровень расстройств до момента включения в исследование; аутоагрессивные действия в виде самоудушения как средства получения сексуального удовлетворения (асфиксифилии); прием заявленных в исследовании препаратов в сроки менее чем 6 месяцев до начала собственно исследования.

Термином «ремиссия» было обозначено «ослабление и смягчение всей симптоматики, обеспечивающее в той или иной степени социальное и трудовое приспособление больного и охватывающее широкий диапазон состояний от граничащих с практическим восстановлением до тех, при которых уже отчетливо выступают симптомы дефекта» [21]. Под шизофреническим дефектом понимались «такие последствия психического заболевания, которые наступают в условиях полной остановки процесса, приводят к стойкому (и непрогрессирующему) выпадению или диссоциации психических функций с изменением личности и сопровождаются снижением ее функционирования» [22]. Под определением «НААД» попадали самые разные действия, направленные против своего здоровья и сопровождавшиеся нарушением целостности (функций) органов или систем органов. При этом отсутствовала любая демонстрация намерения покончить жизнь самоубийством [23, 24]. «Криминальное установочное поведение» в понимании авторов статьи — это устойчивая антисоциальная ориентация индивида со стремлением к использованию криминального сленга, выстраивание отношений с окружающими с позиций криминальной иерархии ценностей, бравирование криминальным прошлым,

нанесение специфических татуировок. Под термином «криминальная иерархия ценностей» рассматривался некий свод правил поведения, носящий непререкаемый характер (догм), у лиц, идентифицирующих себя с криминальной средой.

В рамках исследования были выделены две группы пациентов. Основную группу составили обследуемые, находившиеся на монотерапии рисперидоном ($n = 76$) и монотерапии кветиапином ($n = 61$). В группу сравнения вошли пациенты, принимавшие галоперидол ($n = 100$). Выбор препаратов для исследования был обусловлен их наиболее частым использованием в практической работе с данной категорией больных. Среднесуточные дозы составили: рисперидон — $7,8 \pm 1,2$ мг; кветиапин — $676,6 \pm 2,5$ мг; галоперидол — $9,8 \pm 0,8$ мг.

Оценка психического состояния пациентов проводилась на момент включения в исследование (на 1-й неделе), на 12 и 24-й неделях исследования. Клиническая эффективность терапии определялась путем сравнительного анализа частоты экзацербации психотической симптоматики и совершаемых актов несуйцидальной аутоагрессии за период длительностью 24 недели до и после включения в исследование. Для объективизации полученных данных использовались шкала негативной психопатологической симптоматики (SANS) и шкала оценки социального функционирования (PSP).

Клинико-психопатологической характеристикой обследуемых служили следующие данные. Наследственность была психопатологически отягощена у 92% пациентов. Раннее развитие сопровождалось склонностью к нейротизму, возбудимым, истероформным проявлениям, моделирующим таким образом состояние психического дизонтогенеза [25, 26]. Преморбидный фон формировали истероидные, эмоционально неустойчивые, возбудимые черты на уровне акцентуаций. Период инициальных проявлений приходился на возраст 9–11 лет, начинаясь с нарастания протестных форм поведения, оппозиционности. В дальнейшем клиническая картина теряла присущие пубертатному кризу черты, дополняясь грубостью, немотивированной агрессией в адрес окружающих, неряшливостью, неопрятностью, при отсутствии возможности какой-либо коррекции поведения. Отличительной чертой обследуемых была склонность к сексуальным девиациям, перверзный характер которых был обращен на близких родственников. Вспышки агрессии трансформировались в демонстративно-шантажное аутоагрессивное поведение.

Если вначале больные обнаруживали суицидальные тенденции на вербальном уровне, то затем характер самоповреждений приобретал вид законченных НАОД (отсутствовали любые тенденции, ассоциированные со стремлением лишить себя жизни; выбор способа нанесения и локализация самоповреждений носили максимально щадящий характер). Больные стремились больше времени проводить в асоциальных компаниях, массивно алкоголизировались, потребляли наркотики, совершали делинквентные поступки. Психопатоподобные черты, с одной стороны, способствовали становлению их как лидеров в референтных группах, с другой — отталкивали их от других асоциальных подростков, которые пугались «необъяснимых логикой мотивов действий, чрезмерной жестокости, садистических проявлений».

Сочетание эмоциональной холодности, жестокости, нарушения влечений, эпизоды массивного потребления психоактивных веществ способствовали вынесению диагнозов гебоидного синдрома, гебоидофрении, затяжного атипичного пубертатного криза, смешанного нарушения поведения и эмоций, психопатоподобного синдрома резидуально-органического происхождения, органического расстройства личности.

При помещении в места лишения свободы обследуемые сразу воспринимали так называемую криминальную иерархию ценностей. При этом, если обстановка требовала, также легко отказывались от правил следования пресловутым «криминальным понятиям», что не позволяло значительно продвинуться в криминальной субкультуре.

В продромальный период усиливались тревога, бессонница, подозрительность, отмечались транзиторные обманы восприятия, отрывочные бредовые идеи преследования, что совпадало с мнением исследователей об этапности становления параноидной формы шизофрении с психопатоподобным началом [27–29]. Клинический патоморфоз заключался в замедлении нарастания дефицитарных изменений спустя 2–3 года с момента формирования устойчивого характера течения заболевания, состоящего из этапов экзацербации психотической симптоматики с элементами синдрома Кандинского — Клерамбо, сменяющихся периодами нестойкой ремиссии. В структуре последней доминировали стойкие поведенческие нарушения с агрессивными, аутоагрессивными тенденциями. При этом больные отличались односторонней активностью, не обнаруживая в привычных условиях выраженных апато-абулических нарушений. Подобные изменения отвечали критериям процессуальных изменений личностного уровня или психопатоподобной формы дефекта. Собственно НАОД носили отчетливо демонстративно-шантажный рисунок, отличались тщательным планированием, многократностью повторения и отсутствием критики к своему поведению, отражая псевдоадаптацию индивида (критерии, положенные в основу выделения поведенческого паттерна несуйцидального аутоагрессивного поведения или НАОД).

У части больных несуйцидальные самоповреждения носили аутохтонный характер. В этом случае НАОД сопровождали непродолжительные изменения психического состояния, при которых на срок в 2–3 недели нарастали астения, апатия, дезорганизация мышления, раздражительность, конфликтность, нарушения сна, также появлялась протопатическая тревога. В имеющейся литературе такие состояния наиболее близки к описанным Д.Е. Мелеховым (1964) случаям «эпизодического, кратковременного, неадекватного ситуации колебания настроения и активности», когда НАОД наносились без предварительной подготовки, импульсивно, однократно, без критики к своему поведению. Исходами подобных состояний могли быть: возвращение в исходное состояние; нарастание психопатоподобных проявлений, служащих «фасадом» развернутого психотического эпизода; подострое течение с волнообразным усилением психопатоподобных форм реагирования, отрывочными бредовыми идеями, транзиторными обманами восприятия продолжительностью до 2–3 месяцев. Таким образом, у данной группы больных рассмотрение НАОД проходило в неотъемлемой связи с ведущими психопатологическими проявлениями.

Для статистической оценки генеральных дисперсий двух независимых выборок использовался критерий Фишера, для сравнения средних значений двух или более выборок использовался дисперсионный анализ ANOVA. Статистически значимыми принимались значения при $p < 0,05$

РЕЗУЛЬТАТЫ

После купирования наиболее острых психопатологических проявлений заболевания пациентов переводили на пероральный прием нейролептиков. Критериями стабилизации состояния служили отсутствие психомоторного возбуждения, уменьшение негативизма к медицинскому персоналу

и в отношении проводимого лечения, а также отсутствие видимых агрессивных и аутоагрессивных тенденций.

Установленная способность всех заявленных в исследовании препаратов уменьшать проявление позитивных расстройств отличалась по степени выраженности. Частота экзacerbации психотической симптоматики у больных, принимавших рисперидон, составила 2,5 случая в ретроспективный и 1,5 случая — в проспективный период ($F = 1,67, p < 0,01$), у пациентов, принимавших кветиапин, этот показатель был 2,5 и 1,9 случая ($F = 1,32, p > 0,05$), у получающих галоперидол — 2,4 и 1,4 случая соответственно ($F = 1,85, p < 0,01$).

В разной степени также проявлялась установленная способность всех заявленных в исследовании препаратов уменьшать выраженность негативных расстройств. У больных, принимавших рисперидон, статистически значимый

эффект был достигнут к 24-й неделе исследования, он характеризовался снижением проявления уплощения и ригидности аффекта и улучшением функции внимания (табл. 1).

У пациентов, получавших кветиапин, статистически значимый эффект был достигнут только в отношении уменьшения уплощения и ригидности аффекта и отмечался к 24-й неделе исследования (табл. 2).

У больных, принимавших галоперидол, статистически значимый результат действия препарата был установлен к 24-й неделе исследования, он проявлялся в виде уменьшения выраженности уплощения и ригидности аффекта, а также улучшения функций внимания и речи (табл. 3).

На фоне проводимой терапии частота НAAD у больных, получавших рисперидон, составила 3,4 случая в ретроспективный и 2,5 случая — в проспективный период ($F = 1,36,$

Таблица 1. Эффективность терапии по шкале оценки негативных симптомов у больных, принимавших рисперидон, баллы

Table 1. The effectiveness of therapy according to the scale for assessing negative symptoms in patients taking risperidone, points

Психопатологические проявления	Этапы оценки терапии		
	1-я неделя	12-я неделя	24-я неделя
Уплощение и ригидность аффекта	31,6	26,1 ($F = 1,21$)	20,2 ($F = 1,56$)*
Нарушения речи	22,8	20,1 ($F = 1,13$)	17,1 ($F = 1,33$)
Апато-абулические расстройства	17,8	15,0 ($F = 1,19$)	14,1 ($F = 1,26$)
Ангедония – асоциальность	14,8	13,3 ($F = 1,11$)	11,2 ($F = 1,32$)
Внимание	13,0	10,2 ($F = 1,27$)	8,2 ($F = 1,59$)*

Примечание: * — $p \leq 0,05$.

Note: * — $p \leq 0.05$.

Таблица 2. Эффективность терапии по шкале оценки негативных симптомов у больных, принимавших кветиапин, баллы

Table 2. The effectiveness of therapy according to the scale for assessing negative symptoms in patients taking quetiapine, points

Психопатологические проявления	Этапы оценки терапии		
	1-я неделя	12-я неделя	24-я неделя
Уплощение и ригидность аффекта	31,8	28,3 ($F = 1,12$)	25,1 ($F = 1,27$)
Нарушения речи	22,8	21,2 ($F = 1,08$)	20,3 ($F = 1,12$)
Апато-абулические расстройства	17,8	14,2 ($F = 1,25$)	13,7 ($F = 1,30$)
Ангедония – асоциальность	14,7	12,9 ($F = 1,14$)	12,0 ($F = 1,22$)
Внимание	13,1	11,8 ($F = 1,11$)	10,9 ($F = 1,2$)

Таблица 3. Эффективность терапии по шкале оценки негативных симптомов у больных, принимавших галоперидол, баллы

Table 3. The effectiveness of therapy according to a scale for assessing negative symptoms in patients taking haloperidol, points

Психопатологические проявления	Этапы оценки терапии		
	1-я неделя	12-я неделя	24-я неделя
Уплощение и ригидность аффекта	31,6	23,4 ($F = 1,35$)	19,8 ($F = 1,6$)*
Нарушения речи	22,8	19,5 ($F = 1,17$)	16,2 ($F = 1,41$)*
Апато-абулические расстройства	17,7	14,6 ($F = 1,21$)	12,6 ($F = 1,40$)*
Ангедония – асоциальность	14,6	12,3 ($F = 1,19$)	11,4 ($F = 1,28$)
Внимание	12,9	10,1 ($F = 1,11$)	8,8 ($F = 1,47$)*

Примечание: * — $p \leq 0,05$.

Note: * — $p \leq 0.05$.

Таблица 4. Эффективность терапии по шкале оценки социального функционирования, баллы
Table 4. The effectiveness of therapy according to the social functioning assessment scale, points

Международное непатентованное наименование препарата	Этапы оценки терапии		
	1-я неделя	12-я неделя	24-я неделя
Рisperидон	24,6	34,2 (F = 1,39)	50,2 (F = 2,04)**
Кветиапин	23,9	32,0 (F = 1,34)	42,4 (F = 1,77)**
Галоперидол	24,8	42,9 (F = 1,73)**	56,8 (F = 2,29)**

Примечание: ** — $p < 0,01$.

Note: ** — $p < 0.01$.

$p > 0,05$), у пациентов, принимавших кветиапин, этот показатель был 3,3 и 2,7 случая ($F = 1,26$, $p > 0,05$), у проходивших лечение галоперидолом — 3,3 и 2,3 случая соответственно ($F = 1,43$, $p < 0,05$).

Установлено, что все используемые нейролептики положительно влияли на сферу социального функционирования исследуемых лиц. У больных, принимавших галоперидол, статистически значимые изменения по данной шкале наступали раньше — на 12-й неделе исследования. У пациентов, получавших рисперидон и кветиапин, изменения в этот период оставались на уровне тенденций. На 24-й неделе исследования статистически значимые улучшения наблюдались уже во всех группах (табл. 4).

Выявлена положительная взаимосвязь между изменениями по шкале негативных симптомов и уровнем социального функционирования в группах пациентов. У больных, принимавших рисперидон, корреляция между заявленными психопатологическими проявлениями обнаружена на 12 и 24-й неделях исследования ($F = 36,06879$, $p = 0,00004$ и $F = 153,34812$, $p = 0,00001$ соответственно). У пациентов, получавших кветиапин, положительная корреляция также отмечена на 12-й ($F = 29,95298$, $p = 0,000107$) и на 24-й ($F = 78,70173$, $p = 0,00001$) неделях. Наконец, у больных, проходивших лечение галоперидолом, положительная корреляция между редукцией негативных расстройств и изменениями в области социального функционирования по шкале PSP обнаружена на 12 и 24-й неделях исследования ($F = 100,3229$, $p = 0,00001$ и $F = 395,12825$, $p = 0,00001$ соответственно).

ОБСУЖДЕНИЕ

В рамках сравнительного анализа все заявленные лекарственные препараты подтвердили свою эффективность. Вместе с тем выявлены различия влияния терапии на разные элементы психопатологического процесса исследуемых лиц.

Установлено, что препараты обеих групп сравнения способствовали снижению риска обострения психотической симптоматики, их эффективность убывала в следующем порядке: галоперидол > рисперидон > кветиапин. При этом только у рисперидона и галоперидола влияние на антипсихотическую активность приобретало статистически значимый характер.

Выявлено, что все нейролептики положительно воздействовали на негативные симптомы со снижением эффективности в ряду: галоперидол > рисперидон > кветиапин. При приеме рисперидона только к концу исследования обнаружено статистически значимое уменьшение нарушений, ассоциированных с уплощением и ригидностью аффекта и вниманием ($p \leq 0,05$). Галоперидол статистически зна-

чительно способствовал уменьшению уплощения и ригидности аффекта, нарушений внимания и речи, а также апато-абулического синдрома к 12-й неделе исследования ($p \leq 0,05$).

Определено, что все заявленные в исследовании нейролептики влияли на уменьшение частоты НАОД, по степени эффективности располагаясь в следующем порядке: галоперидол > рисперидон > кветиапин. Статистически значимые изменения при этом отмечались только при приеме галоперидола.

Наконец, все препараты способствовали статистически значимому повышению уровня социального функционирования больных, интенсивность влияния на который убывала в следующем порядке: галоперидол > рисперидон > кветиапин. При этом у пациентов, принимавших галоперидол, статистически значимые изменения данного критерия проявлялись в более ранние сроки (на 12-й неделе исследования).

Теоретическим обоснованием полученных результатов могут служить следующие гипотезы этиопатогенеза наблюдаемых психопатологических переживаний:

- выявленные поведенческие расстройства в большей степени относятся к рангу позитивных, оттеняющих негативные (дефицитарные) расстройства и формирующих отдельный синдромокомплекс, что соответствует представлениям отечественной психиатрической школы [29, 30];
- дофамин является полимодальным нейромедиатором, обладающим тропностью как к позитивным, так и к негативным расстройствам. Данный эффект реализуется напрямую либо путем взаимодействия с холинергической и глутаматергической нейромедиаторными системами по принципу обратной связи;
- галоперидол из всех заявленных в исследовании препаратов обладает наибольшей тропностью к дофаминовым рецепторам. Следует учитывать его потенциальный модулирующий серотонинергический эффект, что в сочетании с дофаминергическим действием оказывается достаточным для максимальной полноты клинического ответа у данной группы больных.

При этом наблюдаемый у обследуемых пролонгированный этап консолидации процессуального дефекта позволяет более активно использовать интегрированные психофармакотерапевтические методы воздействия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Препаратом первого ряда у больных параноидной шизофренией с дефицитарными изменениями на личностном уровне и НАОД, находящихся на принудительном лечении, является галоперидол. Альтернативным методом терапии данной группы пациентов может быть назначение рисперидона.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Винникова И.Н. — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Кравченко И.В., Чижиков И.И. — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных, написание текста рукописи; Сидоров В.Г. — сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных, написание текста рукописи.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Vinnikova, I.N. — development of study design, verification of critical content, approval of the manuscript for publication; Kravchenko, I.V., Chizhikov, I.I. — development of study design, verification of critical content, collection of clinical material, processing, analysis and interpretation of data, statistical data processing, writing the text of the manuscript; Sidorov, V.G. — collection of clinical material, processing, analysis and interpretation of data, statistical data processing, writing the manuscript.

Конфликт интересов / Disclosure

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

Финансирование / Funding source

Авторы заявляют об отсутствии частного и государственного финансирования при написании статьи.
The authors declare that there was no private or government funding when writing the article.

Этическое утверждение / Ethics approval

Все участники исследования выразили добровольное согласие на участие в нем. Исследование проведено с соблюдением норм этики и деонтологии (протокол комитета по этике и деонтологии ФКУ «Санкт-Петербургская психиатрическая больница специализированного типа с интенсивным наблюдением» Министерства здравоохранения Российской Федерации № 256 от 21.11.2008).

All study participants expressed voluntary consent to participate in it. The study was carried out in compliance with the standards of ethics and deontology (protocol of the Committee on Ethics and Deontology of St. Petersburg Specialized Psychiatric Hospital with Intensive Observation No. 256 21.11.2008).

Об авторах / About the authors

Винникова Ирина Николаевна / Vinnikova, I.N. — д. м. н., врач-психиатр, врач – судебно-психиатрический эксперт, профессор учебно-методического отдела ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 5464-2215. <https://orcid.org/0000-0002-7153-9834>. E-mail: irvina1@yandex.ru

Кравченко Игорь Владимирович / Kravchenko, I.V. — к. м. н., врач-психиатр, психотерапевт, клинический фармаколог Межрайонного центра медицинской реабилитации при СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 38»; медицинский юрист. <https://orcid.org/0000-0003-2748-620X>. E-mail: igorkravchenk@mail.ru

Чижиков Игорь Иванович / Chizhikov, I.I. — врач-психиатр, главный врач ФКУ «Санкт-Петербургская ПБСТИН» Минздрава России. E-mail: info@pbstin.ru

Сидоров Владимир Геннадьевич / Sidorov, V.G. — врач-психиатр отделения с усиленным наблюдением ФКУ «Санкт-Петербургская ПБСТИН» Минздрава России. E-mail: sidb@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Дубровина Н.И., Лоскутова Л.В. Особенности влияния галоперидола на развитие амнезии у агрессивных и сублимсивных мышей. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2002;65(6):3–5. Dubrovina N.I., Loskutova L.V. Peculiarities of the effect of haloperidol on the development of amnesia in aggressive and submissive mice. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2002;65(6):3–5. (in Russian)
2. Муранова Л. Н. Влияние галоперидола на поведенческие реакции и электрические характеристики командных нейронов виноградской улитки: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Казань: Казанский научный центр Российской академии наук; 2006. 19 с. Muranova L.N. The effect of haloperidol on behavioral responses and electrical characteristics of command neurons in the grape snail: abstract of cand. biol. theses. Kazan: Kazan Scientific Center of the Russian Academy of Sciences; 2006. 19 p. (in Russian)
3. Cox J., Witten I.B. Striatal circuits for reward learning and decision-making. *Nat. Rev. Neurosci.* 2019;20(8):482–94. DOI: 10.1038/s41583-019-0189-2
4. Ranjbar-Slamloo Y., Fazlali Z. Dopamine and noradrenaline in the brain; overlapping or dissociate functions? *Front. Mol. Neurosci.* 2020;12:334. DOI: 10.3389/fnfmol.2019.00334
5. Gebreegziabhere Y., Habatmu K., Mihretu A., Cella M. et al. Cognitive impairment in people with schizophrenia: an umbrella review. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2022;272(7):1139–55. DOI: 10.1007/s00406-022-01416-6
6. Howes O.D., Bukala B.R., Beck K. Schizophrenia: from neurochemistry to circuits, symptoms and treatments. *Nat. Rev. Neurol.* 2024;20(1):22–35. DOI: 10.1038/s41582-023-00904-0
7. Lejeune J.A., Northrop A., Kurtz M.M. A meta-analysis of cognitive remediation for schizophrenia: efficacy and the role of participant and treatment factors. *Schizophr. Bull.* 2021;47(4):997–1006. DOI: 10.1093/schbul/sbab022
8. McCutcheon R.A., Keefe R.S.E., McGuire P.K. Cognitive impairment in schizophrenia: aetiology, pathophysiology, and treatment. *Mol. Psychiatry.* 2023;28(5):1902–18. DOI: 10.1038/s41380-023-01949-9
9. Moura B.M., van Rooijen G., Schirmbeck F., Wigman H. et al. A network of psychopathological, cognitive, and motor symptoms in schizophrenia spectrum disorders. *Schizophr. Bull.* 2021;47(4):915–26. DOI: 10.1093/schbul/sbab002
10. Arsenault-Mehta K., Hochman-Bérard M., Johnson A., Semenova D. et al. Pharmacological management of neurocognitive impairment in schizophrenia: a narrative review. *Neuropsychopharmacol. Rep.* 2024;44(1):2–16. DOI: 10.1002/npr2.12382
11. Kristensen T.D., Ambrosen K.S., Raghava J.M., Syeda W.T. et al. Structural and functional connectivity in relation to executive functions in antipsychotic-naïve patients with first episode schizophrenia. *Schizophrenia (Heidelb.)*. 2024;10(1):72. DOI: 10.1038/s41537-024-00487-9
12. Sapienza J., Agostoni G., Comai S., Nasini S. et al. Neuroinflammation and kynurenines in schizophrenia: impact on cognition depending on cognitive functioning and modulatory properties in relation to cognitive remediation and aerobic exercise. *Schizophr. Res. Cogn.* 2024;38:100328. DOI: 10.1016/j.scog.2024.100328
13. Khosroshahi P.A., Ghanbari M. MicroRNA dysregulation in glutamate and dopamine pathways of schizophrenia: from molecular pathways to diagnostic and therapeutic approaches. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2024;135:111081. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2024.111081
14. Slifstein M., Qu W., Gil R., Weinstein J.J. et al. Kappa opioid receptor availability predicts severity of anhedonia in schizophrenia.

- Neuropsychopharmacology*. 2024;49(13):2087–93. DOI: 10.1038/s41386-024-01975-3
15. Кравченко И.В., Чижиков И.И., Львов Н.Н., Сидоров В.Г. и др. Сравнительный анализ эффективности нейролептиков у больных параноидной шизофренией с тоническим типом дефекта и несуйцидальными аутоагрессивными действиями. Социальная и клиническая психиатрия. 2022;32(2):53–8. Kravchenko I.V., Chizhikov I.I., Lvov N.N., Sidorov V.G. et al. Comparative analysis of the effectiveness of neuroleptics in patients with paranoid schizophrenia with tonic type of defect and non-suicidal autoaggressive actions under compulsory treatment. *Social and Clinical Psychiatry*. 2022;32(2):53–8. (in Russian)
 16. Незнанов Н.Г., Иванов М.В. Негативные и когнитивные расстройства при эндогенных психозах: диагностика, клиника, терапия. М.: МЕДпресс-информ; 2021. 320 с. Neznanov N.G., Ivanov M.V. Negative and cognitive disorders in endogenous psychoses: diagnostics, clinical features, therapy. М.: MEDpress-inform; 2021. 320 p. (in Russian)
 17. Шмуклер А.Б. Шизофрения. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021. 176 с. Shmukler A.B. Schizophrenia. М.: GEOTAR-Media; 2021. 176 p. (in Russian)
 18. Hui C.L.M., Wong A.K.H., Ho E.C.N., Lam B.S.T. et al. Effectiveness and optimal duration of early intervention treatment in adult-onset psychosis: a randomized clinical trial. *Psychol. Med*. 2023;53(6):2339–51. DOI: 10.1017/S0033291721004189
 19. Lyons M., Gupta V., Blaney P.S., Ogenyi A. et al. The complex lived experience of schizophrenia diagnosis: a thematic analysis of online forum posts. *Curr. Psychol*. 2024;43(30):24878–89. DOI: 10.1007/s12144-024-06175-2
 20. Xu Q., Li H., Zhu D. Socioeconomic status, personality, and major mental disorders: a bidirectional Mendelian randomization study. *Schizophrenia (Heidelb.)*. 2024;10(1):49. DOI: 10.1038/s41537-024-00471-3
 21. Зеневич Г.В. Ремиссии при шизофрении. Ленинград: Медицина; 1964. 216 с. Zenevich G.V. Remissions in schizophrenia. Leningrad: Medicine; 1964. 216 p. (in Russian)
 22. Мелехов Д.Е. Клиническая основа оценки работоспособности при шизофрении М.: Медгиз; 1963. 193 с. Melekhov D.E. Clinical basis for assessing performance in schizophrenia М.: Medgiz; 1963. 193 p. (in Russian)
 23. Lorentzen E., Mors O., Kjaer J.N. The prevalence of self-harm behavior in schizophrenia spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Psychiatry*. 2022;65(Suppl.1):S766. DOI: 10.1192/j.eurpsy.2022.1978
 24. Chai Y., Tang J.Y., Ma D.C.F., Luo H. et al. Self-harm and suicide rates before and after an early intervention program for patients with first-episode schizophrenia. *JAMA Netw. Open*. 2024;7(8):e2426795. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.26795
 25. Воронков Б.В. Психиатрия детского и подросткового возраста. Психопатология. Диагностика. Клиника. СПб.: Наука и Техника; 2022. 448 с. Voronkov B.V. Child and adolescent psychiatry. Psychopathology. Diagnostics. Clinic. St. Petersburg: Science and Technology; 2022. 448 p. (in Russian)
 26. Вроно М.Ш. Шизофрения в детском и пубертатном возрасте. В кн.: Снежневский А.В., ред. Руководство по психиатрии. Т. 1. М.: Медицина; 1983: 355–72. Vrono M.Sh. Schizophrenia in childhood and puberty. In: Snezhnevsky A.V., ed. Handbook of psychiatry. Vol. 1. М.: Medicine; 1983: 355–72. (in Russian)
 27. Пантелеева Г.П., Цуцульковская М.Я., Беляев Б.С. Гебоидная шизофрения. М.: Медицина; 1986. 192 с. Panteleeva G.P., Cukulovskaya M.Ya., Belyaev B.S. Heboid schizophrenia. М.: Medicine; 1986. 192 p. (in Russian)
 28. Wang S., Dan Y.L., Yang Y., Tian Y. The shared genetic etiology of antisocial behavior and psychiatric disorders: insights from pleiotropy and causality analysis. *J. Affect. Disord*. 2024;365: 534–41. DOI: 10.1016/j.jad.2024.08.149
 29. Наджаров Р.А. Основные этапы учения о шизофрении и ее клинических разновидностях. В кн.: Снежневский А.В., ред. Шизофрения. Клиника и патогенез. М.: Медицина; 1969: 29–120. Nadzharov R.A. The main stages of the study of schizophrenia and its clinical varieties. In: Snezhnevsky A.V., ed. Schizophrenia. Clinic and pathogenesis. М.: Medicine; 1969: 29–120. (in Russian)
 30. Снежневский А.В. Симптоматология и нозология. В кн.: Снежневский А.В., ред. Шизофрения. Клиника и патогенез. М.: Медицина; 1969: 5–28. Snezhnevsky A.V. Symptomatology and nosology. In: Snezhnevsky A.V., ed. Schizophrenia. Clinic and pathogenesis. М.: Medicine; 1969: 5–28. (in Russian) 

Поступила / Received: 03.06.2024

Принята к публикации / Accepted: 10.09.2024