



ОБОЗРЕНИЕ ПСИХИАТРИИ И МЕДИЦИНСКОЙ ПСИХОЛОГИИ

имени В. М. Бехтерева



№ 3

2014 ГОД

ТРИТТИКО

тразодон 150 мг

ЕДИНСТВЕННЫЙ ПРЕДСТАВИТЕЛЬ КЛАССА SARI В РОССИИ

Trittico* (итал.) - триптих

SEROTONIN
(5HT₂) ANTAGONIST
& REUPTAKE
INHIBITOR

РАССТРОЙСТВО СНА

ТРЕВОГА

ДЕПРЕССИЯ



Современный антидепрессант с дозозависимым механизмом действия

- Восстанавливает структуру и качество сна с первых дней лечения
- Быстрый противотревожный эффект
- Доказанная эффективность при лечении депрессии различной этиологии
- Положительное влияние на либидо и потенцию

*P.S.: Каждый новый день
будет солнечным! :)*

Российское общество психиатров
Санкт-Петербургский научно-исследовательский
психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева (учредитель)

ОБОЗРЕНИЕ ПСИХИАТРИИ И МЕДИЦИНСКОЙ ПСИХОЛОГИИ
имени В.М. Бехтерева

№ 3, 2014

V.M. BEKHTEREV REVIEW OF PSYCHIATRY AND MEDICAL PSYCHOLOGY

Председатель редакционного совета

Н.Г. Незнанов, д.м.н., профессор

Главный редактор

Ю.В. Попов, д.м.н., профессор,
засл. деятель науки РФ

Члены редакционной коллегии

Л.И. Вассерман, д.м.н., профессор

А.П. Коцюбинский, д.м.н., профессор

И.В. Макаров, д.м.н. (ответственный секретарь)

Члены редакционного совета

Ю.А. Александровский, д.м.н., профессор,
чл.-корр. РАН (Москва)

М. Аммон, д. пс. н. (Мюнхен)

М.А. Беребин, к.м.н., доцент (Челябинск)

В.С. Битенский, д.м.н., профессор,
чл.-корр. АМН Украины (Одесса)

Н.А. Бохан, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН,
засл. деятель науки РФ (Томск)

В.Д. Вид, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)

А.А. Гоштаутас, д.м.н., профессор (Литва)

С.Н. Ениколопов, к.пс.н., доцент (Москва)

Г.В. Залевский, д.пс.н., профессор,
чл.-корр. РАО, засл. деятель науки РФ (Томск)

Г.Л. Исурина, к.м.н., доцент (Санкт-Петербург)

В.Н. Краснов, д.м.н., профессор (Москва)

Е.М. Крупицкий, д.м.н., профессор
(Санкт-Петербург)

О.В. Лиманкин, к.м.н. (Санкт-Петербург)

В.В. Макаров, д.м.н., профессор (Москва)

П.В. Морозов, д.м.н., профессор (Москва)

Н.Н. Петрова, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)

Л.П. Рубина, засл. врач РФ (Санкт-Петербург)

П.И. Сидоров, д.м.н., профессор,
академик РАН (Архангельск)

Е.В. Снедков, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)

С. Тиано, профессор (Тель-Авив)

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

Б.Д. Цыганков, д.м.н., профессор (Москва)

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

В.М. Шкловский, д. пс. н.,
профессор, академик РАО (Москва)

Э.Г. Эйдемиллер, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)

К.К. Яхин, д.м.н., профессор (Казань)

The chairman of editorial board

N.G. Neznanov

Editor-in-chief

Yu.V. Popov

Editorial board

L.I. Wasserman (section «Medical psychology»)

A.P. Kotsubinsky (section «Psychiatry»)

I.V. Makarov (executive secretary)

Editorial council

Yu.A. Alexandrovsky (Moscow)

M. Ammon (Munich)

M.A. Berebin (Chelyabinsk)

V.S. Bitensky (Odessa, Ukraine)

N.A. Bohan (Tomsk)

V.D. Vid (Saint-Petersburg)

A.A. Goshtautas (Kaunas)

S.N. Enikolopov (Moscow)

G.V. Zalewsky (Tomsk)

G.L. Issurina (Saint-Petersburg)

V.N. Krasnov (Moscow)

E.M. Krupitsky (Saint-Petersburg)

O.V. Limankin (Saint-Petersburg)

V.V. Makarov (Moscow)

P.V. Morozov (Moscow)

N.N. Petrova (Saint-Petersburg)

L.P. Rubina (Saint-Petersburg)

P.I. Sidorov (Arkhangelsk)

E.V. Snedkov (Saint-Petersburg)

S. Tiano (Tel-Aviv)

A.S. Tiganov (Moscow)

B.D. Tsygankov (Moscow)

V.K. Shamrej (Saint-Petersburg)

V.M. Shklovsky (Moscow)

E.G. Eidemiller (Saint-Petersburg)

K.K. Yakhin (Kazan)

Журнал входит в рекомендованный ВАК РФ список изданий для публикации материалов докторских диссертаций и индексируется в электронной поисковой системе базы данных РИНЦ (Российский индекс научного цитирования).

Журнал зарегистрирован в Государственном комитете РФ по печати. Свидетельство о регистрации ПИ № ФС 77-48985

Тираж 3000 экз. ISSN 2313-7053. Подписной индекс по каталогу агентства «Роспечать» — 70232

© СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 2013. Все права защищены. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

Издательский дом «Аре меденти». Генеральный директор С.Н. Александров, главный редактор О.В. Островская
Почтовый адрес издательства: г. Санкт-Петербург, 191119, а/я 179, тел/факс +7 812 3653550. E-mail: amedendi@mail.ru

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

По вопросам рекламы обращаться к директору издательства.

ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

Непсихотические расстройства в контексте биопсихосоциальной концепции психических заболеваний
Коцюбинский А.П.

ИССЛЕДОВАНИЯ

Ассоциации полиморфизмов генов CYP2D6 и HTR2C с развитием гиперпролактинемии у больных шизофренией на фоне антипсихотической терапии

Вялова Н.М., Иванов М.В., Иванова С.А., Бойко А.С., Бохан Н.А., Чомский А.И., Сосин Д.Н., Насырова Р.Ф.

Социально-экономические факторы психического здоровья детей и родителей: продолжительное исследование

Козлова Е.А., Слободская Е.Р.

Влияние синдрома выгорания врачей-психиатров на показатели терапевтического альянса у пациентов с психическими расстройствами

Лозинская Е.И., Лутова Н.Б., Ханько А.В., Жигулева А.В.

К проблеме исследования патогенеза нарушений (circulus vitiosus) у пациентов с расстройствами адаптации макросоциального генеза

Потапов О.В., Ульянов И.Г.

Предикторы длительности ремиссии алкогольной зависимости у больных с различным качеством ремиссии

Рыбакова К.В., Дубинина Л.А., Рыбакова Т.Г., Киселев А.С., Незнанов Н.Г., Зубова Е.Ю., Крупицкий Е.М.

Особенности структуры внутри- и межсистемных функциональных взаимосвязей патологического мышления при шизофрении

Чередникова Т.В.

Доверие в системе отношений врача и пациента и психологические факторы его формирования

Шестопалова Л.Ф., Бородавко О.А.

В ПОМОЩЬ ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ

Оценка риска насилия психиатрами в контексте реализации принудительных мер безопасности и лечения

Дукорский В.В., Скугаревская Е.И., Балашов А.Д.

Персонализированная фармакотерапия эндогенных психических расстройств

Коцюбинский А.П., Бутома Б.Г., Еричев А.Н., Волчек И.В.

Проблема тиков позднего возраста. Онтогенетические особенности обсессивно-компульсивного расстройства

Нарышкин А.Г., Галанин И.В., Горелик А.Л., Егоров А.Ю.

Игровое биоуправление и стратегии совладающего поведения у детей с патохарактерологическим развитием

Сирота Н.А., Тетерина М.Н.

Современные психофармакотерапевтические подходы к коррекции негативных расстройств у больных шизофренией

Данилов Д.С.

Генерализованное тревожное расстройство: современные теоретические модели и подходы к диагностике и терапии. Часть 1

Залуцкая Н.М.

Нормотимики в лечении терапевтически резистентных депрессий: противорезистентная терапия или влияние на скрытую биполярность?

Мазо Г.Э.

Социально-психологические и медицинские аспекты злоупотребления алкоголем и его коррекция

Решетова Т.В., Решетов А.В., Троиц Е.Б., Ермолаева О.С.

Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование влияния вортиоксетина на когнитивные функции у взрослых пациентов с депрессивным расстройством

Роджер С. Макинтайр, Сорен Лофэвен и Кристина К. Олсен

Влияние фармакотерапии антидепрессантами на когнитивные функции при депрессивных расстройствах: возможности применения флувоксамина

Иванов М.В., Сорокина А.В.

Лечение tardive нейролептических дискинезий

Захаров Д.В., Михайлов В.А., Хубларова Л.А., Залылова З.А.

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

Особенности влияния генетического полиморфизма у больных шизофренией на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний

Солопова М.С., Говорин Н.В.

ПСИХИАТРИЧЕСКАЯ ГАЗЕТА

Динамика и структура отечественных диссертационных исследований по научной специальности 14.01.06 (14.00.18) «Психиатрия» (1985–2011)

Евдокимов В.И., Тонкошкурова Л.А., Чехлатый Е.И.

«ГОСПИТАЛИЗАЦИЯ В ОРГАНИЗАЦИЮ» (языковые проблемы законодательства о здравоохранении)

РЕЗОЛЮЦИЯ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ. 9 апреля 2014, Москва

PROBLEM-SOLVING ARTICLES

Non-psychotic disorders in the context of biopsychosocial concept of mental illnesses
Kotsubinskyi A.P.

INVESTIGATIONS

The associations between CYP2D6 and HTR2C polymorphisms and development of hyperprolactinaemia in patients with schizophrenia against the background of antipsychotic therapy

Vyalova N.M., Ivanov M.V., Ivanova S.A., Boiko A.S., Bokhan N.A., Chomsky A.N., Sosin D.N., Nasyrova R.F.

Socio-economic factors of mental health of children and parents: longitudinal study

Kozlova E.A., Slobodskaya H.R.

The influence of the psychiatrists' burnout syndrome on the therapeutic alliance of psychotic patient

Lozinskaya E.I., Lutova N.B., Hanko A.V., Zhiguleva A.V.

To problem of investigations circulus vitiosus of patients with adjustment disorders of macrosocial genesis

Potapov O.V., Ulyanov I.G.

Predictors of duration of remission of alcohol dependence in patients with different quality of remission

Rybakova K.V., Dubinina L.A., Rybakova T.G., Kiselev A.S., Neznanov N.G., Zubova E.Y., Krupitsky E.M.

The features of the structure of intra- and inter-system functional interrelations of pathological thinking in schizophrenia

Cherednikova T.V.

Trust in the doctor and patient relationships and psychological factors of its formation

Shestopalova L.F., Borodavko O.A.

GUIDELINES FOR THE PRACTITIONER

Assessment of risk of violence by psychiatrists in the context of realization of involuntary treatment

Dukorsky V.V., Skugarevskaya E.I., Balashov A.D.

Personalised pharmacotherapy of endogenous mental disorders

Kotsubinsky, A.P. Butoma B.G., Eriчев A.N., Volchek I.V.

Problem of later age tics. Ontogenetic characteristics of obsessive-compulsive disorder

Naryshkin A.G., Galanin I.V., Gorelik A.L., Egorov A.Y.

Biomangement game and strategy of coprating behavior of children with pathodevelopment

Sirota N.A., Teterina M.N.

Modern psychopharmacotherapeutic approaches to the correction of negative symptoms for patients with schizophrenia

Danilov D.S.

Generalized anxiety disorder: Current theoretical models and approaches to diagnosis and therapy. Part 1

Zalutskaya N.M.

The use of mood stabilizers in the treatment of treatment-resistant depression: antiresistant therapy or influence on the hidden bipolarity?

Mazo G.E.

Social, psychological and medical aspects of the habit to alcohol and its correction

Reshetova T.V., Reshetov A.V., Troik E.B., Ermolaeva O.S.

A randomized, double-blind, placebo-controlled study of vortioxetine on cognitive function in depressed adults

Roger S. McIntyre, Soren Lophaven and Christina K. Olsen

Effect of antidepressive therapy on cognitive functioning in depressive disorder: using the fluvoxamine

Ivanov M.V., Sorokina A.V.

Treatment of tardive neuroleptic dyskinesia

Zaharov D.V., Mikhailov V.A., Hublarova L.A., Zalyalova Z.A.

SHORT REPORTS

Features of influence of polymorphism among patients with schizophrenia on the risk of developing of cardiovascular diseases

Solopova M.S., Govorin N.V.

PSYCHIATRIC NEWSPAPER

Dynamics and structure of domestic dissertation research on scientific specialty 14.01.06 (14.00.18) "Psychiatry" (1985–2011)

Evdokimov V.I., Tonkoshkurova L.A., Chekhlaty E.I.

Непсихотические расстройства в контексте биопсихосоциальной концепции психических заболеваний

Коцюбинский А.П.

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева»

Резюме. В статье излагается представление о том, что в рамках пограничных психических расстройств следует рассматривать не только различные невротические и характерологические состояния, но и клинически сходные с ними непсихотические заболевания, относимые к широкому кругу психических расстройств шизофренического или аффективного спектров. Близость клинических картин этих нарушений связана отчасти с биологически близкими при них механизмами нарушений мозговой деятельности. Похожесть патогенетических механизмов предполагается и между непсихотическими и психотическими проявлениями развившегося эндогенного (аутохтонного) расстройства. Перечисленные обстоятельства все чаще привлекают внимание психиатров к давней концепции единого психоза, правомочность существования которой доказывается многими генетическими исследованиями об общем для всех аутохтонных психозов генетический детерминированном психическом диатезе. В этом же направлении можно рассматривать и принятую в настоящее время большинством исследователей биопсихосоциальную концепцию психических заболеваний.

Ключевые слова: пограничные психические расстройства, непсихотические расстройства шизофренического или аффективного спектров, биопсихосоциальная концепция.

Non-psychotic disorders in the context of biopsychosocial concept of mental illnesses

Kotsubinskyi A.P.

St. Petersburg V.M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute

Summary. The article describes the notion that within the framework of borderline mental disorders should be considered not only various neurotic and characteristic conditions, but also clinically similar non-psychotic disorders that are attributable to a wide range of mental illnesses of schizophrenic or affective spectra. The proximity of clinical pictures of these disorders is connected partly with biologically close mechanisms of brain dysfunctions. The similarity of the pathogenic mechanisms is also assumed between non-psychotic and psychotic manifestations of developing endogenous (autochthonous) disorder. These factors are increasingly attracting the attention of psychiatrists to the old concept of single psychosis the legitimacy of the existence of which is proved by many researches on genetically determined mental diathesis common for all autochthonous psychotic conditions. The biopsychosocial concept of mental illnesses adopted at the present time by the majority of researchers can be considered in the same direction.

Key words: borderline mental disorder non-psychotic disorder of schizophrenic or affective spectra, biopsychosocial concept.

Большую группу непсихотической психопатологии П.Б. Ганнушкин предложил называть «малой», а В.А. Гиляровский — «пограничной»; именно эта область психиатрии в последние годы относится к числу наиболее быстро развивающихся направлений клинической и социальной медицины. Это связано не только с тенденцией к интеграции психиатрии в общую медицину и психологию, но и с рядом объективных реальностей современной жизни, приводящих к психоэмоциональному перенапряжению людей [1] и росту группы непсихотических состояний, увеличению их доли среди всех психических расстройств [2, 6].

В то же время связанное с «малой» психиатрией «понятие о пограничных психических расстройствах» в значительной мере условно и не общепризнанно. Однако оно вошло в профес-

сиональную лексику врачей и достаточно часто встречается в научных публикациях [2], а поэтому «требуется дальнейшего совершенствования оценок психопатологических проявлений» [1].

Мы солидарны с точкой зрения Ю.А. Александровского [3], что, «несмотря на ряд терминологических неопределенностей, понятие «пограничные психические расстройства» достаточно прочно вошло в отечественную не только психиатрическую, но и общемедицинскую практику, в то время как предлагавшиеся 50 лет назад определения «малые психические нарушения» или «расстройства малой психиатрии» являются не менее неопределенными, чем «пограничные психические расстройства», но практически неизвестны современным специалистам. Это <...> позволяет спокойно оценивать возможность продолжения ис-

пользования понятия «пограничные психические расстройства» в отечественной психиатрии, пропагандировать его среди зарубежных коллег, не подстраиваясь при этом к ряду не всегда убедительных зарубежных классификационных терминологических толкований. При этом необходимо разрабатывать новые не только клиничко-описательные, но и этиопатогенетически доказанные нозологические и синдромальные основы определения психических заболеваний».

В связи со сказанным, как думается, в рамках пограничных психических расстройств следует рассматривать не только традиционные для отнесения к этой патологии различные невротические и характерологические состояния, но и клинически сходные с ними, хотя содержательно и принципиально иные, непсихотические заболевания, приближающиеся или относимые к широкому кругу психических расстройств шизофренического или аффективного спектров.

Следует, однако, отметить, что в инициуме заболевания четко разграничить эндогенность/неэндогенность клинических проявлений («невротическую» или «неврозоподобную», а также «психопатическую» или «психопатоподобную» симптоматику) зачастую не представляется возможным. Это связано с тем, что многие феномены, определяющие психопатологическую структуру разных форм и вариантов пограничных состояний (астенические, вегетативные, диссомнические, депрессивные и др.), различаются незначительно, и, «рассматриваемые в отдельности, они не дают оснований для обоснованной дифференциации имеющих нарушения» [2].

«Диагностическим ключом в этих случаях может быть только анализ динамики болезненных проявлений, обнаружение причин их возникновения и анализ взаимосвязи с индивидуально-типологическими психологическими особенностями больного и с другими соматическими и психическими расстройствами» [2]. Лишь дальнейшая динамика имеющих психопатологических особенностей позволяет более четко дифференцировать эти феномены, относящиеся к разным классам психических расстройств.

Близость клинических картин этих нарушений (невротических и неврозоподобных), как считает Е.К. Колотильщикова [7], связана отчасти с биологически сходными при них механизмами нарушений мозговой деятельности, что является одним из оснований для пересмотра содержания термина «эндогенность» как характеристики исключительно внутренних причин формирования психической патологии, никак не связанных с экзогенными влияниями.

Схожесть патогенетических механизмов предполагается и между непсихотическими и психотическими проявлениями развившегося эндогенного (аутохтонного) расстройства. Известно, что все психические заболевания располагаются в широком спектре проявлений, то есть имеют как максимальную (психотическую), так и минимальную (непсихотическую) свою выраженность,

что полностью соответствует адапционно-компенсаторной модели развития психических расстройств. Согласно ее положениям, наличие позитивной симптоматики в большей степени связано с превалированием компенсаторных процессов, а негативных — адапционных. В ситуации ослабления приспособительной активности индивидуума происходит «движение» заболевания в сторону «утяжеления» клинической выраженности как позитивных, так и негативных симптомокомплексов. Таким образом, непсихотические расстройства в инициуме нередко оказываются лишь этапом течения «больших» психозов, обнаруживая некоторые общие патогенетические механизмы, обуславливающие прогрессирующее развитие заболевания «по вертикали» (непсихотические аутохтонные расстройства — непсихотические аутохтонные расстройства — психотические аутохтонные расстройства).

Можно предположить наличие сходных (общих адапционно-компенсаторных) закономерностей и при рассмотрении многообразия психопатологической симптоматики одного уровня, то есть по «горизонтали». Именно этим можно объяснить отсутствие жестких границ не только между отдельными элементами шизотипических и пограничных расстройств личности [11], но и «перекрестность» некоторых характеристик шизофренического и аффективного спектров при «спектрально смешанных» аутохтонных психопатологических состояниях (наличие на непсихотическом уровне аффективно насыщенных шизотипических расстройств, а на психотическом — шизоаффективных психозов). Не случайно ведущий британский эксперт по проблеме шизофрении Т. Слов [15] считает, что шизофренические синдромы составляют с аффективными единый спектр расстройств, распространяющийся на непсихотические проявления заболеваний, что отчасти подтверждается и последними генетическими исследованиями [17].

Перечисленные обстоятельства все чаще привлекают внимание психиатров к давней концепции единого психоза, правомерность существования которой доказывается многими генетическими исследованиями об общем для всех аутохтонных психозов генетически детерминированном психическом диатезе («генетическом диатезе» по D. В. Wildenauer) [18].

Вспоминая А.В. Снежневского, его сотрудница Г.И. Завидовская [4] отмечает, что «по существу он был убежденным приверженцем концепции единого психоза... и часто подчеркивал, что метафизическое противопоставление экзогенного эндогенному не выдерживает проверки практикой и что для развития экзогенного психоза (послеродового, инфекционного) необходимы эндогенные предпосылки. Отмечал, что подтверждением тому служат факты, что в семьях больных шизофренией эпизоды экзогенных психозов встречаются значительно чаще, чем в населении, а также что шизофрения и все варианты маниакально-депрессивного психоза с

атипичными признаками клинической картины и динамики, как и шизоаффективный психоз, — лишь разные звенья одного патогенетического процесса».

Основоположниками концепции «единого психоза» являются немецкие психиатры E. A. Zeller, H. Neumann и W. Griesinger, которые в конце XIX века сформулировали гипотезу, согласно которой все многообразные психические расстройства необходимо рассматривать как **единый процесс болезни** [5, 12].

W. Griesinger [16] руководствовался представлениями Т. Сиденгама (Sydenham T.), рассматривавшего симптомы как меняющиеся со временем внешние проявления единого заболевания, разнообразие которых обусловлено особенностями конституции организма. Он сформулировал основные принципы концепции «единого психоза»:

1) все психические расстройства имеют единую морфологическую основу — головной мозг, что позволяет рассматривать их в едином континууме;

2) психические нарушения начинаются с эмоциональных расстройств (мания, меланхолия), которые впоследствии трансформируются в когнитивные (то есть психотические: бред, галлюцинации и деменция).

«Как теперь стало очевидно, — считает С. Ю. Циркин [13], — <...> основание для признания диагностического единства еще более существенно, нежели воспроизведение одинаковых или чередующихся симптомокомплексов: речь идет об идентичных механизмах формирования психической патологии».

Предполагается, что первичная мозговая дисфункция, которая не находит непосредственного отражения или находит его в очень малой степени, провоцирует последующую защитную реакцию мозга на нее в форме активации его деятельности, что проявляется в виде усиливающейся тревоги, которая в дальнейшем становится «осевым системообразующим психопатологическим феноменом» [12].

В этом же направлении можно рассматривать и принятую в настоящее время большинством исследователей **биопсихосоциальную концепцию** психических заболеваний. Базовым ее положением является обязательное участие в возникновении и развитии психопатологии трех глобальных факторов (в разных соотношениях): биологического, психологического и социального. Соответственно, большое значение придается изучению психосоциальных факторов, актуализирующих биологическую предрасположенность к психическому заболеванию.

Биопсихосоциальная концепция психических заболеваний основана на следующих моделях их этиопатогенеза: «уязвимость-диатез-стресс-заболевание» и «адаптационно-компенсаторная».

Основным постулатом модели «уязвимость-диатез-стресс-заболевание» является динамическая взаимосвязь определяющих ее параметров в возникновении и развитии психического расстройства.

Основным постулатом «адаптационно-компенсаторной модели» является признание ведущей роли адаптационно-компенсаторных механизмов как в формировании психопатологических феноменов, так и в восстановлении психически больных. Именно адаптационно-компенсаторные возможности больного определяют характер его функционирования в целом и способность совладать со стрессами, встречающимися на жизненном пути индивида, в том числе и с таким мощным стрессом, каким является психическое заболевание.

Адаптационная модель позволяет анализировать механизмы развития болезни как совокупность защитных реакций в ответ на действие болезнетворного фактора. И именно «адаптационный контекст» служит «интегративным фактором» психопатологии [12].

Очевидно, что вышеперечисленные этиопатогенетические модели, определяющие биопсихосоциальную концепцию болезни, не только не являются антагонистическими, но, взаимно дополняя одна другую, в совокупности создают единое представление о полиэтиологическом механизме развития психического заболевания и возможностях противостояния ему.

В основе психического расстройства, исходя из биопсихосоциальных постулатов, лежит состояние психической дезадаптации, возникающее под влиянием стрессорных факторов и вынуждающее центральную нервную систему (на адаптивные возможности которой влияет уязвимость) «защищаться», пытаясь восстановить нарушенный гомеостаз. Для снижения уровня тревоги и напряжения, возникших как проявления психической дезадаптации, организм использует патогенные компенсаторные реакции в виде психопатологических расстройств, малодифференцированных по отношению к этиологическому фактору [9]. Это служит началом «цепной реакции», которая, в случае недостаточности адаптационно-компенсаторных биологических и психологических ресурсов индивида (проявления психического диатеза), приводит к формированию той или иной психопатологии. Таким образом, симптомы психических расстройств являются своеобразными проявлениями механизмов адаптации к нарушению функций головного мозга.

С большой дозой условности можно сказать, что биопсихосоциальная концепция центрирована на целостном рассмотрении условий развития психических расстройств, при этом диатез-стрессовая модель — преимущественно на процессе возникновения заболевания и его течения, а адаптационная модель — на механизмах формирования его синдромологии, определяющих жизнь индивида с психическими расстройствами.

В связи с развитием идей о биопсихосоциальной сущности психических болезней в последние годы возникла необходимость в таком многоосевом диагностическом подходе, который бы, в отличие от имеющихся мультиаксиальных разработок, базировался на определенных теоре-

тических представлениях и одновременно отвечал современным потребностям службы психического здоровья. Такой научной и практической потребности в наибольшей степени соответствует холистический (целостный) подход [8, 14].

Холистический подход в области психического здоровья дает возможность более широкого, многогранного и целостного понимания природы человека, ориентируя врача не только на учет, но и на анализ взаимодействия физических, психических и социальных факторов, влияющих на функциональное состояние пациента, и предполагает постановку **биологического, психологического, социального и функционального** диагнозов.

При холистическом подходе достигается подлинное системное понимание сущности психических расстройств, при котором соотношения биологического, психологического и социального «предстают более полными и многогранными, как реципрокные, взаимодействующие и взаимодействующие развитию психического заболевания» [10]. Использование целостного анализа обеспечивает стереоскопическое видение ситуации и позволяет преодолеть старую дихотомию «биологическое или психосоциальное», а также антиномию «первопричины» и четко обозначить природу заболевания с однозначным отнесением его к тому или иному классу психических расстройств. Можно сказать, что он является своего рода антитезой линейным (несистемным) моделям понимания психических расстройств, приводящим подчас специалистов одной из помогающих профессий (врачи-психиатры, психотерапевты, психологи, социальные работники и т.д.) к попыткам необоснованного расширения сферы своей профессиональной активности в вопросах,

требующих специализированной компетенции других членов терапевтической бригады.

Это важно подчеркнуть еще и потому, что при формулировании индивидуальной терапевтической программы требуется учитывать не только клинические, но и психологические особенности пациента, а также важные характеристики его социума, поскольку только совокупность санирующих факторов — усилий самого пациента, правильного поведения его семьи и квалифицированной помощи специалистов службы психического здоровья и социальных институтов — составляет максимальный потенциал восстановления пациента.

Такое положение в известной степени соотносится с замечанием В.С. Ястребова [14] о том, что «в качестве необходимого условия оказания психосоциальной помощи лицам с психическими расстройствами все больше утверждается холистический подход, который предполагает проведение комплексных мер, дифференцированных на разных уровнях воздействия — индивидуальном, семейном, институциональном или общества в целом».

Исходя из сказанного, программа лечения и реабилитации должна быть разработана для «каждого больного в каждом конкретном случае» [2] и базироваться на анализе индивидуальной структуры системы психической адаптации с выявлением ее проблемных областей («терапевтических мишеней») и базовых саногенных механизмов, в совокупности составляющих **биопсихосоциальный потенциал адаптации индивидуума**.

Это помогает сформулировать необходимую **персонализированную реабилитационную программу пациента**.

Литература

1. Акжигитов Р.Г. Пограничные психические расстройства // Медицинская газета (электронная версия) № 37 от 27 мая 2001 г. Александровский Ю.А. Пограничные психические расстройства. — М.: Изд-во ГОЭТАР-Медиа. — 2007. — 720 с.
2. Александровский Ю.А. Краткий психиатрический словарь. — М.: ООО «РЛС-2009». — 2008. — 2-е изд., переработ. и доп. — 128 с.
3. Александровский Ю.А. Рецензия на книгу А.Б. Смугевича «Расстройства личности. Траектория в пространстве психической и соматической патологии // Психиатрия и психофармакология. Журнал им. П.Б. Ганнушкина. — 2012. — Т.14. — № 5. — С. 45-46.
4. Завидовская Г.И. Психиатрия — это пот, кровь и слезы (Воспоминания о А.В.Снежневском // Дневник психиатра. — 2012. — № 2. — С. 1.
5. Каннабих Ю.В. История психиатрии. — М.: АСТ, Хорвест, 2002. — 560 с.
6. Карвасарский Б.Д. Неврозы — М.: Медицина. — 1990. — 2-е изд., переработ. и доп. — 576 с.
7. Колотильщикова Е.А. Обоснование психологических механизмов невротических расстройств // Вестник психотерапии. — 2011. — № 39 (44). — С. 44-56.
8. Незнанов Н.Г., Акименко М.А., Коцюбинский А.П. Значение школы В.М. Бехтерева в формировании биопсихосоциальной концепции нервно-психических расстройств // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. — 2013. — № 1 (76). — С. 77-81.
9. Нуллер Ю.Л., Пегашова А. Е., Козловский В. Л. Антиципация в семьях психически больных // Соц. и клин. психиат. — 1998. — № 2. — С. 5-11.
10. Семичов С.Б. Предболезненные психические расстройства — Л.: Медицина. — 1987. — 182 с.
11. Смугевич А.Б. Психопатология личности и коморбидных расстройств: учебное пособие. — М.: «МЕДпресс-информ». — 2009. — 208 с.
12. Тен В.И. Концепция «единого психоза» Неймана-Шризингера: адаптационная парадигма в психиатрии // Вестник КРСУ (киргизско-русского славянского университета). — 2008. — Т. 8. — № 4. — С. 151-154.
13. Циркин С.Ю. Аналитическая психопатология. — М.: Изд-во БИНОМ. — 2012. — 288 с.

14. Ястребов В.С., Митихин В.Г., Солохина Т.А., Михайлова И.Н. Системно-ориентированная модель психосоциальной реабилитации // *Ж. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова*. — 2008. — № 6. — С. 4–10.
15. Crow T. J. How and why genetic linkage has not solved the problem of psychosis: review and hypothesis // *Amer. Journ. Psychiat.* — 2007. — Vol. 164. — P. 13–21.
16. Griesinger W. *Die Pathologie und Therapie der psychischen Krankheiten: für Ärzte und Studierende* — 4 Aufl. — Braunschweig. — 1876. — 538 S.
17. Purcell S. M., Wray N. R., Stone J. L. [et al.] Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder // *Nature*. — 2009. — Vol. 460. — P. 748–752.
18. Wildenauer D.B., Schwab S.G., Maier W. [et al.] Do schizophrenia and affective disorder share susceptibility genes? // *Schizophr. Res.* — 1999. — Vol. 39. — P. 107–111.

Сведения об авторе

Коцюбинский Александр Петрович — д-р. мед. наук, профессор, гл. науч. сотр., руководитель отделения биопсихосоциальной реабилитации психически больных НИПНИ им. В.М. Бехтерева.
E-mail: ak369@mail.ru

Ассоциации полиморфизмов генов *CYP2D6* и *HTR2C* с развитием гиперпролактинемии у больных шизофренией на фоне антипсихотической терапии

Вялова Н.М.¹, Иванов М.В.², Иванова С.А.¹, Бойко А.С.¹, Бохан Н.А.¹
Чомский А.И.², Сосин Д.Н.², Насырова Р.Ф.²

¹ ФГБУ «Научно-исследовательский институт психического здоровья» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, Томск,

² ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ.

Резюме. Гиперпролактинемия является частым и серьезным побочным эффектом антипсихотической терапии. Проведено исследование роли полиморфных вариантов гена системы цитохромов *CYP2D6*, генов рецепторов дофамина (*DRD2*) и серотонина (*HTR2C*) в патогенезе развития лекарственно-индуцированной гиперпролактинемии у больных шизофренией. Выявлены ассоциации полиморфных вариантов гена *CYP2D6* (*rs3892097*) и гена *HTR2C* (*rs6318*) с развитием гиперпролактинемии у больных шизофренией на фоне антипсихотической терапии. Необходим дальнейший поиск генетических маркеров, ассоциированных с развитием побочных действий, для разработки персонализированных подходов к терапии.

Ключевые слова: шизофрения, гиперпролактинемия, атипичные антипсихотики, полиморфизм генов, *CYP2D6*, *DRD2*, *HTR2C*.

The associations between *CYP2D6* and *HTR2C* polymorphisms and development of hyperprolactinaemia in patients with schizophrenia against the background of antipsychotic therapy

Vyalova N.¹, Ivanov M.V.², Ivanova S.A.¹, Boiko A.S.¹, Bokhan N. A.¹,
Chomsky A.N.², Sosin D.N.², Nasyrova R.F.²

¹ «Mental Health Research Institute» SB RAMS,

² St. Petersburg V.M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute.

Summary. Hyperprolactinaemia is a common and serious side effect of antipsychotic therapy. The study of the role of polymorphic variants of the cytochrome *CYP2D6* gene, genes of dopamine (*DRD2*) and serotonin (*HTR2C*) receptors in the pathogenesis of the development of drug-induced hyperprolactinaemia in patients with schizophrenia. Investigation showed association of *CYP2D6* gene (*rs3892097*) and *HTR2C* gene (*rs6318*) with the development of hyperprolactinaemia in schizophrenic patients on the background of antipsychotic therapy. Further search for genetic markers associated with the development of side effects are needed to develop personalized approaches to therapy.

Key words: schizophrenia, hyperprolactinaemia, atypical antipsychotics, gene polymorphism, *CYP2D6*, *DRD2*, *HTR2C*.

Основным способом лечения шизофрении является длительная антипсихотическая терапия, которая улучшает долгосрочный прогноз заболевания и способствует его переходу в состояние ремиссии [1]. Кроме основного антипсихотического действия, нейролептики обладают широким спектром побочных эффектов, включая метаболические, сердечно-сосудистые и двигательные нарушения [2, 3, 7, 19]. Разработка методов, позволяющих индивидуализировать психофармакотерапию, является одной из важнейших задач фундаментальной медицины на современном этапе [4, 6]. За последние десятилетия попытки решения проблемы прогностической оценки терапевтической эффективности и безопасности использования антипсихотиков получили новое развитие [5, 9, 10, 11]. Наиболее убедительный характер имеют результаты фармакогенетических исследований,

направленные на прогностическую оценку безопасности использования нейролептиков.

В качестве генов — кандидатов на роль ответственных за выраженность антипсихотического эффекта рассматриваются гены системы цитохромов (*CYP2C19*, *CYP2D6*, *CYP2C9*), серотонина (*HTR2C*, *HTR2A*, *SLC6A4* и др.) и дофамина (*DRD1*, *DRD3* и др.) [17, 18]. Наиболее важным в фармакокинетике психотропных препаратов является цитохром P450 2D6, известный как *CYP2D6*, который конститутивно экспрессируется во многих тканях, особенно в печени, и осуществляет биотрансформацию приблизительно 25% известных лекарств, в том числе нейролептиков, метаболизируемых ферментами семейства CYP. В роли основных мишеней для действия антипсихотиков выступают рецепторы дофамина и, в меньшей степени, серотонина [18, 20].

Настоящее исследование направлено на выяснение роли полиморфных вариантов генов *CYP2D6*, *DRD2* и *HTR2C* в патогенезе развития лекарственно-индуцированной пролактинемии у больных шизофренией.

Материал и методы исследования

Исследование проводилось в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов (2000). После получения информированного согласия было обследовано 128 пациентов (этнические русские), из них 61 женщина и 67 мужчин, средний возраст $34,9 \pm 1,2$ (от 18 до 65 лет включительно) с диагнозом параноидной шизофрении в соответствии с диагностическими критериями МКБ-10. Распределение пациентов по ведущим клиническим синдромам было следующим: у 97 пациентов (75,78 %) наблюдался ведущий галлюцинаторно-параноидный и у 31 (21,22 %) пациента — параноидный клинический синдром. Суммарный балл по шкале PANSS у обследуемых находился в диапазоне от 70 до 120 баллов включительно и составил $86,32 \pm 5,03$ балла. Средняя длительность болезни составила $2,82 \pm 0,93$ года, средняя длительность актуального приступа $8,39 \pm 4,03$ недели. Среднее количество предшествующих приступов — $2,48 \pm 1,72$. В соответствии с правилами ICH GCP, включение пациента в исследование проводилось после письменного согласия больного на участие в клиническом испытании лекарственных средств. Каждому пациенту была предьявлена в доступной форме информация о препаратах.

Пациенты находились на лечении в отделении биологической терапии психически больных Научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева.

В исследовании использовались следующие методы: клинко-терапевтический, клинко-эндокринологический (включающий антропометрический и лабораторный) и статистический. Пациенты получали терапию атипичными и типичными антипсихотиками в гибком режиме дозирования: рисперидон — 33 человека (25,78 % обследуемых), оланзапин — 28 (21,87 %), кветиапин — 31 (24,21 %), другие нейролептики — 36 (28,14 %).

Для объективизации клинических данных были использованы следующие шкалы: шкала оценки позитивных и негативных синдромов — PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale); шкала общих клинических впечатлений — CGI-S (Clinical Global Impression of Severity) и шкала глобальной оценки динамики психического состояния CGI-I (Clinical Global Impression of Improvement); шкала оценки побочного действия — UKU Side-Effect Rating Scale.

Оценка безопасности терапии антипсихотиками проводилась с учетом основных патогенетических механизмов развития их побочных эффектов, степени выраженности. Для проведения

дифференцированной оценки этих явлений рассматривались побочные эффекты, связанные с особенностью психотропной активности. К ним относятся неврологические, соматовегетативные и психические типы побочного действия антипсихотиков. Кроме указанных типов побочных эффектов, отдельно рассматривали ассоциированные с психофармакотерапией нейроэндокринные дисфункции. Согласно дизайну исследования, оценку частоты возникновения и степень выраженности побочных эффектов при использовании антипсихотиков проводили с использованием антропометрического обследования и взятия периферической крови у больных для определения ряда биохимических и гормональных показателей. Для определения степени выраженности побочных эффектов, возникавшей у пациентов, были проанализированы данные шкалы UKU.

Оценка побочных эффектов нейроэндокринного спектра проводилась с помощью соответствующих пунктов шкалы UKU, объединенных в рубрику «другие побочные эффекты», которая содержит также и показатели токсико-аллергического генеза. Клиническая структура синдрома гиперпролактинемии у женщин при купирующей терапии всеми препаратами характеризовалась нарушением менструального цикла, галактореей, снижением либидо, а также нагрубанием и болезненностью молочных желез. У мужчин клиническая структура синдрома включала снижение либидо, нарушения эректильной, эякуляторной функций, галакторею и гинекомастию.

Определение содержания гормона пролактина в сыворотке крови проводилось в лаборатории «Максилаб» на базе городской поликлиники №16 Санкт-Петербурга с использованием реактивов фирмы «Рош-Диагностика». Оценка уровня пролактина в сыворотке крови проводилась иммуноферментным методом с использованием моноклональных антител (границы нормальных значений: для мужчин — 96–456 мкМЕ/мл, для женщин — 127–637 мкМЕ/мл). Контроль уровня глюкозы и липидного спектра крови проводился для выявления механизмов формирования нейроэндокринных нарушений. Исходя из полученных данных, все пациенты, получавшие антипсихотическую терапию, были разделены на две группы: 1-я группа — с гиперпролактинемией (уровень пролактина более 2000 мкМЕ/мл) и 2-я группа — без гиперпролактинемии (уровень пролактина менее 2000 мкМЕ/мл).

Определение аллельных вариантов генов *CYP2D6*, *DRD2* и *HTR2C* методом ПЦР в режиме реального времени выполнено в лаборатории молекулярной генетики и биохимии ФГБУ «НИИПЗ» СО РАМН (Томск). Контрольную группу для генетических исследований составили 93 практически здоровых донора, этнически русские — 63 женщины и 30 мужчин в возрасте от 17 до 65 лет включительно.

Материалом для исследования служила ДНК, выделенная из лейкоцитов периферической крови больных шизофренией и здоровых лиц. Для по-

лучения ДНК использовался стандартный фенол-хлороформный микрометод. Обязательным условием являлась предварительная заморозка крови.

Для генотипирования использовали набор реагентов TaqMan® SNP Genotyping Assay фирмы Applied Biosystems (США). Определение аллельных вариантов генов *CYP2D6* (*rs3892097*), *DRD2* (*rs6275*) и *HTR2C* (*rs6318*) проводили методом полимеразно-цепной реакции (ПЦР) в реальном времени со специфическими праймерами на Real-Time ДНК амплификатор «StepOnePlus» фирмы Applied Biosystems (США). Результаты реакции детектировали с помощью флуоресцентных Taqman зондов, комплиментарных полиморфному участку ДНК. Генотипирование образцов ДНК методом ПЦР в режиме реального времени проводилось в данных группах пациентов и в группе здоровых лиц.

Статистическую обработку результатов проводили при помощи программы SPSS 20.0. Распределение частот генотипов по исследованным полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди-Вайнберга с помощью критерия χ^2 . Сравнение частот генотипов и аллелей в исследуемых группах проводили по критерию χ^2 . Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Об ассоциации разных генотипов с развитием заболевания судили по величине отношения шансов (OR).

Результаты и обсуждение

Анализ полиморфных вариантов генов *CYP2D6* (*rs3892097*) и *DRD2* (*rs6275*) в группе пациентов и контрольной выборке показал, что наблюдаемое распределение генотипов для всех изученных вариантов генов соответствовало ожидаемому при

равновесии Харди — Вайнберга. Генотипирование контрольной выборки по маркеру *CYP2D6* (*rs3892097*) выявило высокую частоту гомозиготного генотипа GG (75,2%), а далее по убыванию следуют генотипы AG (23,6%) и AA (1,2%). Мажорный аллель G представлен в контрольной группе с частотой 92,6%, а минорный A с частотой 7,4%, соответственно. По данным исследований, частота гетерозиготного генотипа в европейской популяции может достигать 100%. Распределение генотипов полиморфного варианта гена *HTR2C* (*rs6318*) в контрольной выборке представлено следующим образом: GG — 84,9%, GC — 10,8%, CC — 4,3%. Аллели представлены следующими частотами: G — 92%, C — 8%. В контрольной группе по гену *DRD2* (*rs6275*) выявлены следующие генотипы: CC — 39,8%, CT — 45,2%, TT — 15%. Аллель C — мажорный (65,9%), а аллель T — минорный (34,1%).

При сравнении группы больных с гиперпролактинемией и группы с нормальной концентрацией пролактина выявлена ассоциация полиморфизма гена *CYP2D6* (*rs3892097*) с развитием гиперпролактинемии у больных шизофренией на фоне антипсихотической терапии ($\chi^2=2,1$, $p < 0,005$). Как в первой, так и во второй группе частоты генотипов распределились следующим образом (по убыванию): CC, CT и TT, соответственно (рис. 1). Так же можно сделать вывод о протективной значимости генотипа TT в отношении развития гиперпролактинемии у больных шизофренией на фоне антипсихотической терапии (OR = 0,75; 95% CI: 0,634–0,887; $p=0,0008$). Гетерозиготность по нулевым аллелям и гомозиготность по аллелям с низким уровнем активности проявляются в наиболее клинически важном фенотипе слабого метаболизатора, лишённого ферментативной ак-

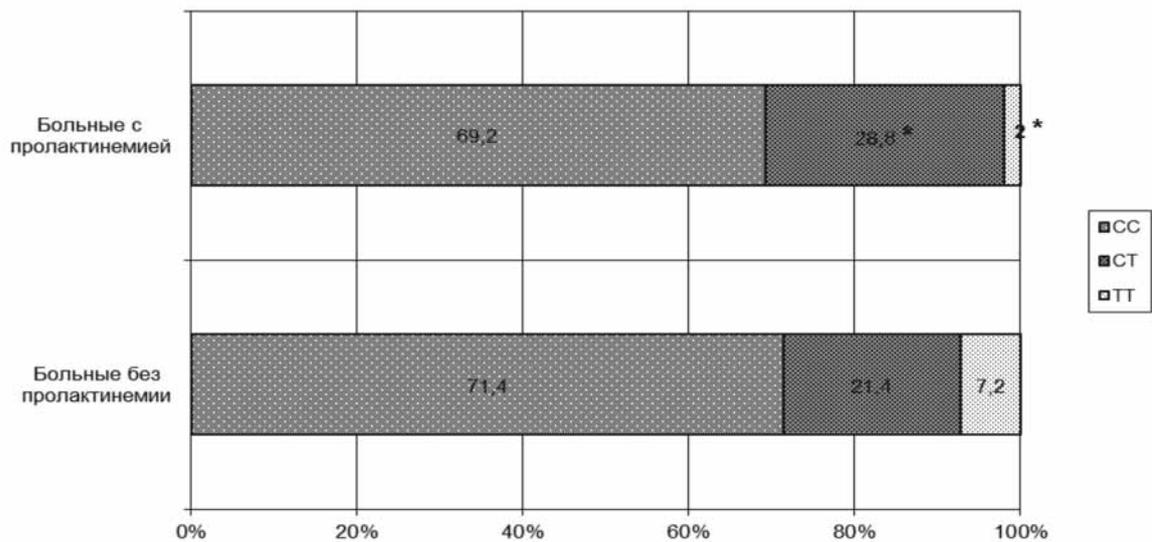


Рис. 1. Сравнение частот генотипов гена *CYP2D6* между группами больных шизофренией с гиперпролактинемией и с нормальной концентрацией пролактина

* $p < 0,05$ по сравнению с больными шизофренией без гиперпролактинемии.

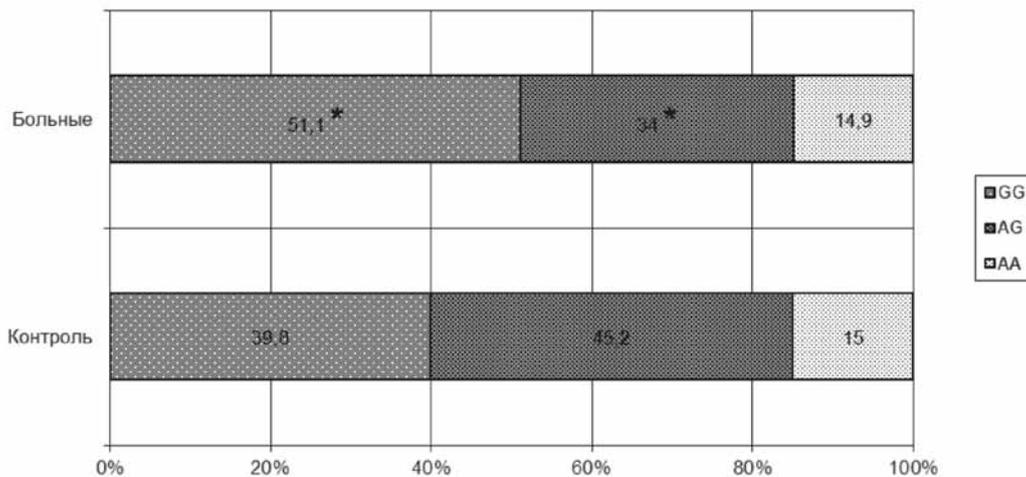


Рис. 2. Сравнение частот генотипов гена *DRD2* между группой больных шизофренией и здоровых индивидов
* — $p < 0,05$ по сравнению со здоровыми лицами.

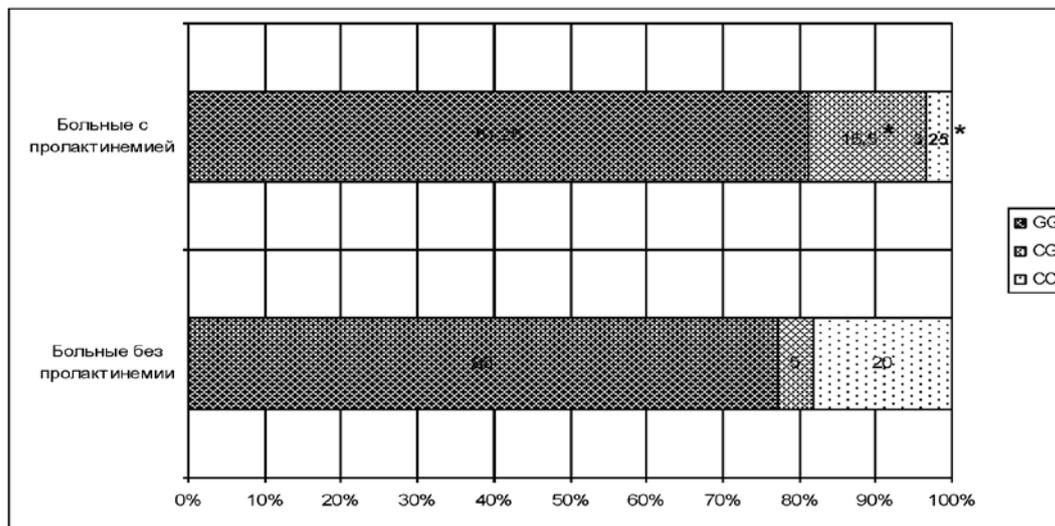


Рис. 3. Сравнение частот генотипов гена *HTR2C* у женщин, больных шизофренией, с гиперпролактинемией и с нормальной концентрацией пролактина
* $p < 0,05$ по сравнению с больными шизофренией без гиперпролактинемии.

тивности *CYP2D6*. Ультраметаболизаторы несут в своем генотипе три или более нормальные копии гена [14], хотя описаны ультраметаболизаторы без дупликации. С фенотипом слабых метаболизаторов по *CYP2D6* ассоциированы неблагоприятные побочные эффекты психотропных препаратов. Исследуемый однонуклеотидный полиморфизм rs3892097 (также известный как 1934G>A or 1846G>A) приводит к инактивации фермента и снижению его функции.

Сравнение группы больных и здоровых лиц выявило ассоциацию полиморфизма гена *DRD2* (rs6275) с развитием шизофрении ($\chi^2=7,85$, $p < 0,005$). В группе больных шизофренией наиболее распространен генотип GG гена *DRD2*, затем по убыванию располагаются генотипы AG и AA (рис. 2). В группе здоровых доноров, напротив, наиболее часто встречается генотип AG. Также

можно сделать предположение о том, что генотип GG является предрасполагающим к развитию шизофрении, так как его частота у группы больных индивидов выше, чем у контрольной группы.

Распределение генотипов между группами больных с гиперпролактинемией и без нее для аллельного варианта *DRD2* (rs6275) не отличалось. По результатам нашего исследования изученный полиморфный вариант гена не ассоциирован с развитием гиперпролактинемии у больных шизофренией на фоне антипсихотической терапии ($\chi^2=0,467$, $p=0,49$). В литературе представлены противоречивые данные об ассоциациях гена *DRD2* с развитием гиперпролактинемии. Возможно, в основе явления гиперпролактинемии на фоне антипсихотической терапии лежит целый ряд генетических и фармакокинетических факторов.

В связи с тем, что ген рецептора серотонина *HTR2C* локализован в X-хромосоме и его наследование сцеплено с полом, распределение генотипов и аллелей полиморфного варианта *rs6318* было проанализировано отдельно у женщин и мужчин в группах больных шизофренией и здоровых лиц. Статистически значимых различий по *rs6318* гена *HTR2C* между группами больных шизофренией и здоровыми донорами, разделенных по полу, не выявлено и изученный полиморфный вариант гена не ассоциирован с развитием шизофрении ($\chi^2=7,2$, $p>0,05$). В то же время во многих источниках серотонинергическая система является одним из важных звеньев патогенеза шизофрении. Ряд гипотез патогенеза шизофрении связан с предположением о нарушениях в конкретных звеньях обмена, в частности биогенных аминов [15].

При сравнении мужчин и женщин, больных шизофренией, с гиперпролактинемией и с нормальной концентрацией пролактина выявлена ассоциация полиморфизма гена *HTR2C* (*rs6318*) с развитием гиперпролактинемии у женщин, больных шизофренией, на фоне антипсихотической терапии ($\chi^2=8,3$; $p<0,005$) (рис. 3). Аллель С обладает протективным эффектом в отношении развития пролактинемии (OR=0.930; CI=0.306-2.828; $p=0.89798$), а аллель G является предрасполагающим (OR=1.075; CI=0.354-3.271; $p=0.89798$), но

эти показатели не достигают уровня статистической значимости.

Полиморфизм гена *HTR2C* (*rs6318*) является функциональным и изучаемая однонуклеотидная замена приводит к аминокислотной замене Cys на Ser в 23-м положении. Миссенс-мутация Cys23Ser ассоциирована с нарушением функции серотониновой нейротрансмиссии при различных психических расстройствах, развитием побочных эффектов антипсихотической и антидепрессивной терапии [8, 13]. Продемонстрирована достоверная корреляция увеличения веса у женщин, страдающих шизофренией и получающих терапию атипичными антипсихотическими препаратами с носительством полиморфного Ser-аллеля [16]. В отношении двигательных побочных эффектов нейролептической терапии было показано протективное значение Ser-аллеля в развитии tardive dyskinesia [12].

Таким образом, в исследовании выявлены ассоциации полиморфизмов генов *CYP2D6* (*rs3892097*) и *HTR2C* (*rs6318*) с развитием гиперпролактинемии у больных шизофренией на фоне антипсихотической терапии. Дальнейший поиск генетических маркеров, ассоциированных с развитием побочных действий нейролептической терапии, позволит разработать эффективные методы диагностики и лечения заболевания, будет способствовать повышению комплаентности и качества жизни пациентов с психическими расстройствами.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФ № 14-35-00023 «Лаборатория фармакогенетических исследований персонализированной терапии психических и нейродегенеративных расстройств».

Литература

1. Авруцкий Г. Я., Недува А. А. Лечение психически больных // — М.: «Медицина». — 1988. — 528 с.
2. Буланов В.С., Горобец Л.Н., Вяткина В.А. Коррекция нейроэндокринных дисфункций при длительной терапии рisperидоном фазнопротекающих эндогенных психозов у женщин // Современные проблемы психиатрической эндокринологии. — М. — 2004. — С. 65-77.
3. Горобец Л. Н. Нейроэндокринные дисфункции и нейролептическая терапия // — М.: ИД «Медпрактика-М». — 2007. — 312 с.
4. Кулес В.Г., Грачев В.С., Сычев Д.А., Раминская Г.В. Метаболизм лекарственных средств. Научные основы персонализированной медицины //— М.: Геотар-Медиа. — 2008. — 304 с.
5. Иванов М.В., Чомский А.Н. Фармакогенетические аспекты нейролептической терапии психических расстройств // Обозрение психиатрии и медицинской психологии. — 2012. — №4. — С. 40-43.
6. Иванова С.А., Федоренко О.Ю., Смирнова Л.П., Семке А.В. Поиск биомаркеров и разработка фармакогенетических подходов к персонализированной терапии больных шизофренией // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. — 2013. — № 1 (76). — С. 12-17.
7. Мосолов С. Н. Современная антипсихотическая фармакотерапия шизофрении // Русский медицинский журнал. — 2004. — Т.12, № 10 — С. 646-652.
8. Рядовая Л.А., Гуткевич Е.В., Лаврушина О.М. и др. Изучение полиморфных вариантов гена рецептора серотонина типа 2A 5-HTR2A при пограничных психических расстройствах // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. — 2007. — № 4. — С. 12-15.
9. Семке А.В., Рахмазова Л.Д., Лобачева О.А., Иванова С.А., Гуткевич Е.В. Клинические и биологические факторы формирования адаптации больных шизофренией // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. — 2006. — № 3. — С. 17-21.
10. Чомский А.Н. Влияние побочных эффектов атипичных антипсихотиков на терапевтический процесс у больных шизофренией // Автореф. канд. дисс. — СПб. — 2008. — 21 с.
11. Ajma A. I, Joffe H., Nachtigall L.B. Psychotropic-induced hyperprolactinemia: a clinical review // Psychosomatics. — 2014. — V. 55(1). — P. 29-36.
12. Hadithy A. F. Y., Ivanova S. A., Pechlivanoglou P. et al. Tardive dyskinesia and DRD3, HTR2A and HTR2C gene polymorphisms in Russian psychiatric inpatients from Siberia // Progress in NeuroPsy-

- chopharmacology and Biological Psychiatry*. — 2009. — №33. — P. 475-481.
13. Drago A., Serretti A. Focus on HTR2C: A possible suggestion for genetic studies of complex disorders // *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. — 2009. — V. 150B (5). — P. 601-637.
 14. Steen V.M., Andreassen O.A., Daly A.K. et al. Detection of the poor metabolizer-associated CYP2D6 (D) gene detection allele by long PCR technology // *Pharmacogenetics*. — 1995. — V.5. — P. 215-223.
 15. Nothern M., Rietschel M., Erdmann J. et al. Genetic variation of the 5-HT2A receptor and response to clozapine // *Lancet*. — 1995. — Vol. 46. — P. 908-909.
 16. Houston J.P., Kohler J., Bishop J.R. et al. Pharmacogenomic associations with weight gain in olanzapine treatment of patients without schizophrenia // *J Clin Psychiatry*. — 2012. — Vol. 73(8). — P.1077-1086.
 17. Loonen A.J., Ivanova S.A. New insights into the mechanism of drug-induced dyskinesia // *CNS Spectr*. — 2013. — V. 18(1). — P. 15-20.
 18. Müller D.J., Chowdhury N.I., Zai C.C. The pharmacogenetics of antipsychotic-induced adverse events // *Curr Opin Psychiatry*. — 2013. — V. 26. — № 2. — P. 144-150.
 19. Miyamoto S., Duncan G.E., Marx C.E et al. Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs // *Molecular psychiatry*. — 2005. — V. 10. — № 1. — P. 79-104.
 20. Zhang J. P., Malhotra A. K. Pharmacogenetics and Antipsychotics: Therapeutic Efficacy and Side Effects Prediction // *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. — 2011. — Vol. 7. — №1. — P. 9-37.

Сведения об авторах

Вялова Наталья Михайловна — канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии и биохимии ФГБУ «Научно-исследовательский институт психического здоровья» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. E-mail: Natarakitina@yandex.ru

Иванов Михаил Владимирович — д-р мед. наук, профессор, научный руководитель отделения биологической терапии психически больных ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева» Минздрава РФ. E-mail: mikhailivanov@bekhterev.ru

Иванова Светлана Александровна — д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Научно-исследовательский институт психического здоровья» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. E-mail: Svetlana@mail.tomsknet.ru

Бойко Анастасия Сергеевна — младший научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии и биохимии ФГБУ «Научно-исследовательский институт психического здоровья» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. E-mail: anastasya-iv@yandex.ru

Бохан Николай Александрович — член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор, директор по научной работе ФГБУ «Научно-исследовательский институт психического здоровья» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. E-mail: redo@mail.tomsknet.ru

Сосин Дмитрий Николаевич — лаборант отделения биологической терапии психически больных ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева» Минздрава РФ. E-mail: sosindmitriy@gmail.com

Насырова Регина Фаритовна — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения биологической терапии психически больных ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева» Минздрава РФ. E-mail: nreginaf77@gmail.com

Социально-экономические факторы психического здоровья детей и родителей: продолжительное исследование

Козлова Е.А., Слободская Е.Р.
ФГБУ «НИИ физиологии и фундаментальной медицины» СО РАМН

Резюме. В продолжительном исследовании оценивали влияние социально-экономических характеристик семьи на последующее психическое здоровье детей ($n=100$; $M=7,8$ года) и их родителей с помощью социальной анкеты, опросника «Сильные стороны и трудности» (SDQ) и «Опросника здоровья» (SRQ). Значимыми прогностическими факторами психического здоровья детей оказались возраст родителей во время рождения ребенка и образование и профессиональный статус отца. Для прогноза психического здоровья родителей имело значение семейное положение.

Ключевые слова: психическое здоровье, социально-экономические факторы, семья, дети, родители, продолжительное исследование.

Socio-economic factors of mental health of children and parents: longitudinal study

Kozlova E.A., Slobodskaya H.R.
FSBI "Research Institute of Physiology and fundamental medicine", SB RAMS, Novosibirsk

Summary. The longitudinal study presents effect of socio-economic characteristics of the family on subsequent mental health of children ($n = 100$; $M = 7.8$ years) and their parents. Socio-economic characteristics were measured by the Social Questionnaire, but mental health was measured by the Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) and Self Reporting Questionnaire (SRQ). Results showed that significant prognostic factors of children's mental health were parents' age, father's education and professional status. Marital status contributed to mental health of mothers.

Key words: mental health, socio-economic factors, family, children, parents, longitudinal study.

В национальных эпидемиологических исследованиях в развитых странах установлено, что психические расстройства имеются примерно у 10–20% детей и подростков [12]. По данным российского эпидемиологического скрининга детей раннего возраста [2], психические нарушения и выраженные формы психопатологии обнаружены у 15–17% детей. Психическое здоровье и психические расстройства определяются множеством взаимодействующих социальных, психологических и биологических факторов, при этом источник большинства психических заболеваний лежит в детстве, в периоде формирования личности и здоровья ребенка [13]. Продолжительные исследования позволяют выявить прогностические факторы риска и защиты, влияющие на психическое здоровье [1].

В исследованиях установлено существенное значение социально-экономического статуса (СЭС), который определяется образованием, профессиональным положением и доходом родителей [4]: в развитых странах социальные классы четырехкратно различаются по частоте психических расстройств у детей [12]. Результаты продолжительного исследования показали, что низкое социально-экономическое положение является предиктором эмоциональных (депрессия, страхи, тревоги, застенчивость/ замкнутое поведение) и поведенческих расстройств (оппозиционно-вызывающее расстройство, расстройство

поведения и синдром дефицита внимания с гиперактивностью) [11]. В последние десятилетия особую важность обрела структура семьи, которая в результате социально-демографических изменений и глобализации претерпевает существенные изменения: число разводов и воспитание одним родителем увеличивается, а незарегистрированные («гражданские») браки становятся все более популярными [8]. Мета-анализ показал, что дети, растущие в полных семьях, как правило, социально и психически благополучнее детей, воспитанных одним родителем, причем негативные последствия проявляются с детства и могут переходить во взрослую жизнь [8].

Социальные, экономические и культурные факторы не оказывают непосредственное воздействие на ребенка; их влияние может реализовываться через психосоциальные факторы ближайшего окружения [5]. Так, влияние социально-экономического статуса семьи на благополучие ребенка может быть опосредовано психическим здоровьем родителей [12]. Однако данные продолжительных исследований психического здоровья российских детей и их родителей, учитывающие социально-экономические факторы и сопоставимые с данными из других стран, практически отсутствуют. В связи с этим *целью данной работы* стала оценка социально-экономических факторов психического здоровья детей и их родителей в продолжительном исследовании.

Материалы и методы

Процедура. Работа была одобрена Этическим комитетом ФГБУ «НИИ физиологии и фундаментальной медицины» СО РАМН. Выборка первоначального исследования охватила родителей 567 детей от 3 до 53 месяцев. Для повторного исследования были отобраны семьи с детьми, не достигшими 18 лет, с координатами для связи; их число составило 369. Поскольку часть детей оказалась недоступной (обычно из-за смены места жительства), обращения с предложением участвовать в повторном обследовании были сделаны родителям 134 детей (24% от исходной выборки). Вернули заполненные опросники 75% родителей; таким образом, повторное исследование охватило 100 детей (54% девочек). Средний возраст детей при первом исследовании составил 16.2 месяца (от 3 до 43 месяцев, $SD=10.3$). Интервал между исследованиями составил от одного до девяти лет ($M=6.4$, $SD=2.0$). Средний возраст детей при повторном исследовании составил 7.8 лет (от 3 до 11 лет, $SD=2.1$). Исследование охватило широкие социально-экономические слои населения городской и сельской местности; большая часть данных получена в Новосибирске, третьем по величине городе России. В сельских районах Новосибирской, Оренбургской и Омской областей, а также Алтайского края проживало 35% семей.

При первом исследовании средний возраст матери во время рождения ребенка составил 26.3 года (от 17 до 41 года), средний возраст отца — 29.1 года (от 19 до 53 лет); 83% родителей состояли в официальном или «гражданском» браке. Около трети матерей и отцов имели среднее специальное образование, больше половины — высшее. Около трети матерей и отцов занимались ручным и неквалифицированным трудом, а еще около трети — работой требующей средней квалификации. Около 80% семей при первом исследовании имели доход выше прожиточного минимума.

Инструменты. При первом исследовании родители заполняли социально-демографическую анкету, а при втором — опросники «Сильные стороны и трудности» [9] и «Опросник Здоровья» Всемирной Организации Здравоохранения [16].

Социально-экономические факторы включали: 1) семейное положение (разведенные/одинокое и гражданский/официальный брак); 2) возраст матери (от 17 до 20 лет, от 21 года до 25 лет, от 26 до 32 лет, от 33 лет до 41 года) и отца (от 19 до 23 лет, от 24 до 29 лет, от 30 до 35 лет, от 36 до 53 лет) во время рождения ребенка; 3) образование матери и отца (8 лет школы, 10 лет школы, колледж/техникум, институт, ученая степень); 4) профессиональный статус матери и отца (неработающие/домохозяйки, неквалифицированный ручной труд, технические специальности, высококвалифицированные специалисты и руководители); 5) доход семьи (средний ежемесячный доход на одного члена семьи: менее 3 тыс. руб., от 3 до 7 тыс. руб., от 7 до 10 тыс. руб., от 10 до 15 тыс. руб., от 15 до 20 тыс. руб., от 20 до 25 тыс. руб., более 25 тыс. руб.)

Психическое здоровье детей изучали с помощью опросника «Сильные стороны и трудности» для родителей [9]. Первая часть опросника содержит 25 утверждений о симптомах и положительных свойствах ребенка за последние шесть месяцев, образующих пять шкал: эмоциональные симптомы, проблемы с поведением, гиперактивность/невнимательность, проблемы со сверстниками и просоциальное поведение. Сумма оценок по первым четырем шкалам составляет общее число проблем. Шкалы эмоциональных симптомов и проблем со сверстниками образуют итоговую шкалу интернализации проблем, а шкалы проблем с поведением и гиперактивности/невнимательности — итоговую шкалу экстернализации. Вторая часть опросника составляет шкалу влияния проблем на функционирование в важнейших сферах жизни (субъективное страдание, бремя для родителей, трудности в повседневной домашней жизни, дружеских отношениях, учебе в школе и занятиях в свободное время).

Для оценивания *психического здоровья родителей* использовали скрининговый «Опросник Здоровья» Всемирной Организации Здравоохранения [16]. SRQ состоит из 20 вопросов, охватывающих соматические, поведенческие, когнитивные и эмоциональные проявления тревоги и депрессии, такие как наличие и частота головных болей, расстройства аппетита и пищеварения и т. п. Данный опросник оценивает также уровень родительского стресса.

Анализ данных. Для выявления прогностических взаимосвязей между социально-экономическими факторами в младенчестве и раннем детстве и показателями психического здоровья детей и их родителей в последующем использовали коэффициент корреляции Пирсона; помимо бинарных корреляций, оценивали частичные корреляции под контролем интервала времени между исследованиями. Кроме того, для уточнения прогностического значения социально-экономических факторов была проведена серия однофакторных дисперсионных анализов ANOVA; интервал между исследованиями вводили в качестве ковариата.

Результаты и обсуждение

В табл. 1 представлены прогностические корреляции социально-экономических факторов с показателями психического здоровья детей. Анализ показал, что чем старше были родители во время рождения ребенка, тем меньше симптомов гиперактивности отмечалось у детей в последующем. Эти взаимосвязи сохранили значимость и при учете интервала времени между исследованиями (возраст матери: $r=-.24$, $p < .05$; возраст отца: $r=-.29$, $p < .01$). Таким образом, деторождение в более зрелом возрасте является фактором защиты в отношении гиперактивности. По данным первого исследования, матери, которым во время рождения ребенка было 35 и более лет, отмечали у своих детей меньше эмоциональных симптомов и дефицита внимания/гиперактивности; в целом

у них было меньше проблем психического здоровья, чем у детей, чьи матери были моложе [3].

Защитная роль старшего возраста родителей отчасти может быть связана с тем, что они имеют больше жизненного опыта, предъявляют к детям более адекватные требования и используют более эффективные методы воспитания. Однако дисперсионный анализ показал, что связь между возрастом отца и проявлением гиперактивности/невнимательности у ребенка обусловлена достоверным отличием детей самых молодых отцов от остальных ($F=5.49, p<.01$; рис. 1А). Помимо этого, фактором защиты в отношении гиперактивности был также профессиональный статус отца (см. табл. 1). Несмотря на то что при учете интервала времени между исследованиями эта корреляция не достигла принятого уровня значимости, дисперсионный анализ показал, что у детей младенческого и раннего возраста, чьи отцы имели высшее образование, уровень гиперактивности/

невнимательности в последующем был достоверно ниже, чем у остальных ($F=3.03, p<.05$; Т контраста = 2.43, $p<.05$; рис. 2Б). Это согласуется с результатами продолжительного исследования влияния социально-экономических факторов на поведенческие проблемы детей, в котором уровень образования и профессиональный статус родителей отрицательно коррелировали с выраженностью у детей проблем психического здоровья, в том числе поведенческих [14]. Все эти эффекты могут быть отчасти обусловлены третьими факторами, например наследственностью.

Накапливаются данные о том, что в возникновение синдрома гиперактивности с невнимательностью и импульсивностью существенный вклад вносят генетические факторы; показано, что из-за проблем с усидчивостью и сосредоточением внимания у детей возникают трудности в обучении [1]. Поэтому вполне вероятно, что связь между деторождением в более зрелом возрасте и высо-

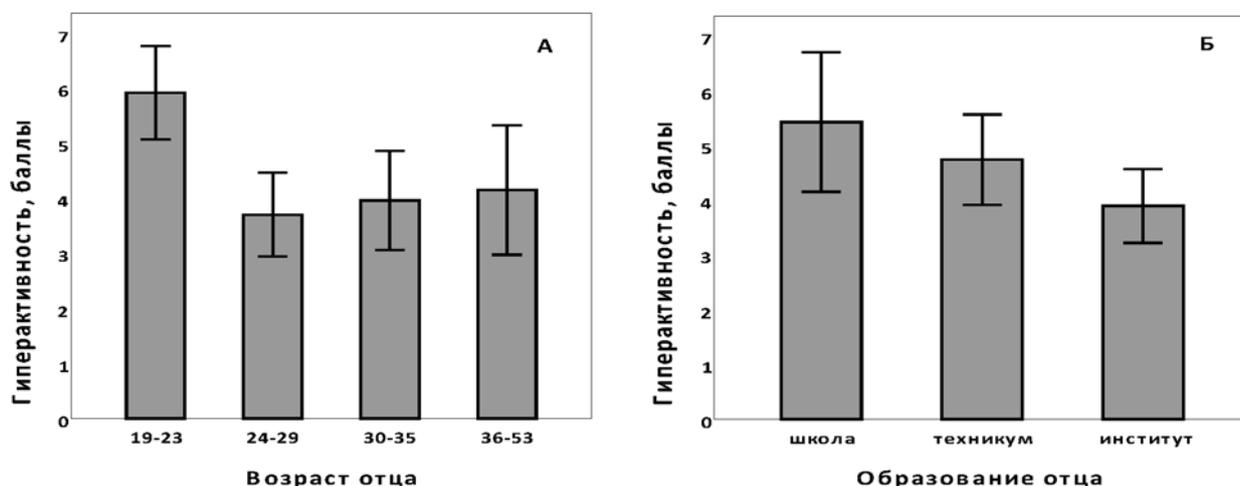


Рис. 1. Возраст (А) и образование (Б) отца и последующий уровень гиперактивности/невнимательности у детей. Обозначены средние значения и 95% доверительные интервалы

Таблица 1. Прогностические связи между социально-экономическими факторами и показателями психического здоровья

Показатель	ПрС	ПП	ГА	ЭС	ПС	Экст	Инт.	ОП	ВЖ
Возраст матери ¹	-.07	.08	-.29**	.08	.21*	-.17†	.18†	-.01	.20*
Возраст отца ¹	-.02	-.004	-.32**	-.05	.12	-.22*	.04	-.12	.08
Образование матери	-.20†	.07	-.12	.03	-.16	-.06	-.07	-.08	.09
Образование отца	.004	-.11	-.16	-.07	.02	-.16	-.03	-.13	.01
Проф. статус матери	-.14	.02	-.12	.12	.13	-.07	.16	.05	.30*
Проф. статус отца	.09	-.12	-.30*	-.07	.001	-.26†	-.05	-.20	.11
Доход семьи	.10	.05	.02	-.10	.11	.04	.006	.03	.15

¹ Во время рождения ребенка; ПрС — просоциальное поведение, ПП — проблемы с поведением, ГА — гиперактивность, ЭС — эмоциональные симптомы, ПС — проблемы со сверстниками, Экст — экстернализация, Инт. — интернализация, ОП — общее число проблем, ВЖ — влияние проблем на жизнь; † — $p < .10$, * $p < .05$, ** $p < .01$.

ким уровнем образования и профессионального статуса отцов семейств, с одной стороны, и меньшим риском гиперактивности, импульсивности и невнимательности у детей — с другой, объясняется наследственными факторами.

В отношении экстернализации отмечена сходная картина (см. табл. 1). При учете интервала времени отрицательная взаимосвязь между возрастом отца и экстернальными проблемами сохранила свою значимость ($r = -.21$, $p < .05$). Дисперсионный анализ показал, что у детей самых молодых отцов уровень проблем был достоверно выше, чем у остальных ($F = 3.04$, $p < .05$; T контраста = 2.03, $p < .01$). Можно полагать, что эти эффекты отражают связь социально-экономических факторов с гиперактивностью и также могут быть обусловлены и средовыми и генетическими факторами.

Более зрелый возраст матери во время рождения ребенка был фактором риска в отношении проблем со сверстниками (см. табл. 1). При учете интервала времени между исследованиями проявилась достоверная отрицательная взаимосвязь между возрастом матери и просоциальным поведением ребенка в последующем ($r = -.22$, $p < .05$). В повторном исследовании с 30-летним интервалом установлено, что дети 8–10 лет, отличающиеся выраженной застенчивостью, скованные в социальных ситуациях и избегающие социальных контактов, особенно с новыми людьми, во взрослой жизни относительно поздно вступают в брак и обзаводятся детьми [7]. Поскольку застенчивость в немалой степени обусловлена генетически [15], можно полагать, что проблемы со сверстниками и низкий уровень просоциального поведения у детей и старший возраст родителей обусловлены общим фактором — семейной застенчивостью или ингибацией поведения в социальных ситуациях.

Более зрелый возраст матери во время рождения ребенка и высокий профессиональный статус были положительно связаны с влиянием последующих проблем на жизнь ребенка; при учете интервала времени между исследованиями сохранил значимость прогностический эффект профессионального статуса матери ($r = .30$, $p < .05$). Однако при рассмотрении данных было обнаружено, что оба эффекта обусловлены резко выделяющимися аномальными значениями этих показателей у одного участника исследования. При исключении этого участника корреляции возраста и профессионального статуса матери с влиянием последующих проблем на жизнь ребенка оказались недостоверными, т. е. подобной закономерности в общей выборке не наблюдалось.

В нашем исследовании не выявлено достоверных связей между семейным положением, образованием матери и доходом семьи, с одной стороны, и последующим психическим здоровьем детей — с другой. По данным из других стран, на возникновение у детей эмоциональных проблем оказывает влияние низкий уровень дохода семьи [6], а при возникновении поведенческих проблем факторами риска являются разведенные или одинокие родители [11], а также низкий уровень дохода [6]; раз-

личия в результатах могут быть обусловлены меньшим размером выборки настоящего исследования или же социокультурными особенностями.

Значимых прогностических корреляций социально-экономических факторов с психическим здоровьем родителей не обнаружено, однако в дисперсионном анализе установлен достоверный эффект структуры семьи: у одиноких матерей в последующем был выше уровень родительского стресса (симптомов тревоги и депрессии), чем у тех, кто состоял в браке — официальном или гражданском ($F = 5.18$, $p < .01$; рис. 2). В национальном британском исследовании было обнаружено, что одинокие матери больше склонны к дистрессу, депрессии, тревоге и менее счастливы, чем женщины, состоящие в браке [10]. Вероятно, что это связано со стрессующим действием таких факторов как финансовая неопределенность, недостаток социальной поддержки и увеличение общей занятости.

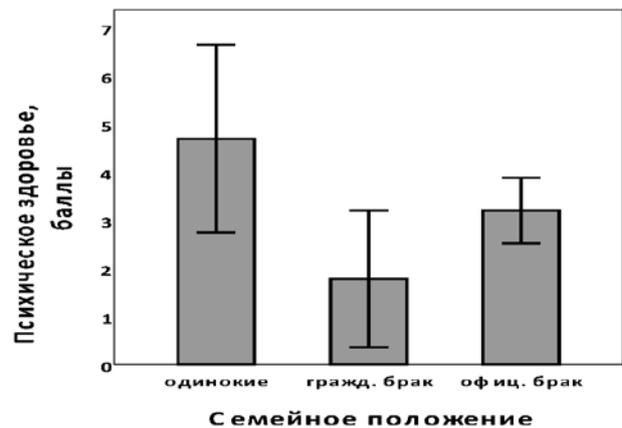


Рис. 2. Семейное положение и последующее психическое здоровье матерей. Обозначены средние значения и 95% доверительные интервалы.

Выводы

1. Фактором риска в отношении последующей гиперактивности/невнимательности у детей младенческого и раннего возраста является молодой возраст родителей, в особенности отца; а фактором защиты — уровень образования и профессиональный статус отца; в отношении экстернальных проблем также является значим возраст отца.
2. Более зрелый возраст матери является фактором риска последующих проблем со сверстниками и низкого уровня просоциального поведения у детей.
3. Совместное проживание родителей в младенческом и раннем возрасте детей является фактором защиты в отношении последующего психического здоровья матери.

Авторы благодарны всем участникам исследования. Работа выполнена при поддержке РГНФ (грант № 14-06-00139) и РФФИ (грант № 13-06-00156).

Литература

1. Гудман Р., Скотт С. Детская психиатрия. Москва: Триада-Х. — 2008. — 405 с.
2. Козловская Г.В., Иванов М.В., Калинина М.А., Кремнева Л.Ф., Крылатова Т.А., Проселкова М.Е., Голубева Н.И., Полякова Е.О. Актуальные вопросы психического здоровья детей раннего возраста // Материалы V Международного Конгресса «Молодое поколение XXI века: актуальные проблемы социально-психологического здоровья». М. — 2013. — С. 3–4.
3. Колмагорова А.В., Слободская Е.Р., Киниш И.А. Оценка психического здоровья в раннем возрасте // Бюллетень СО РАМН. — 2007. — №3. — С. 46–52.
4. Bradley R. H., Corwyn R. F. Socioeconomic status and child development // Annual review of psychology. — 2002. — Vol. 53, №. 1. — P. 371–399.
5. Bronfenbrenner U. Environments in developmental perspective: Theoretical and operational models // Measuring environment across the life span: Emerging methods and concepts. — 1999. — P. 3–28.
6. Brooks-Gunn J., Han W. J., Waldfogel J. Maternal employment and child cognitive outcomes in the first three years of life: The NICHD study of early child care // Child development. — 2002. — Vol. 73, №. 4. — P. 1052–1072.
7. Caspi A., Elder G. H., Bem D. J. Moving away from the world: Life-course patterns of shy children // Developmental Psychology. — 1988. — Vol. 24, №. 6. — P. 824–831.
8. Chapple S. Child well-being and sole-parent family structure in the OECD: An analysis. — OECD Publishing, 2009. — №. 82. — 74 p.
9. Goodman R., Slobodskaya H., Knyazev G. Russian child mental health A cross-sectional study of prevalence and risk factors // European child & adolescent psychiatry. — 2005. — Vol. 14, № 1. — P. 28–33.
10. Hope S., Power C., Rodgers B. Does financial hardship account for elevated psychological distress in lone mothers? // Social science and medicine. — 1999. — Vol. 49, №. 12. — P. 1637–1649.
11. Loeber R. et al. Male mental health problems, psychopathy, and personality traits: Key findings from the first 14 years of the Pittsburgh Youth Study // Clinical Child and Family Psychology Review. — 2001. — Vol. 4, №. 4. — P. 273–297.
12. Meltzer H., Gatward R., Goodman R., Ford T. Mental health of children and adolescents in Great Britain. — London: The Stationery Office, 2000. — 30 p.
13. Rutter M. et al. Rutter's child and adolescent psychiatry. — Wiley.com. — 2011. — 1248 p.
14. Schneiders J. et al. Neighbourhood socioeconomic disadvantage and behavioural problems from late childhood into early adolescence // Journal of epidemiology and community health. — 2003. — Vol. 57, №. 9. — P. 699–703.
15. Smith A. et al. The Magnitude of Genetic and Environmental Influences on Parental and Observational Measures of Behavioral Inhibition and Shyness in Toddlerhood // Behavior genetics. — 2012. — Vol. 42, №. 5. — P. 764–777.
16. World Health Organization W. H. O. et al. A user's guide to the Self Reporting Questionnaire (SRQ) // Geneva: World Health Organization. — 1994. — 80 p.

Сведения об авторах

Козлова Елена Александровна — младший научный сотрудник ФГБУ «НИИ физиологии и фундаментальной медицины» СО РАМН. E-mail: logoreya@physiol.ru

Слободская Елена Романовна — д. псих. н., доцент, главный научный сотрудник ФГБУ «НИИ физиологии и фундаментальной медицины» СО РАМН. E-mail: hslob@physiol.ru

Влияние синдрома выгорания врачей-психиатров на показатели терапевтического альянса у пациентов с психическими расстройствами

Лозинская Е.И.*, Лутова Н.Б.*, Ханько А.В.**, Жигулева А.В.***

* Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева,

** СПбГУЗ ПБ №1 им. П.П. Кащенко,

*** Санкт-Петербургский Государственный Университет.

Резюме. В статье представлены результаты исследования взаимосвязи между параметрами синдрома выгорания у врачей-психиатров и уровнем терапевтического альянса у обслуживаемых ими пациентов. Выявлено, что параметры терапевтического альянса оказались достоверно более высокими в группах пациентов, лечащие врачи которых имели более высокие показатели общего индекса синдрома выгорания и, в частности, по шкале «Деперсонализации». Доказано, что наличие синдрома выгорания у врачей-психиатров не влияет на качество терапевтического альянса.

Ключевые слова: синдром выгорания, терапевтический альянс.

The influence of the psychiatrists' burnout syndrome on the therapeutic alliance of psychotic patient

Lozinskaya E.I.*, Lutova N.B.*, Hanko A.V.***, Zhiguleva A.V.***

*V.M.Behterev Psychoneurological Research Institute, Saint-Petersburg,

** P.P.Kashenko Psychiatric hospital №1, Saint-Petersburg,

*** Saint-Petersburg State University.

Summary. The study examined the relationship between therapeutical alliance among 228 inpatient with mental disorder and burnout syndrome of their psychiatrist. The finding indicated that patients' estimations of Therapeutic alliance associated with high scores of Depersonalization's scale and total index of burnout syndrome of their physicians. It's established that psychiatrist were good with their patients nevertheless they are burn out.

Kew words: burnout syndrome, therapeutic alliance

Несмотря на рост публикаций, проблема синдрома выгорания остается актуальной для исследователей. Неопределенность понятия приводит к разногласиям не только в переводе термина. Одной из причин, возможно, затрудняющей дальнейшее продвижение в изучении синдрома выгорания, является недостаток валидных психометрических методов исследования. Использование теста МБИ [14, 15], получившее широкое распространение как в зарубежной, так и отечественной психологии, позволяет рассматривать синдром как совокупность признаков, описывающих эмоциональное истощение, дистанцированное поведение и ощущение некомпетентности в своей профессиональной деятельности. При этом остается малоизученным, какой из параметров является доминирующим и дает ли наличие нарушений по одной из шкал возможность говорить о наличии синдрома выгорания в целом.

По-прежнему остается неясным, является ли синдром выгорания деструктивным вариантом разрешения профессиональных конфликтов либо неизбежно формирующимся в ходе профессиональной деятельности механизмом психологической защиты, позволяющим «экономно и дозированно» расходовать эмоциональные ресурсы врача [2]. Это заставляет искать новые подходы в изучении синдрома выгорания.

Считается, что наличие синдрома выгорания у врача отрицательно отражается как на физическом и эмоциональном состоянии самого врача, так и на качестве оказываемой им помощи [1, 3, 9, 10]. Составляющей любого терапевтического процесса, как известно, является эмоциональная включенность врача в пациента. Вместе с тем, рост информационных технологий способствует формированию «нового», «информированного» облика современного больного, который, обращаясь за помощью, предварительно оказывается осведомленным в той или иной степени о природе заболевания и методах его лечения. Это, в свою очередь, предъявляет определенные требования к врачу, который, чтобы внушить доверие пациенту, должен не только проявить достаточную эмпатию и заинтересованность, но и суметь в доступной форме донести до пациента суть его болезненного процесса, обосновать применяемые методы лечения. В литературе широко освещается зависимость эффективности терапии от качества терапевтического альянса [6, 8]. В формировании последнего выделяют факторы, связанные как с врачом, так и с пациентом. основополагающими для врача считаются такие характеристики, как аутентичность, отсутствие критичности суждений, безусловность, эмпатия, обязательность, профессионализм, усилия по укреплению альянса и мотивации [11].

Целью данного исследования было изучение взаимосвязи между параметрами синдрома выгорания у врачей-психиатров и показателями терапевтического альянса у больных с психическими расстройствами, а также между особенностями терапевтического альянса и нозологической принадлежностью больного.

Материалы и методы

Обследовано 228 больных, находящихся на лечении в СПбГУЗ ПБ №1 им. П.П. Кащенко, (139 (61%) — мужчин и 89 (39%) — женщин). Средний возраст мужчин составил — 49,5 лет, средний возраст женщин — 53,9 лет. Согласно критериям МКБ-10 обследованные больные диагностически относились к рубрикам: шизофрения, шизотипические и бредовые расстройства (F2) — 124 человек; психические расстройства вследствие повреждения или дисфункции головного мозга, либо вследствие физической болезни (F06) — 76 человек, аффективные расстройства (F3), психические расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ (F10), с нарушениями адаптации (F 43), с расстройством приема пищи (F50) — 28 человек. Одновременно было обследовано 26 врачей-психиатров (мужчин — 31%, женщин — 69%, средний возраст — 50,56 лет, средний стаж — 17,03 года), являвшихся лечащими врачами участвующих в обследовании больных.

Для определения параметров синдрома выгорания у врачей-психиатров использовался психодиагностический тест MBI (Maslach Burnout Inventory, Maslach C., Jackson S., 1986) [14]. Оценка терапевтического альянса проводилась с применением опросника для оценки терапевтических отношений в рутинной психиатрической практике «The 4-Point ordinal Alliance Self-report: a self-report questionnaire for assessing therapeutic relationships in routine mental health» (4-PAS) (Misdrahi D. et al, 2009) [13]. Оценивался общий балл, отражающий общий уровень терапевтических отношений и субшкалы, отражающие «психообразовательную» и «эмпатическую» составляющие терапевтических отношений. Были использованы математико-статистические методы с применением пакета Statistica (версия 10).

Результаты и обсуждение

В ходе исследования было установлено, что неудовлетворительные значения имели по шкале «Эмоциональное истощение» теста MBI — 17 (65%) врачей-психиатров, по шкале «Деперсонализация» теста MBI — 13 (50 %) врачей-психиатров, по шкале «Профессиональные достижения» теста MBI — 24 (92 %) врачей-психиатров. Нарушения по различным шкалам дают представление о локализации проявлений синдрома выгорания у врачей, но не позволяют дать точную оценку его распространенности. С целью решения данной задачи была предпринята попытка вычислить общий индекс синдрома выгорания (в дальнейшем

ИСВ). В основу вычисления ИСВ была положена математическая модель нахождения расстояния между точками в многомерном пространстве, позволяющая определить степень удаленности некой точки в многомерном пространстве (в данном случае трехмерном, поскольку определение сводного показателя производится на основании трех шкал) от т. н. «идеальной точки», в которой отсутствуют нарушения по всем шкалам синдрома выгорания, т. е. показатели по шкалам «Эмоциональное истощение» и «Деперсонализация» равны 0, а показатель по шкале «Профессиональные достижения» равен 48 баллам.

В соответствии с формулой определение индекса синдрома выгорания производится следующим образом:

$$\text{ИСП} = \sqrt{\left(\frac{EE - EE_x}{54 * 9}\right)^2 + \left(\frac{DP - DP_x}{30 * 9}\right)^2 + \left(\frac{PA_x}{48 * 9}\right)^2}$$

где EE , DP и PA — идеальные показатели синдрома выгорания по тесту MBI, а EE_x , DP_x и PA_x — показатели испытуемого по каждой теста MBI. В знаменателе указаны максимальные баллы по соответствующим шкалам. Соответственно, значение ИСП будет колебаться в пределах от 0 (минимальное значение, отсутствие нарушений) до 1 (максимальное значение).

Учитывая, что за средненормативные приняты показатели по шкале «Эмоциональное истощение», не превышающие 17 баллов, по шкале «Деперсонализация» не превышающие 5 баллов и по шкале «Профессиональные достижения» выше 32 баллов, был вычислен ИСВ для вышеуказанных параметров, который оказался равен 0,14, что позволяет выделить границы: от 0 до 0,14 — как отсутствие синдрома выгорания, свыше 0,14 — наличие синдрома выгорания. Было установлено, что 24 врача-психиатра (92%) имели нарушения по данному показателю.

В дальнейшем была исследована взаимосвязь между параметрами терапевтического альянса, оцененными больными, и параметрами синдрома выгорания врачей-психиатров, включая показатели как по отдельным шкалам, так и с учетом общего показателя индекса синдрома выгорания.

Показатели терапевтического альянса у обследованных больных представлены в таблице № 1.

Таблица 1. Показатели терапевтического альянса у больных

	Количество больных	Среднее значение	Стандартное отклонение
Общий показатель терапевтического альянса	228	34,81	5,4
Субшкала «эмпатия»	228	19,38	3,06
Субшкала «психообразование»	228	18,53	3,02

В зависимости от выраженности показателей шкалы синдрома выгорания у врачей-психиатра

тров обследованные больные были распределены в следующие группы: первую группу составили пациенты, у лечащих врачей которых параметры по шкалам синдрома выгорания превышали средненормативные значения; вторую группу составляли, соответственно, пациенты, лечащие врачи которых не имели нарушений по этим же шкалам. Данные, демонстрирующие взаимосвязь между шкалой «Эмоциональное истощение» синдрома выгорания и параметрами терапевтического альянса, представлены в табл. № 2. Сравнение групп по количественному показателю проводилось непараметрическим методом Манна – Уитни.

Таблица 2. Взаимосвязь между шкалой «Эмоционального истощения» и параметрами терапевтического альянса

	1-я группа N=159 среднее значение	2-я группа N=69 среднее значение	p-value
Общий показатель терапевтического альянса	35,25	33,8	0,11
Субшкала «эмпатия»	19,6	18,88	0,13
Субшкала «психобразование»	18,79	17,93	0,13

Как видно из таблицы, показатели терапевтического альянса не различались достоверно между пациентами обеих групп.

Данные, демонстрирующие взаимосвязь между шкалой «Деперсонализация» синдрома выгорания и параметрами терапевтического альянса, представлены в табл. 3.

Таблица 3. Взаимосвязь между шкалой «Деперсонализация» и параметрами терапевтического альянса

	1-я группа N=121 среднее значение	2-я группа N=107 среднее значение	p-value
Общий показатель терапевтического альянса	35,17	34,41	0,26
Субшкала «эмпатия»	19,72	19	0,04
Субшкала «психобразование»	18,68	18,36	0,5

Как видно из таблицы, уровень эмпатии оценивался выше теми пациентами, лечащие врачи которых имели неудовлетворительное значение по шкале «Деперсонализация» ($p < 0.05$).

Поскольку практически все обследованные психиатры продемонстрировали неудовлетворительные параметры по шкале «Профессиональные достижения», в данном обследовании не удалось проследить, каким образом именно этот параметр синдрома выгорания влияет на терапевтический альянс.

Взаимосвязь между общим индексом синдрома выгорания и параметрами терапевтического альянса приведена в табл. 4.

Таблица 4. Взаимосвязь между ИСВ и параметрами терапевтического альянса

	1-я группа N=204 среднее значение	2-я группа N=24 среднее значение	p-value
Общий показатель терапевтического альянса	35,31	30,63	0,01
Субшкала «эмпатия»	19,63	17,29	0,01
Субшкала «психобразование»	18,84	15,88	0,01

Как видно из таблицы, практически все параметры терапевтического альянса оказались достоверно более высокими у пациентов, чьи лечащие врачи имели более высокие значения общего индекса синдрома выгорания.

Взаимосвязь между параметрами терапевтического альянса и нозологической принадлежностью больных приведена в табл. 5. В данном исследовании проводилось сравнение пациентов, относящихся диагностически к рубрикам: шизофрения, шизотипические и бредовые расстройства (F2) — 124 человека (1-я группа) и психические расстройства вследствие повреждения или дисфункции головного мозга (F06) — 83 человека (2-я группа). Остальные нозологические группы ввиду их малочисленности не были учтены.

Таблица 5. Взаимосвязь между параметрами терапевтического альянса и диагнозом больного

	2-я группа N=124 среднее значение	2-я группа N=76 среднее значение	p-value
Общий показатель терапевтического альянса	34,61	35,04	0,67
Субшкала «эмпатия»	19,4	19,36	0,99
Субшкала «психобразование»	18,45	18,63	0,85

Как видно из таблицы, больные, относящиеся к различным диагностическим группам, не различались достоверно в оценке терапевтического альянса.

Данные корреляционного анализа Спирмена приведены в табл. 6.

Таблица 6. Корреляции между параметрами синдрома выгорания и стажем работы врача

	Эмоциональное истощение	Деперсонализация	Профессиональные достижения	Индекс синдрома выгорания
Стаж работы	-0,41	-0,17	0,025	-0,5

*коэффициент достоверности $p \leq 0.05$

Полученные данные свидетельствуют прежде всего о том, что с увеличением стажа работы показатели как самого синдрома выгорания в целом, так и параметров «Эмоциональное истощение» и «Деперсонализация» подвергаются обратному развитию, в то время как показатель, свидетельствующий о неудовлетворенности своей профессиональной деятельностью увеличивается. Это может свидетельствовать о том, что по мере профессионального становления, врачам свойственно формирование определенных механизмов защиты, позволяющих дозированно использовать свои эмоциональные ресурсы и устанавливать определенную дистанцию в отношениях с пациентами, что, как показало исследование, не снижает качество оказываемой ими помощи.

Таким образом, индекс синдрома выгорания оказался достаточно информативным показателем. Интересным оказалось, что степень выраженности нарушений, выявляемых с использованием общего показателя, каковым является индекс синдрома выгорания, практически совпадает с нарушениями, выявленными по шкале «Профессиональные достижения». Это позволяет говорить о том, что главным критерием наличия синдрома выгорания является все же ощущение неуспешности в своей профессиональной деятельности.

Отсутствие достоверно значимой связи между уровнем терапевтического альянса и нозологической принадлежностью больных свидетельствует о том, что у больных с психотическими нарушениями успешность терапевтического альянса определяется не диагнозом, а скорее наличием доморбидного благоприятного опыта интерперсональных отношений и способностями к их установлению [Kaplan H., Sadock B., 2000]. В литературе описываются результаты достаточно крупного исследования А. Hersouga с соавт. (2002), где также не было обнаружено различий в качестве альянса между пациентами с депрессией и больными с личностными расстройствами, в то время как полагается, что именно для больных с личностными расстройствами наиболее характерны нарушения в сфере межличностных отношений [11].

Результаты проведенного обследования позволили выявить, что параметры терапевтического альянса оказались достоверно более высокими в группах пациентов, лечащие врачи которых имели более высокие показатели общего индекса синдро-

ма выгорания и, в частности, более высокое значение по шкале «Деперсонализация». В литературе оценка параметра «Деперсонализация» не является однозначной. Наряду с обезличенным и циничным отношением к пациенту ряд авторов рассматривают подобное состояние как проявление «дистанцированной заботы», которое вырабатывается в ходе профессиональной деятельности и определяется требованиями конкретной терапевтической ситуации [12, 16]. Выявленное нами в ходе более ранних работ [5] наличие отрицательной корреляционной связи между параметром «Деперсонализация» и утверждением опросника СУЛ: «после выписки мне вряд ли захочется иметь дело с моим лечащим врачом» (-0,1582, $p=0,031$), также подтверждает, что высокое значение параметра «Деперсонализация» не оказывает негативного воздействия на субъективную удовлетворенность пациента лечением и его желанием в дальнейшем обратиться к этому же врачу. Испытывая неудовлетворенность своей профессиональной деятельностью, «выгоревшие» врачи, возможно, пытаются восстановить имеющийся дефицит своей эмоциональной вовлеченности в больного. Оставаясь компенсированными в рамках профессиональной деятельности, они, тем не менее, склонны к отреагированию неудовлетворенности своей профессиональной деятельностью вне работы. Высокие показатели астенической симптоматики, проблем соматического характера, склонность к злоупотреблению алкоголем, наличие проблем в личной и семейной жизни, выявленные у врачей с высоким показателем синдрома выгорания в исследовании Решетовой Т.В. с соавт. [7], также подтверждают предположение о том, что для медицинских работников характерно отреагирование профессионального стресса в иных аспектах их жизни.

Синдром выгорания, как и прежде, оставляет большое поле деятельности для исследователей, поскольку выявлена ограниченность возможностей теста МВИ отражать все многообразие причинно-следственных связей, свойственных данной проблеме. Это диктует необходимость создания новых подходов для всесторонней оценки проблематики специалистов, подверженных развитию синдрома выгорания. Однако очевидно, что наличие нарушений, понимаемых под этим феноменом у врачей-психиатров, не влияет на качество терапевтического альянса.

Литература

1. Бойко В.В. Синдром «эмоционального выгорания» в профессиональном общении. — СПб. — 1999. — 30с.
2. Bojko V.V. The burnout syndrome in the professional communication. Saint-Petersburg, 1999. — 30p. (In Rus)
3. Клищевская М.В., Солнцева Г.Н. Профессионально-важные качества врача как необходимые и достаточные условия прогнозирования успешной деятельности / Клищевская М.В., Солнцева Г.Н. // Вестник МГУ. Сер. 14. Психология. — 1999. — №4. — С. 134–138.
4. Klishevskaya M.V., Solnceva G.N. The professional-important abilities of physicians as essential and sufficient conditions for successful activities prognosis// Vestnic MGU. 14. Psychology. — 1999. — № 4. — P. 134–138 (In Rus).
5. Лозинская Е.И. Синдром перегорания в психиатрии и особенности его формирования у врачей-психиатров. Автореф.дис. ...канд.мед. наук. — СПб. — 2007. — 25 с.
6. Lozinskaya E.I. The specific of the burnout syndrome in psychiatrists. Avtoreferat dis. ...kand.

- med. nauk. — St.-Petersburg. — 2007. — 25 p. (In Rus)
7. Лукьянов В.В. Проблемы исследования синдрома «выгорания» и пути его коррекции у специалистов «помогающих» профессий (в медицинской, психологической и педагогической практике): Сб. науч. ст. / Под ред. В.В. Лукьянова, С.А. Подсадного. — Курск: КГУ. — 2007. — 169 с.
 8. Lukjanov V.V. The problems of the burnout syndrome's study and the ways of its correction in "helper" specialists (in medical, psychological and teacher's practices): Ed.:Lukjanov V.V., Podsadnij S.A. — Kursk: KGU. — 2007. — 169 p. (In Rus)
 9. Лутова Н.Б., Лозинская Е.И. Взаимосвязь субъективной удовлетворенности лечением больного и параметров врача-психиатра // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им.В.М.Бехтерева. — СПб. — 2010. — №4. — С. 28–29.
 10. Lutova N.B., Lozinskaya E.I. Correlation of patient subjective treatment satisfaction with parameters of psychiatrist // V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology. —St.-Petersburg.—2010. — № 4. — P. 28-29 (In Rus)
 11. Пуговкина О.Д., Холмогорова А.Б. Терапевтический альянс как неспецифический фактор различных форм психотерапии и психофармакотерапии //Современная психотерапия психических расстройств. — 2011. — № 3. — С. 14–21.
 12. Pugovkina O.D., Cholmogorova A.B. Therapeutic alliance as nonspecific factor of the different form of psychotherapy and psychopharmacotherapy //The modern psychotherapy of psychotic disorder. — 2011. — № 3. — P. 14–21 (In Rus).
 13. Решетова Т.В., Мазурок В.А., Жиганова Т.Н. Эмоциональное выгорание, астения и депрессия у медицинских и социальных работников — ресурсы коррекции // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им.В.М.Бехтерева. — СПб. — 2012. — №3. — С. 105–111.
 14. Reshetova T.V., Mazurok V.A., Zhigalova T.N. Emotional burnout, asthenia and depression among medical and social worker — resources of correction. V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology. — St.Petersburg. — 2012. — № 3. — P. 105–111 (In Rus)
 15. Frank F., Gunerson J.G. The role of the therapeutic alliance in the treatment of schizophrenia. ArchGen Psychiatry. — 1990. — 47 (3). — P. 228–236.
 16. Freudenberger, H.J. Staff burnout. Journal of Social Issues.—1974.—N. 30.— P.159-165.
 17. Freudenberger H., Richelson G. Burnout: The high cost of high achievement.—NY., 1980. — P. 15–20.
 18. Hersouga A., Monsenb J., Havikc O., Hoglenda P. Quality of Early Working Alliance in Psychotherapy: Diagnoses, Relationship and Intrapsychic Variables as Predictors // Psychother Psychosom. — 2002. — V. 71. — P. 18–27.
 19. Lief H., Fox R. Training for "detached concern" in medical Student. The psychological basis of medical practice. — NY., 1963. — P.12–35.
 20. Misdrahi D., Verdoux H., Lancon C., Bayle F. The4-Point ordinal alliance self-report: a self-reportquestionnaire for assessing therapeutic relationships in routin mental health. Compr. Psychiatry. — 2009. — V. 50. — P.181–185.
 21. Maslach C. Jacsson S., The Maslach Burnout Inventory:Manual. 2nd edition. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press. — 1986. — P. 1–17.
 22. Maslach C. Burnout: A multidimensional perspective // Professional burnout: Recent developments in the theory and research / Ed. W.B. Shaufeli, Cr. Maslach and T.Marek.— Washington D.C: Taylor & Trancis. — 1993. — P. 19–32.
 23. Zimbardo P.G. The human choice: Individuation, reason, and order versus deindividuation, impulse, and chaos// Nebraska symposium on motivation / In W.J. Arnold&D.Levine (Eds.).— NY. — 1970. — P. 237–307.

Сведения об авторах

Лозинская Евгения Игоревна — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения интегративной фармакотерапии психических расстройств Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева. E-mail: lozevg@rambler.ru

Лутова Наталья Борисовна — д-р мед. наук, руководитель отделения интегративной фармакотерапии психических расстройств Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института, им. В.М. Бехтерева. E-mail: lutova@mail.ru

Ханько Александр Валерьевич — психолог Санкт-Петербургской психиатрической больницы № 1 им. П.П. Кащенко. E-mail: aleksandrhancko@yandex.ru

Жигулева Анна Викторовна — студентка факультета социологии Санкт-Петербургского государственного университета. E-mail: inconceivableworld@mail.ru

К проблеме исследования патогенеза нарушений (circulus vitiosus) у пациентов с расстройствами адаптации макросоциального генеза

Потапов О.В., Ульянов И.Г.

Тихоокеанский государственный медицинский университет

Резюме. Статья продолжает серию публикаций, посвященных расстройствам адаптации макросоциального генеза (РАМГ) — нарушений широкого регистра от невротических реакций до психотических расстройств, возникающих под влиянием кризисных, экстремальных или чрезвычайных событий и ситуаций государственных масштабов: потеря работы и скудное существование, вынужденное переселение, миграция, война, — определяющие специфичность медико-социальной превенции, коррекции и реабилитации. Представлены результаты исследования 569 пациентов с РАМГ. Изложены эпидемиологические, синдромальные, динамические, стереотипические, патогенетические характеристики РАМГ, которые легли в основу курса медико-социальной реабилитации и психотерапии.

Ключевые слова: расстройства адаптации макросоциального генеза, патогенез, тревожный синдром, динамика тревоги, антиципация.

To problem of investigations circulus vitiosus of patients with adjustment disorders of macrosocial genesis

Potapov O.V., Ulyanov I.G.

Pacific State Medical University

Summary. This article is the continuation of publication which connected with adjustment disorders of macrosocial genesis (ADMG) — violations wide register of neurotic reactions to psychotic disorders, occurring under the influence of crisis, extreme or exceptional events and situations of state scales: job loss and meager existence, displacement, migration, war, — determining the specificity of medical and social prevention, correction and rehabilitation. Article presents the research of 569 patients with ADMG. Considers clinico-epidemiological, dynamic, syndromological, stereotypic, pathogenetic features of the ADMG, which were the base of the course of medico-social rehabilitation and psychotherapy of groups of the investigation.

Key words: adjustment disorders of macrosocial genesis, pathogenesis, anxiety syndrome, anxiety dynamic, anticipation.

Введение в исследование расстройств адаптации макросоциального генеза (РАМГ)

Психические расстройства, обозначаемые нами как расстройства адаптации макросоциального генеза (РАМГ), являются наиболее актуальной проблемой в сфере социальной психиатрии, психосоциальном консультировании и социальной работе. Это нарушения широкого регистра от невротических реакций до психотических расстройств, возникающие под влиянием кризисных, экстремальных или чрезвычайных событий и ситуаций государственных масштабов: потеря работы и скудное существование, вынужденное переселение, миграция, война, определяющие специфичность медико-социальной превенции, коррекции и реабилитации. РАМГ представляют собой полиморфную картину нарушений, которые обуславливают изучение разнообразных планов человеческого существования и функционирования [2, 4, 9, 11, 13, 14, 18]. РАМГ являются сущностно расстройствами тревожного спектра, поскольку рассматриваемые события — острые и хронические события и ситуации экстремального, чрезвычайного и адаптивно-возможного

характера (имеющие свои несомненные пределы адаптации, касаясь прежде всего профессионалов), рождающие (находящиеся в прямой причинно-следственной связи) социально-стрессовые, посттравматические и декомпенсаторные расстройства («ослабленная почва», аддитивные и психосоматические нарушения, личностные декомпенсированные расстройства), — в их взаимосвязи с личностной и характерологической структурой и психопатологией отражают интимность связи классической триады [2, 6, 11, 18]: стресс — личностная predisposition — психопатология, — с характерными линиями развития центрального тревожного синдрома. Эта динамика отражает позитивные: побуждение к раскрытию активности, деятельности, «авторству», креативности и плодотворности; и негативные: макросоциальный дистресс — обострение индивидуального конфликта и тревога — защитные механизмы — генерализация — избегание — выпадение и дефицитарность тенденции в «тревожном развитии». Первое дает возможность раскрытия естественного потенциала с выражением своего авторства (и т.о. индивидуальности), плодотворности, движения к реализации пути —

того, что с точки зрения восточных и некоторых западных учений является неотъемлемой частью нашей человеческой потенциальности. Второе отражает развитие дезадаптации явственно выраженной в поведении (а значит неотъемлемо — в мышлении и сознании), обусловленном психопатологией углубляющейся по линии: 1) невротическое состояние; 2) патохарактерологическое развитие; 3) личностные расстройства / расстройства поведения / стойкая аддиктивность / декомпенсированное психосоматическое нарушение; 4) органические; 5) психотические; 6) дефицитарные нарушения. При этом наблюдаемые болезненные признаки имеют преимущественно невротический, нарушенной адаптации характер. Также в поле внимания исследования были психологические изменения, как позитивные, так и негативные и дефицитарные. Так, например, речь идет о наблюдаемых ригидных защитных механизмах, прежде всего гиперкомпенсации и реактивных образованиях, которые сопровождаются накопительной невротизацией и подспудной склонностью и развитием психосоматических, аддиктивных или поведенческих расстройств.

Состояние жителей России на протяжении последних двадцати пяти лет может быть охарактеризовано как модель социально-стрессовых расстройств на этнокультурном уровне рассмотрения. Первые работы, посвященные влиянию макросоциальных стрессовых событий на психическое здоровье появились в начале XX века: Рыбаков Ф.Е. (1906), Скляр Н.М. (1906), Кабанес Л. (1906), Осипов В.П. (1910). На современном этапе даны дефиниции, классификации, стратегии коррекции и реабилитации при этих нарушениях даны Александровским Ю.А. (1992, 2009), Положим Б.С. (1993, 2009), Дмитриевой Т.Б. (2009), Семке В.Я. (2011) и др.

Понимание патогенеза рассматриваемых расстройств (РАМГ) являлось ведущей задачей нашего исследования, включающего в себя несколько клинических измерений: критерии ВОЗ, синдромальная, динамическая, стереотипическая характеристики, звенья патогенеза (*circulus vitiosus*), психотерапевтическое, имажинативное, прогностическое.

Отдельным важным аспектом изучения являлось понимание проблемы антиципации в группах исследования. Вопрос прогнозирования будущего и его снижение вплоть до отсутствия рассматривается как кардинальный признак, включенный в общую невротическую патологию (Менделевич В.Д., 2010), как существенный признак тревожного синдрома в различных регистрах (Савенко Ю.С., 2013), как фактор снижения индивидуальной и социальной значимости индивидуального выбора. В связи с хаотическими, экстремальными и революционными событиями макросоциальных масштабов писали Карл Ясперс (Психология мировоззрений, 1919), Зигмунд Фрейд (Психология бессознательного, 1919).

Ясперс, анализируя изменения психического состояния населения Германии после ее по-

ражения в Первой мировой войне, сопоставив их с психическими явлениями в кризисные времена среди населения других стран: после эпидемии чумы в XIV веке в Европе, во время Великой французской революции, после революции 1917 г. в России, пришел к заключению, что: 1) наблюдаемые в такие периоды глубокие эмоциональные потрясения касаются всех; 2) воздействуют на людей совершенно иначе, чем потрясения сугубо личного свойства; 3) наблюдается девальвация ценности человеческой жизни, что выражается в равнодушии к смерти, снижении чувства опасности в угрожающих ситуациях, готовности жертвовать жизнью безо всяких идеалов; 4) наряду с этим отмечается неумная жажда наслаждений и моральная неразборчивость. Фрейд при оценке «психологии масс» в критические периоды истории выделяет: 1) подчеркнутую аффективность; 2) внушаемость; 3) легковерие; 4) предпочтение слухов официальной информации; «заразительность» переживаний и убеждений.

Большую помощь в понимании проблемы антиципации в различных социальных группах представляет синергетический подход, в котором математически описывается динамика преобразования хаоса, в т.ч. социального, в форму и процесс растворения формного в пустоту небытия [5, 15–17].

Накопленные данные о тревоге, связанной с макросоциальными событиями и ситуациями, очерчивая картину фона, требуют дифференцированного рассмотрения фигур его во взаимосвязи: тревога, экзистенция, активное воображение, антиципация, патогенез, мишени терапии, мотивация, линии развития жизни в интенции одной из антропостратегий: развитие, зависимость, дефицитарность, плодотворность. Данная работа представляет фрагмент исследования феномена тревоги, в частности РАМГ, в клинко-антропологическом рассмотрении, продолжая многочисленные теоретические и практические работы, посвященные этой актуальной и многогранной проблеме [8].

Цель исследования — изучить и описать патогенез (*circulus vitiosus*) нарушений адаптации макросоциального генеза в группах безработных, комбатантов, мигрантов.

Материалы и методы. В рамках исследования различных социально дезадаптированных групп населения на протяжении 1998–2013 гг. нами изучались шахтеры, потерявшие работу ($N = 300$ человек; возраст — $48,6 \pm 8,8$ года), милиционеры, командированные на полугодичную службу в Чечню ($N = 400$; $29,5 \pm 6,7$ года), мигранты ($N = 100$; $43,7 \pm 11,8$ года). Расстройства адаптации макросоциального генеза (РАМГ) диагностированы у 569 человек (71,1%). Для решения поставленных целей и задач в исследовании использовались следующие методы: клинко-эпидемиологический, клинко-психопатологический, социологический, экспериментально-психологический (включая изучение экзистенциальных факторов), статистический. Интегративным методом, направляющим исследо-

вание и объединяющим перечисленные методики, являлся клинико-антропологический.

На основании коэффициентов, позволяющих проводить сравнительный анализ клинических данных, была вычислена общая выраженность психических расстройств, РАМГ и неврозов, с учетом динамических аспектов. Ранжирование (от 0 до 5) представленности общей психопатологии ($\max=500$) и невротичности ($\max=300$) в группах исследования производилось на основании следующих критериев и их значений [2, 6, 9, 11, 18]: 0 — здоровье, адаптивность; 1 — адаптационные реакции на стрессовые факторы, конфликты разных уровней. Стресс-реакции, функциональные нарушения. Невротическая реакция; 2 — разворачивающиеся проявления дезадаптации. Невротический процесс. ПТСР и ССР. Зависимость легкой степени; 3 — устойчивые (хронические) расстройства, дезадаптивные процессы. Невротическое развитие. Расстройства личности. Зависимость средней степени; 4 — психотические процессы. Психорганические расстройства легкой и средней степени тяжести, с ограниченной способностью к социальной адаптации. Зависимость тяжелой степени; 5 — состояния личностного дефицита; интеллектуально-мнестическое снижение; личностный дефект. Были получены следующие коэффициенты: k_p — коэффициент психопатологии, ассоциированной с макросоциальным стрессовым воздействием; k_n — выраженность невротичности в группах; k_d — выраженность РАМГ ($N=569$ — 100%).

Результаты исследования. Психопатология в группах исследования рассматривалась в следующих аспектах: I. Клинико-эпидемиологическая характеристика. II. Стержневые синдромы при РАМГ. III. Клинико-динамические показатели. IV. Стереотипическая переработка стресса. V. Патогенез (*circulus vitiosus*) расстройств адаптации макросоциального генеза. VI. Психотерапевтические параметры и мишени. VII. Аналитическое заключение в отношении рассматриваемых расстройств.

I) Клинико-эпидемиологические данные, представленные в табл. 1, отражают структуру психопатологии, интенсивно распределенную в группах исследования (на 1000 населения).

Структура нервно-психической заболеваемости в исследовании была представлена следующим образом. Неврозы (F40–42, F44, 45, 48) — 232 человека (29%). РАМГ (F43: ССР и ПТСР) — 211 человек (26,4%). Психорганические расстройства (F06.3–7) — 160 человек (20%). Психосоматические расстройства (I10, J45, K25, K26, K51, L20, E05, M06) — 80 человек (10%). Личностные расстройства (F60.0–8 и F62.0) — 69 человек (8,6%). Зависимость (F10.1–3) — 46 человек (5,8%). Психозы (F20 и F32) — 2 человека (0,2%).

Выраженность психопатологии в группах ($N=800$ — 100%) составила (k_p): шахтеры — $k_{p1}=296,7$; мигранты — $k_{p2}=265,0$; милиционеры — $k_{p3}=211,0$; $Mk_p \pm SD = 257,6 \pm 43,3$.

Выраженность невротичности в группах ($N=800$ — 100%) составила (k_n): мигранты — $k_{n1}=193$; милиционеры — $k_{n2}=161$; шахтеры — $k_{n3}=102,3$; $Mk_n \pm SD = 152,1 \pm 46,0$.

II) Синдромологическая характеристика РАМГ. Ведущими межгрупповыми синдромами являлись астенический (33,4%), тревожно-депрессивный (16,3%), панический (14,5%), дисфорический (11,5%), аддитивный (9,3%), отрицающий (истероформный) (8,6%), соматоформный (6,6%).

III) Динамические характеристики РАМГ. Преобладали хронические, длительно развивающиеся нарушения — состояния (48%) и развития (26,5%), в четверти наблюдений неврозов диагностировалась реакция (25,5%). Изолированная оценка ($N=569$ — 100%) тяжести РАМГ с учетом стадии процесса (k_d): мигранты — $k_{d1}=238,3$; шахтеры — $k_{d2}=219,3$; милиционеры — $k_{d3}=185,1$; $Mk_d = 214,2 \pm 26,9$.

IV) Стереотипическая характеристика РАМГ (типы переработки макросоциального стресса по Б.С. Положему). Ведущим межгрупповым типом являлся аномический, выявленный у 257 человек (58%); примерно у 1/3 исследуемых диагностирован диссоциальный тип — 146 человек (33%); наиболее низкие показатели по магифреническому типу реагирования — 40 человек (9%).

V) Патогенез. Во всех трех группах наблюдались общие этиопатогенетические закономерности развития процесса и ключевые пункты психотерапевтического воздействия. Клиническая

Таблица 1. Межгрупповые показатели заболеваемости (N=800)

Расстройства	Шахтеры		Милиционеры		Мигранты		Общее На 1000 нас.
	Абс.	На 1000 нас.	Абс.	На 1000 нас.	Абс.	На 1000 нас.	
1. Органические	103	128,75	44	55	13	16,25	200
2. Личностные	57	71,25	8	10	4	5	86,25
3. Невротические	83	103,75	149	186,25	РАМГ	0	290
4. Социально-стрессовые и посттравматические (РАМГ)	34	42,5	123	153,75	54	67,5	263,75
5. Психосоматические	23	28,75	32	40	25	31,25	100
6. Зависимость	0	0	44	55	2	2,5	57,5
7. Психозы (Шизофрения и МДП)	0	0	0	0	2	2,5	2,5
Всего:	300	375	400	500	100	125	1000

Таблица 2. Динамика психологических и патологических изменений, обусловленных макросоциальным стрессом.

Circulus vitiosus, обусловленный макросоциальным стрессом			
Динамика «ответа»	Группы исследования		
	Шахтеры	Милиционеры	Мигранты
Pre-morbidus Стрессовая восприимчивость и переработка	Застревание Обсессивность	Экстраверсия, демонстративность, агрессивность Эксплозивность	Демонстративность Тревожность
Потребность	Социальная Экзистенциальная «Качество жизни»	В уважении группы; финансовая; властная или зависимая от группы независимость	Базисная (сохранение жизни и ее необходимых компонентов — сна, еды, тепла, уважения)
Травма макросоциальная	ССР	Экстремальный стресс (ЭС)	ЧС (ЭС и экопатогенная), ССР
Реакция	Депрессивная	Агрессивная	Зависимая
Состояние по К. Хорни	«От людей»	«Против людей»	«К людям»
Развитие	Адаптация (у людей молодого возраста). Ипохондрическое, психосоматическое, тревожно-депрессивное у пожилых	Торпидное, зависимое, активно-социальное, эволюционное, тревожно-депрессивное	Идеализация / диссоциация / агрессия (негативизм: обида, вина, обвинение). Зависимость. Хр. нарушения.
Плато	Обсессивное; психосоматическое и профпатологическое; ПО (психоорганика)	Расстройства поведения; психосоматические и аддикции. Психопатоподобные состояния	Фобическое; зависимое, психопатическое, ипохондрическое
Исход	Адаптация или Хр. ССР. ПО исходы.	Личностные и невротические ХССР. Хронические состояния — ≈ 13%, субкомпенсация — 26%	Хр. ПТСР, Хр. ССР, адаптация. Зависимость.
Социальная ситуация	Распад группы и Новые структуры. Обретение качественно новых свойств или реликт	Развитие тенденции (групповое намерение ОВД) Выпадение (порядка 20-25%)	Выпадение (маргинум) или обретение качественно новых свойств (аккультурация, социальный сдвиг)
Экзистенция	Развивающаяся. «Поведенческая ломка» (кризис идентичности).	Стагнация при недостаточной разборчивости. Кризис социальности.	Активная при склонности многих к пассивности (усталость от трудностей). Кризис идентичности

картина группового состояния людей, переживших воздействие и влияние макросоциального стресса, является общей для всех изучаемых нами групп, носит экстранозологический характер вследствие многоуровневого поражения системы «индивидуум — среда». Это состояние можно определить как синдром (социальное патогенное «стечение признаков») динамического ответа на макросоциальные воздействия и влияния. Многомерность оценки позволяет наблюдать важные расхождения в группировках показателей. В каждой группе выделяются свои звенья ослабления функции и организации, обнаруживаются терапевтические возможности и ресурсы (табл. 2).

Тонкая дифференциация состояния пациентов в группах, на основании восьми динамических клинико-антропологических критериев и сопутствующих им методах исследования, отра-

жена в десяти *психотерапевтических параметрах и мишенях*, определяющих лечебную стратегию и тактику.

Синергетические выводы [5, 12, 15-17]. На основании выявленной линейной зависимости Мальтуса в изменениях показателей тестов, связанных с характеристиками: тревожность, осознание и реализация, — даны синергетические выводы относительно групп исследования:

- наиболее неустойчивое состояние в группе шахтеров;
- наиболее стабильное состояние в группе милиционеров;
- наиболее позитивно динамичной группой в исследовании являются мигранты, показатели которых находятся в пределах устойчивого коридора $1 < \lambda < 3$.

Заключение. Указанные клинические данные легли в основу исследования, системы психотерапевтических мероприятий и курса медико-социальной реабилитации в целом. Они отражают сложность и полиморфизм рассматриваемых нарушений и обосновывают интегративный подход при лечении РАМГ.

Описан circulus vitiosus патологии, ассоциированной с макросоциальными стрессами, в группах исследования, включающий звенья: а) premorbidus; б) стрессовая восприимчивость и переработка; в) потребность; г) травма макросоциальная; е) реакция; ф) состояние по К. Хорни; г) развитие; h) плато; и) исход; j) социальная ситуация; к) экзистенция.

Постстрессовая социальная ситуация:

- шахтеров — распад группы и новые структуры, обретение качественно новых свойств или реликт;
- сотрудников — развитие тенденции: групповое намерение ОВД или выпадение: уход в др. профессиональную сферу (порядка 20–25 %);
- мигрантов — выпадение (маргинум) или обретение качественно новых свойств (аккультурация, социальный сдвиг).

Полученные результаты в группах исследования обусловили использование интегративной системы психотерапии, определяя ее специфическое направление: у шахтеров ведущей была экзистенциальная тематика, актуальна имажинативная работа; у милиционеров преобладали информационный, ресурсный и саморегуляционный запросы, актуально разрешение конфликта «индивидуальная ответственность — групповое намерение»; у мигрантов ведущим было насыщение архаических потребностей, прежде всего оральных, что определяло значимость и ведущую роль имажинативной работы, большое значение имела тренинговая составляющая — асертивности, эффективных отношений, также: преодоление разрыва идеальное — реальное, с переключением внимания на обстоятельства и возможности настоящего в контексте значимых жизненных целей, социотерапия и семейная терапия.

Эффективность медико-социальных мероприятий курса реабилитации пациентов с РАМГ

Эффективность психотерапии в рамках курса медико-социальной реабилитации:

- эффективность ЭНТ составила $84,4 \pm 7,6\%$ улучшений (142 человека) ($p < 0,01$).
- эффективность патогенетической терапии составила $78,1 \pm 2,7\%$ улучшений (167 человек) ($p < 0,01$).
- симптоматическая биотерапия и психотерапия была эффективна у 236 человек ($54,7 \pm 12,3\%$ улучшений, $p < 0,01$).

Общая эффективность медико-реабилитационных мероприятий: ухудшения — 4,3% (34 человека) — в контрольных группах исследования;

незначительная динамика — 27,6% (221 человек); улучшения — 68,1% (545 человек).

Заключение. В целях феноменологического исследования тревоги [3, 10] нами предлагается к изучению и описывается: 1) проведение дифференциально-диагностического исследования регистра тревоги; 2) изучение взаимоотношений тревога — экзистенция — имажинация; 3) выявление антропостратегии в отношении переработки тревоги; 4) синергетические аспекты (в т.ч. изучение антиципации); 5) включение полученных результатов в понимание «человеческого» (индивидуального проекта) в различных пространствах — *Eigenwelt, Mitwelt, Welt der Träume, Umwelt, Universalwelt* (индивидуальном, социальном, виртуальном, биологическом, потенциальном универсальном) — в их целостности и единстве. Эти аспекты требуют дальнейшего изучения и будут представлены в последующих публикациях авторов.

Уровни рассмотрения (психопатологический регистр): 1) психотический [10]; 2) пограничный [19–20]; 3) невротический [6, 7, 11, 18]. При этом тревога имеет тенденцию утяжеляться и преобразовываться в более сложную симптоматику, в том числе и в связи с возрастными факторами [1, 10]. Прослеживается следующая линия преобразования тревоги в депрессию со своей стадийностью. Описание включает в себя: 1) очерченную структуру тревоги в психотическом регистре; 2) дифференциацию тревожных синдромов по степени полиморфизма; 3) резидуальные состояния при тревожном синдроме; 4) тревожно-депрессивные нарушения; 5) возрастной патоморфоз депрессивных расстройств.

Патологическая структура психических процессов при тревожном синдроме [10]: 1) снижение и неустойчивость константности восприятия; 2) значительное нарушение пластической способности (как перцептивного и личностного дополнения); 3) снижение способности целенаправленного вычленения; 4) снижение структурированности психической деятельности, т.е. категориальной четкости; 5) узкое сканирование (резкое сужение поля внимания); 6) выраженная ригидность (резкое затруднение переключаемости, потеря гибкости); 7) непоследовательный, неравномерный, прерывистый, непродуктивный характер деятельности.

Дифференциация тревожных синдромов по степени полиморфизма: 1. Мономорфные; 2. Полиморфный тревожно-депрессивный синдром по комбинированному типу; 3. Полиморфный тревожно-депрессивный синдром по смешанному типу; 4. Полярный полиморфизм в рамках своего круга: тревожно-экстатический синдром; 5. Полиморфизм с симптомами более глубоких регистров.

Резидуальные состояния — три типа по структурно-динамическому критерию: регрессионные; редуцированные; латентные (с высоким суицидальным риском).

Динамика депрессивных синдромов в связи с возрастом [1]: апатический — тоскливый — тре-

вожный, астенический — истерический — ипохондрический. Тревожные нарушения в рамках депрессии наблюдаются: 41 % в группе 18–25 лет; 47 % в группе 26–35; 45 % в возрасте 36–45 лет; 45 % в диапазоне 46–55 лет; 32% в группе 56–65 лет; и 39% у людей пожилого возраста, 66–75 лет, за счет нарастания ипохондрического компонента во второй половине жизни в трех последних группах — 17%, 23%, 19% соответственно.

Понимание регистра тревоги является базисным, расширяясь, по мере углубления психопатологии, до включения ответа (в терминах экзистенциальной психологии включенность пространства — «мира», нем. Welt): биологического (Umwelt), социального (Mitwelt), индивидуального (Eigenwelt), виртуального (Welt der Träume), занимающего все больше времени, внимания и уси-

лий современных людей. Только пространство Universalwelt остается незатронутым психопатологией, т. к. оно связано с потенциалностью живого существа, доказывая приоритет естественной витальности, в профессиональном аспекте это то, что в своих наблюдениях, назначениях, заключениях мы помним, что «всегда есть что-то еще», чего мы не знаем, не понимаем, но продолжаем искать и видеть удивительную плодотворность живого — это контекст существования, который бесконечно генерирует многообразие форм, сущностей и явлений; это динамический поток, который наконец может быть изучен и описан математически, благодаря открытиям и работам по синергетике, послужившим основанием и в наших исследованиях [5, 12, 15–17] в прогностических целях.

Таблица 3. Регистры тревоги. Характеристики уровней нарушения по нозологическому принципу

Характеристики	Уровни нарушений		
	Психотический	Пограничный	Невротический
Центральная проблема	Безопасность	Автономия	Идентичность
Характер тревоги	Тревога уничтожения	Тревога сепарации	Тревога наказания и потери контроля
Конфликт развития	Оральный: симбиотический	Анальный: сепарация-индивидуация	Эдипальный
Тип конфликта по Эриксону	Базовое доверие / недоверие	Автономия / стыд, неуверенность	Инициативность / вина
Объектные отношения	Монадические	Диадные	Триадные
Чувство «я»	Затопленное	Втянутое в сражение	Ответственное
Затронутость пространства	Umwelt, Mitwelt, Eigenwelt, Welt der Träume	Mitwelt, Eigenwelt, Welt der Träume	Eigenwelt, Welt der Träume

Литература

1. Аведисова А.С., Захарова К.В., Миронова Н.В., Аносов Ю.А. Особенности возрастного патоморфоза непсихотических депрессивных расстройств. — Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2013. — Т. 113. — С. 7–13.
2. Александровский Ю.А. Глазами психиатра. — 5-е изд. — М., 2009. — 408 с.
3. Власова О. Феноменологическая психиатрия и экзистенциальный анализ: История, мыслители, проблемы. — М.: Издательский дом «Территория будущего». — 2010. — 640 с.
4. Дмитриева Т.Б., Положий Б.С. Социальная психиатрия // Психиатрия: национальное руководство / Под ред. Т. Б. Дмитриевой, В. Н. Краснова, Н. Г. Незнанова, В. Я. Семке, А. С. Тиганова. — М.: ГЭОТАР-Медиа. — 2011. — С. 134–169.
5. Капица С.П., Курдюмов С.П., Малинецкий Г.Г. Синергетика и прогнозы будущего. — М.: Наука. — 1997. — 285 с.
6. Карвасарский Б.Д. Невротические и неврозоподобные расстройства: опыт мультидисциплинарного исследования в клинических и терапевтических целях / Неврозы в современном мире. Новые концепции и подходы к терапии / Под ред. Н.Г. Незнанова и Б.Д. Карвасарского. — СПб: НИПНИ им. В.М. Бехтерева. — 2011. — С. 6–9.
7. Назьров Р.К. О клинической психотерапии неврозов. / Неврозы в современном мире. Новые концепции и подходы к терапии. — СПб., 2011. — С. 134–138.
8. Потапов О.В. Т.И. Клинико-антропологическая модель в клинической психологии и психотерапии. Т.II. Клинико-антропологическая модель в психиатрии и аддиктологии. — Владивосток: Медицина ДВ. — 2012. — С. 216–220.
9. Руководство по социальной психиатрии / Под ред. Т.Б. Дмитриевой, Б.С. Положего. — 2-е изд. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство». — 2009. — 544 с.
10. Савенко Ю.С. Введение в психиатрию. Критическая психопатология. — М. — 2013. — 448 с.
11. Семке В.Я., Гуткевич Е.В., Иванова С.А., Стоянова И.Я. Психосоциальные и биологические факторы психической дезадаптации (на моде-

- ли невротических расстройств). — Томск. — 2008. — 204 с.
12. Чернобровкина Т.В., Кершенгольц Б.М. Проблемы сознания при зависимостях. Экология сознания. Синергетический подход. — Психическое здоровье, 2008. — № 7, 8. — с. 61–80, с. 66–75.
 13. Arana G., Rosenbaum J. (2001). *Handbook of Psychiatric Drug Therapy*, 4th ed. Арана Дж., Розенбаум Дж. Руководство по психофармакотерапии. — 2004. — 222 с.
 14. Vandelow B., Zohar J. WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Anxiety, Obsessive-compulsive, Post-traumatic Stress Disorders. *The World Journal of Biological Psychiatry*. — 2008. — Vol. 9(4). — P. 248–312. (Рекомендации Всемирной Федерации Обществ Биологической Психиатрии по фармакотерапии тревоги, обсессивно-компульсивного и посттравматического расстройства. Современная терапия психических расстройств. — 2012 — № 1. — С. 31–40).
 15. Feigenbaum M. Quantitative universality for a class of nonlinear transformations // *J. Stat. Phys.* — 1978. — V. 199, № 1. — P. 25–52. (Фейгенбаум М. Универсальность в поведении нелинейных систем // УФН. — 1983. — Т. 141, № 2. — С. 343–374).
 16. Gleik J. *Chaos. Making a New Science*. 1987. (Глэйк Дж. Хаос. Создание новой науки. СПб., 2001. — 398 с.).
 17. Prigogine I., Stengers I. *Order out of Chaos*. — N.Y. — 1984. (Пригожин И.Р., Стенгерс И. Порядок из хаоса. Новый диалог человека с природой. — М.: Прогресс. 1986. — 431 с.)
 18. Prochaska, J. O., & Norcross, J. C. (2010). *Systems of psychotherapy: A transtheoretical analysis (7th ed.)*. Belmont, CA: Brooks/Cole. (Системы психотерапии. Для консультантов, психотерапевтов и психологов. / Дж. Прохазка, Дж. Норкросс. — СПб., 2007. — 383 с.).
 19. Schwartz-Salant N. *The Borderline Personality: Vision & Healing*. 2010. Шварцц-Салан Н. Пограничная личность: Видение и исцеление. — М. — 2010. — 368 с.
 20. Stern A. *Psychoanalytic investigation of and therapy in the borderline group of neuroses*. *Psychoanalytic Quarterly*. 1938. — Vol. 7. — P. 467–489.

Сведения об авторах

Ульянов Илья Геннадьевич — д.м.н., профессор кафедры психиатрии Тихоокеанского государственного медицинского университета. E-mail: ulynov@mail.primorye.ru

Потапов Олег Владимирович — к.м.н., доцент кафедры психиатрии Тихоокеанского государственного медицинского университета. E-mail: oleglh9@gmail.com.

Предикторы длительности ремиссии алкогольной зависимости у больных с различным качеством ремиссии

Рыбакова К. В., Дубинина Л.А., Рыбакова Т.Г., Киселев А.С., Незнанов Н.Г., Зубова Е.Ю., Крупицкий Е.М.
ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт
им. В.М. Бехтерева»

Резюме. Проведено комплексное проспективное когортное исследование 88 больных алкогольной зависимостью с целью выявления предикторов длительности ремиссии на различных этапах ее становления. Больные наблюдались в течение года, комплексное обследование пациентов осуществлялось с частотой 1 раз в 3 месяца. Статистический анализ проводился как для всей выборки, так и по подгруппам больных с разным качеством ремиссии. Для установления факторов, оказывающих влияние на длительность ремиссии, проводился линейный и логистический регрессионный анализ. Установлено, что низкий темп прогрессивности алкогольной зависимости, выраженная установка на трезвость в начале лечения в сочетании с высоким качеством ремиссии, а также вовлеченностью больных в лечебный процесс являются предикторами длительной (12 и более месяцев) ремиссии.

Ключевые слова: алкогольная зависимость, качество ремиссии, длительность ремиссии, предикторы.

Predictors of duration of remission of alcohol dependence in patients with different quality of remission

Rybakova K.V., Dubinina L.A., Rybakova T.G., Kiselev A.S., Neznanov N.G., Zubova E.Y., Krupitsky E.M.
St.Petersburg V.M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute

Summary. The aim of this complex prospective cohort study was to identify predictors of duration of remission of alcohol dependence. Participants were 88 patients with alcohol dependence treated in the addiction hospital according to the standard of care for alcohol dependence. Clinical and psychometric evaluations were done at the end of inpatient treatment course in addiction hospital and in 3, 6, 9, and 12 month after discharge from the hospital. Linear and logistical regression analysis was performed to determine specific predictors (clinical and psychological characteristics of the patients) of the length of abstinence. This study revealed that slow development of alcohol dependence, strong attitude to abstinence in the beginning of treatment, high quality of life in remission, and the high level of treatment compliance are predictors for the long term (beyond 12 months) remission.

Key words: alcohol dependence, the quality of remission, duration of remission, predictors

ВВЕДЕНИЕ

Определение предикторов длительности ремиссии при алкогольной зависимости является важной практической задачей наркологии. В зависимости от критериев ремиссии, которыми пользуются исследователи, частота трехмесячной ремиссии при алкогольной зависимости составляет от 20 до 62% [1, 11, 39, 41]. Доля больных, сохраняющих годовую ремиссию, как правило, не превышает 30% [11, 14, 38, 39]. На протяжении последних двадцати лет многие исследователи предпринимали попытки установить прогностическую значимость взаимосвязи различных статических (возраст, пол, семейный статус, число предыдущих обращений за лечением) [18, 32, 42, 43] и динамических (уровень критики к болезни, установка на трезвость, уровень ситуативной тревоги) [29, 30, 37] параметров с наступлением рецидива алкогольной болезни.

Разные исследователи изучали три основные группы признаков: 1 — клинические (длительность зависимости, прогрессивность заболевания, наличие в анамнезе психозов, судорожного синдрома, черепно-мозговых травм) [1, 14, 18,

40, 41]; 2 — психологические (личностные особенности, мотивация к трезвости) [8, 9, 25]; 3 — социальные (уровень образования, занятость, семейная и социальная адаптация) [16, 22, 30]. Проводились также исследования ремиссии в особых группах больных, таких как афроамериканцы [36], бедное население Африки [34], а также у лиц, находящихся в исправительных учреждениях [3], с целью выявления специфических для этих субпопуляций факторов, влияющих на длительность ремиссии при алкогольной зависимости.

Полученные результаты оказались весьма разнородны, а из всего многообразия факторов, которые могут являться достоверными предикторами ремиссии, всеми исследователями выделяется исходная установка на лечение и трезвый образ жизни. [27, 33, 42, 43].

Число исследований, в которых предлагается комплексный подход, включающий исследование различных клинических, психологических и социальных факторов, влияющих на длительность ремиссии, достаточно ограничено [14, 41]. Из отечественных исследований обращают на себя внимание работы Тюльпина [24] и Ерышева с соавт. [11], в которых выделен комплекс прогностиче-

ски значимых характеристик состояния больного в период становления ремиссии, а также измерен «информационный вес» этих характеристик. Несмотря на большое количество факторов, вошедших в анализ, взаимосвязь длительности ремиссии и ее качества в данных работах не изучалось, а количество работ, посвященных анализу влияния качества ремиссии на ее длительность, очень невелико [4, 20, 31].

В связи с этим целью данного исследования являлся комплексный анализ клинических, психологических и социальных факторов, влияющих на длительность ремиссии, у больных алкоголизмом с различным качеством ремиссии.

МЕТОДЫ Испытуемые

В исследование было включено 88 мужчин и женщин в возрасте от 18 до 70 лет, соответствующих критериям алкогольной зависимости (АЗ) по МКБ-10, с давностью заболевания не менее 1 года и купированным алкогольным абстинентным синдромом (ААС). Все больные включались в исследование после завершения стационарной детоксикации и при условии наличия контактного номера телефона — для осуществления качественного динамического наблюдения (соблюдение графика визитов в клинику с частотой 1 раз в 3 месяца в течение года). В исследование не включали больных с выраженным органическим поражением головного мозга, тяжелым психическим заболеванием в анамнезе (шизофрения, эпилепсия, биполярное аффективное расстройство), а также с какой-либо иной химической зависимостью, кроме зависимости от табака.

Исследование было одобрено Этическим комитетом НИПНИ им. В.М. Бехтерева. Все включившиеся в исследование больные подписали информированное согласие на участие в данном исследовании.

Исключение из исследования

Больные исключались из исследования в случае рецидива алкоголизма, в качестве которого рассматривалось возобновление запойного пьянства — 3 и более дней «тяжелого пьянства» подряд (согласно международным критериям «тяжелое пьянство» — 5 и более стандартных порций алкоголя в день для мужчин, и 4 и более — для женщин).

Шкалы и опросники, использованные в исследовании

Факторы, влияние которых на длительность ремиссии исследовалось в данной работе, были разделены на следующие группы: 1 — клинические характеристики алкогольной зависимости, включая уровень сохраняющихся в ремиссии психопатологических расстройств, 2 — показатели социального функционирования, 3 — субъек-

тивная оценка качества жизни, 4 — личностные особенности пациентов.

1. Оценка тяжести алкогольной зависимости проводилась с помощью следующих инструментов:

1.1. Объективные (заполняемые врачами) шкалы:

1.1.1. *Шкала квантифицированной оценки выраженности психопатологических расстройств*, специально разработанная для данного исследования. По этой шкале проводилась бальная оценка 12 клинических характеристик, в число которых были включены: компоненты патологического влечения к алкоголю (ПВА), критика к болезни, установка на трезвость, депрессия, тревога, дисфория, астения и проявления психоорганического синдрома. Интерпретационные интервалы шкалы позволяют оценить уровень выраженности (тяжести) психопатологических расстройств в ремиссии по следующей градации: показатели, близкие к нормативным, легкая степень выраженности, средняя и тяжелая степень выраженности.

1.1.2. *Шкала общего клинического впечатления (CGI-Clinical Global Impression)* [32] применялась для общей оценки клинического статуса и динамики состояния.

1.1.3. *Клиническая шкала оценки ПВА Альтшуллера* [1] была использована для комплексного анализа эмоционального, идеаторного, поведенческого и вегетативного компонентов ПВА.

1.1.4. *Общая оценка тяжести алкогольной зависимости по Гофману* [6] учитывала степень прогрессивности заболевания, наличие личностных изменений и тяжесть алкогольного абстинентного синдрома.

1.2. Самооценочные психометрические методики, использовавшиеся в дополнение к клинической оценке для выявления субклинических расстройств:

1.2.1. *Обсессивно-компульсивная шкала влечения к алкоголю* [26] применялась для самооценки различных проявлений влечения к алкоголю.

1.2.2. *Шкала депрессии Бека* [27] использовалась в данном исследовании, так как при легкой и умеренной степени депрессии самооценочные шкалы могут быть чувствительнее, чем метод врачебной оценки.

1.2.3. *Шкала тревоги Спилбергера* [13, 22] применялась для оценки реактивной тревоги и личностной тревожности у больных АЗ на этапах становления ремиссии.

1.2.4. *Шкала анозогнозии Деминой* [10] применялась с целью квантифицированной оценки анозогнозии (отрицания болезни) в динамике становления ремиссии.

2. Для оценки социального функционирования применялись следующие инструменты:

2.1. *Шкала показателей социального функционирования у больных с синдромом зависимости Бойко* [4], которая количественно оценивает уровень социального функционирования в таких сферах, как трудовая деятельность, семейные отношения, контакты с друзьями и знакомыми, самообслуживание, структурирование свободного времени, а также критику к заболеванию.

3. Для оценки субъективного восприятия качества жизни (КЖ) были использованы:

3.1. *Шкала ВОЗКЖ-100* [12], позволяющая оценить 6 основных сфер КЖ (физическая сфера, психологическая сфера, уровень независимости, социальные отношения, окружающая среда и духовная сфера).

3.2. *Ответы на 4 «глобальных вопроса»*, касающихся удовлетворенности КЖ (прямая оценка КЖ).

3.3. *Соматическая коморбидность*: за индекс алкогольной соматической коморбидности было принято общее суммарное количество диагностированных соматических заболеваний, явившихся следствием хронической алкогольной интоксикации.

4. Личностные особенности пациентов исследовались с помощью трех шкал:

4.1. *16-факторный тест Кеттелла* [28]. Данный опросник предназначен для измерения личностных свойств, отражающих относительно устойчивые способы взаимодействия человека с окружающим миром и самим собой. Оцениваются эмоциональные, коммуникативные и интеллектуальные свойства личности, а также свойства саморегуляции.

4.2. *Личностный опросник Леонгарда* [17]. Опросник включает в себя 88 вопросов и состоит из 10 шкал, соответствующих определенным акцентуациям характера.

4.3. *Методика определения копинг-стратегии Хайма* [19] — методика, позволяющая исследовать 26 ситуационно-специфических вариантов поведения преодоления стрессовых ситуаций, распределенных в соответствии с тремя основными сферами психической деятельности на когнитивный, эмоциональный и поведенческий компоненты.

Весь комплекс диагностических инструментов использовался при включении в исследование (после завершения стационарной детоксикации) и далее 1 раз в три месяца на протяжении года пребывания больного в ремиссии.

Статистическая обработка

Для ведения базы данных с информацией обо всех пациентах и каждом их визите, а также для статистического анализа данных использовался статистический пакет IBM SPSS Statistics 19. В целях соблюдения конфиденциальности вся информация о пациентах в базе данных была закодирована, персональные данные не упоминались нигде, кроме формы информированного согласия.

Статистические характеристики количественных показателей представлены в виде: $M \pm m$ (среднее \pm стандартная ошибка среднего). Для качественных признаков были рассчитаны частоты и процентные соотношения. Для выявления однородных групп пациентов был проведен двухэтапный кластерный анализ, в рамках которого в качестве переменных были использованы следующие показатели, измеренные у пациентов

в динамике после месяца прекращения употребления алкоголя: клиническая оценка тревоги, клиническая оценка депрессии, установка на трезвость, качество жизни по 4 «глобальным вопросам», общая оценка качества жизни, влечение к алкоголю по обсессивно-компульсивной шкале ПВА, выраженность ПВА по шкале Альтшулера, реактивная тревога и личностная тревожность по шкале Спилбергера, депрессия по шкале Бека. Для анализа влияния различных показателей на длительность ремиссии были построены модели линейной регрессии и логистической регрессии. В качестве зависимой переменной для линейной регрессии использовалась длительность ремиссии, для логистической регрессии использовались две бинарные переменные, принимавшие значение 1, если участник находится в ремиссии, и 0, если участник находится в рецидиве на момент 6 и 12 месяцев. В качестве независимых переменных были использованы клинические, психологические и социально-демографические характеристики больных, регистрировавшиеся в ходе исследования, а также их изменения между измерениями в 1-й и 3-й месяцы и в 3-й и 6-й месяцы ремиссии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая характеристика когорты

Так как 8 больных выбыло из исследования (см. ниже), группа наблюдения (когорты) состояла из 80 больных с АЗ (56 мужчин — 70% и 24 женщины — 30%), средний возраст которых составил 47 ± 1 лет. Давность формирования ААС до 5 лет имела место у 27 больных (34%), от 6 до 10 лет — у 29 человек (36%), и более 10 лет у 24 больных (30%). Тип течения АЗ у 31 больного АЗ (39%) был определен как умеренно-прогредиентный, в то время как выражено-прогредиентный тип течения АЗ был диагностирован у 49 человек (61%). Постоянная форма употребления алкоголя отмечалась у 22 пациентов (28%), у 16 пациентов (20%) была диагностирована перемежающаяся форма, у 41 пациента (51%) была выявлена псевдозапойная форма и у 1 пациента (1%) — употребление алкоголя по типу истинных запоев.

Результаты кластерного анализа показали, что включенные в анализ клинические и психологические характеристики больных АЗ образуют два различных качественных варианта (кластера) [23]. Первый кластер (кластер А) составили 35 человек (44%), второй кластер (кластер Б) сформировался из 28 человек (35%). 16 больных (21%) не вошли в указанные кластеры, так как характеристики их состояния имели неоднозначный характер. Пациенты выделенных кластеров значительно различались по продолжительности ремиссий: в первые 6 месяцев ремиссии срывы и рецидивы заболевания произошли у 6 (17%) больных кластера А и у 18 больных кластера Б (66%) ($p < 0.01$). Ремиссии более 6 месяцев сохранялись у 29 больных кластера А (83%), в то время как аналогичный показатель в кластере Б составил 7 больных (24%). Пациенты выделенных кластеров статистически значимо

различались также по оценке тяжести заболевания (шкала общего клинического впечатления): кластер Б характеризовался большей тяжестью состояния и худшим качеством ремиссии на всех сроках исследования [23].

Выбывание из исследования

Из 88 больных АЗ, включенных в проспективное когортное исследование, в период наблюдения трое переехали в другой город, а пятеро отказались от наблюдения в первые полгода. Таким образом, в статистический анализ было включено 80 больных. Через 3 месяца наблюдений рецидив заболевания наступил у 24 пациентов (30%), а через 6 месяцев в ремиссии оставались 45 больных (56% от исходной группы). Годовая ремиссия сохранялась у 27 больных АЗ, что составило 34% от общего числа больных, включенных в исследование.

Результаты регрессионного анализа

В процессе предварительного статистического анализа были определены факторы, имеющие статистически значимые ($p < 0.05$) корреляции с продолжительностью ремиссии. Эти факторы были использованы для построения моделей линейной и логистической регрессии.

1. Предикторы длительности ремиссии, характерные для всей выборки

Линейный регрессионный анализ показал, что факторами, определяющими длительность ремиссии у всей исследованной выборки больных, является интегральная оценка динамики состояния за весь период ремиссии и установка на трезвость после окончания лечения: при сочетании быстрой редукции постабстинентных расстройств и выраженной начальной установки на трезвость общая длительность ремиссии больше (табл.1).

Таблица 1.
Результаты линейного регрессионного анализа (зависимая переменная — длительность ремиссии в месяцах)

Предикторы длительности ремиссии	Коэффициент линейной регрессии
Константа уравнения линейной регрессии	19,234
Интегральная оценка динамики состояния за весь период ремиссии	-1,529
Установка на трезвость после окончания лечения	-3,465

Примечание. скорректированный R^2 модели = 0,631.

Логистический регрессионный анализ продемонстрировал, что на поддержание ремиссии сроком от 6 до 12 месяцев в исследуемой группе положительно влияли факторы, определяющие меньшую тяжесть течения алкогольной зависимости (табл.2).

Таблица 2.
Результаты логистического регрессионного анализа (зависимая переменная — длительность ремиссии от 6 до 12 месяцев)

Предикторы длительности ремиссии	Коэффициент логистической регрессии
Константа уравнения логистической регрессии	11,535
Тип течения	-2,086
Общая клиническая оценка тяжести алкогольной зависимости по Гофману	-0,249
Изменение тяжести состояния на сроке ремиссии 3 месяца по сравнению с первым месяцем по CGI	-20,867
Разность состояния на сроке 3 месяца ремиссии по сравнению с первым месяцем по CGI	-2,135

Примечание. Скорректированный R^2 модели = 0,761.

Во втором полугодии наблюдения на сохранение ремиссии АЗ по данным логистического регрессионного анализа положительно влияла заинтересованность пациента в лечебном процессе, его доверие к предложенному лечению, активное сотрудничество пациента с врачом. Кроме того, логистический регрессионный анализ показал, что высокое качество ремиссии, достигаемое гармонизацией всех трех основных сфер функционирования (психического состояния, социального функционирования и субъективной оценки качества жизни) способствует формированию длительной (более 12 месяцев) ремиссии (табл. 3).

Таблица 3.
Результаты логистической регрессии (зависимая переменная: длительность ремиссии 12 и более месяцев)

Предикторы длительности ремиссии	Коэффициент логистической регрессии
Константа уравнения логистической регрессии	11,767
Общая клиническая оценка алкогольной зависимости по Гофману	-0,649
Разность интегральной оценки качества ремиссии на сроке ремиссии 6 месяцев по сравнению с третьим месяцем	-3,712
Разность оценки участия пациента в лечебном процессе на сроке ремиссии 6 месяцев по сравнению с третьим месяцем	-24,417

Примечание. Скорректированный R^2 модели = 0,804.

2. Предикторы длительности ремиссии, характерные для больных кластера А

Линейный регрессионный анализ, проведенный отдельно для больных кластера А, показал, что факторами, положительно влияющими на

устойчивость ремиссии в данной подгруппе, были: высокий уровень критичности к алкогольной зависимости по шкале Бойко, расслабленность как личностная характеристика по тесту Кеттелла и устойчивая положительная динамика интегральной оценки состояния за весь период ремиссии по шкале CGI (табл. 4).

Таблица 4.
Результаты линейного регрессионного анализа у больных кластера А (зависимая переменная — длительность ремиссии в месяцах)

Предикторы длительности ремиссии	Коэффициент линейной регрессии
Константа уравнения линейной регрессии	13,465
Критика к заболеванию после окончания лечения по шкале Бойко	-2,356
Фактор «расслабленность» по шкале Кеттелла	1,128
Интегральная оценка состояния по шкале CGI	-1,092

Примечание. Скорректированный R^2 модели = 0,848.

Логистический регрессионный анализ продемонстрировал, что невысокая прогрессивность алкогольной зависимости (коэффициент логистической регрессии = -0,264) в сочетании с высоким качеством ремиссии (коэффициент логистической регрессии = -1,031) позволяют с высокой долей вероятности (83,9%) прогнозировать ремиссию от 6 до 12 месяцев у больных кластера А (константа уравнения логистической регрессии = 9,977; скорректированный R^2 модели = 0,548). Предикторами устойчивой ремиссии, сохранявшейся 12 и более месяцев в этой группе больных, стали высокое качество ремиссии (коэффициент логистической регрессии = -1,694) и отсутствие личностных девиаций в преморбиде (коэффициент логистической регрессии = 3,006) (константа уравнения логистической регрессии = 4,76; скорректированный R^2 модели = 0,682).

3. Предикторы длительности ремиссии, характерные для больных кластера Б

Линейный регрессионный анализ, проведенный для выявления факторов, ассоциированных с устойчивой ремиссией, в группе больных кластера Б позволил установить, что на длительность ремиссии в данной категории больных положительно влияли такие разнородные факторы, как низкий уровень депрессии по шкале Бека в момент выписки (коэффициент линейной регрессии = -0,591), высокий уровень критического отношения к болезни (коэффициент линейной регрессии = 1,838), наличие мотивационного фактора лечения «сохранение карьеры» (коэффициент линейной регрессии = -0,457), улучшение физического самочувствия после выписки по сравнению с периодом пьянства (коэффициент линейной регрессии = 0,524) и активное участие пациента в лечебном процессе (коэффициент линейной регрессии

= -0,857) (константа уравнения линейной регрессии = 9,7; скорректированный R^2 модели = 0,974).

Логистический регрессионный анализ показал, что факторами, положительно влияющими на сохранение ремиссии длительностью от 6 до 12 месяцев в кластере Б, являются малопродвигательный тип течения алкогольной зависимости (коэффициент логистической регрессии = -3,239) и меньшие показатели тяжести алкогольной зависимости по Гофману (коэффициент логистической регрессии = -22,154) (константа уравнения логистической регрессии = 161,958; скорректированный R^2 модели = 0,701).

Корректной логистической регрессионной модели для длительности ремиссии 12 и более месяцев в подгруппе больных кластера Б построить не удалось из-за малочисленности данной группы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный в данной работе анализ показал, что надежное прогнозирование длительности ремиссии возможно лишь при учете совокупного влияния нескольких факторов, которые меняются в зависимости от срока и качества ремиссии.

В настоящем исследовании продемонстрировано, что в списке предикторов длительности ремиссии выраженная установка на трезвость, имеющая неоспоримое значение для прогнозирования длительности ремиссии, должна быть дополнена быстрой нормализацией показателей, характеризующими физическое и психическое состояние больных. Полученные в настоящем исследовании результаты, свидетельствующие о важности оценки тяжести алкогольной зависимости для прогноза ремиссии согласуются с данными McLellan et al [38] и Moos et al [40], а также с данными исследований Ерышева и соавт. [11].

Важно подчеркнуть, что в данной работе впервые убедительно продемонстрировано, что высокое качество ремиссии является одним из факторов длительного (12 и более месяцев) сохранения трезвости. Этот результат представляется важным с точки зрения организации оказания наркологической помощи больным с синдромом зависимости от алкоголя.

Следует отметить, что выявленное в настоящем исследовании прогностическое значение для поддержания ремиссии устойчивого социального функционирования как показателя адаптированности больного к трезвому образу жизни подтверждают данные Кутушева и соавт. [16], показавших, что чем хуже показатели социального функционирования, тем меньше длительность ремиссии. Представляется важным при этом, что по нашим данным самостоятельной прогностической значимости механизмы совладания со стрессом не имели. Возможно, это связано с тем, что как показало проведенное недавно исследование Деминой и Менделевича [10], у больных с алкогольной зависимостью в равной степени представлены конструктивные и неконструктивные копинг-механизмы, что неблагоприятно влияет на адаптационные возможности пациентов и препят-

ствуется формированию трезвеннических установок. Тем более существенным является выявленный в настоящем исследовании факт положительного влияния активного участия пациента в лечебном процессе на поддержание ремиссии вне зависимости от ее качества: в обоих кластерах (А и Б — с высоким и с низким качеством ремиссии) вовлеченность пациента в терапевтический процесс и его доверие к проводимому лечению явились предиктором полугодовой ремиссии.

Влияние аффективных расстройств на развитие рецидива алкогольной зависимости отмечалось многими учеными [6, 7, 15, 35]. В проведенном нами исследовании дополнительно подтверждено, что низкий уровень депрессии при выписке из наркологического стационара является одним из предикторов полугодовой ремиссии в группе больных кластера Б (подгруппа больных с низким качеством ремиссии), у которых нормализация

психического состояния происходит медленнее, чем у больных кластера А.

Значимость личностных характеристик в данной работе установлена только для больных кластера А (подгруппа с высоким качеством ремиссии), у которых отсутствие личностного напряжения (тест Кеттелла) и отсутствие личностных девиаций (по клинической карте) вошли в число предикторов длительной ремиссии.

Таким образом, настоящее исследование показало, что качество ремиссии алкоголизма является предиктором ее длительности. Кроме того, для формирования устойчивой ремиссии при синдроме зависимости от алкоголя в равной степени важны как быстрая нормализация психического и физического состояния больного, так и мотивационная работа, направленная на вовлеченность больного с алкогольной зависимостью в терапевтический процесс.

Список литературы

1. Альтиулер В.Б. Патологическое влечение к алкоголю. Вопросы клиники и терапии. — М.: Имидж, 1996. — 216 с.
2. Бек А. А. Раш, Б.Шо, Г.Эмери. Когнитивная терапия депрессии. — СПб.: Питер, 2003. — 298 с.
3. Беседина О.Б. Ремиссия при алкогольной зависимости у осужденных в условиях пенитенциарных учреждений: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Томск, 2007. — 23 с.
4. Бойко Е.О. Качество жизни и социальное функционирование больных наркологическими заболеваниями и шизотипическим расстройством: автореф. дис. ... канд. мед. наук — М., 2009. — 34 с.
5. Глоссарий по квантифицированной оценке основных проявлений алкоголизма: метод. пособие. Московский науч.-иссл. институт психиатрии; сост. А.Г. Гофман и др. — М., 1991. — 28 с.
6. Гофман А.Г., Ойфе И.А. Алкоголизм и эндогенные депрессии / Депрессия и коморбидные расстройства под ред. А.Б. Смулевича. — М., 1998. — с. 124–136.
7. Гуревич Г.Л. Аффективные расстройства и зависимость от алкоголя: клиника, диагностика, терапия: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2005. — 21 с.
8. Даренский И.Д. Личностные предикторы ремиссий у больных алкоголизмом / Актуальные проблемы медико-социальной реабилитации больных алкоголизмом и наркоманиями. — Орел, 1994. — с. 23–28.
9. Демина М.В. Нарушение нозогнозии («синдром отчуждения болезни») при алкоголизме и героиновой наркомании: автореф. дис. ... д-ра мед. наук — М., 2005. — 38 с.
10. Демина М.В., Менделевич В.Д. Прогностическая деятельность и копинг-поведение больных алкоголизмом в периоде ремиссии с признаками дезадаптации // Казанский мед. журн. — 2007. — том LXXXVIII. № 3. — С. 287–288.
11. Ерышев О.Ф., Дубинина Л.А., Иовлев Б.В. и др. Вероятность рецидива алкогольной зависимости и прогнозирование длительности терапевтической ремиссии // Обозрение психиатрии и мед. психол. — 2009. — № 1 — С. 57–61.
12. Использование опросника Качества Жизни (версия ВОЗ) в психиатрической практике: пособие для психологов и врачей / СПб науч.-иссл. психоневрол. ин-т им. В.М. Бехтерева; авторы — сост.: Г.В. Бурковский и др. — СПб, 1998. — 57 с.
13. Клинико-психологическая характеристика и диагностика аффективных расстройств при алкоголизме: метод. реком. / Ленингр. науч.-исслед. психоневрол. ин-т им. В.М. Бехтерева; авторы-сост.: Т.Г. Рыбакова, Т.Н. Балашова. — Л., 1987. — 27 с.
14. Князева Т.М. Обоснование возможности прогноза рецидива алкоголизма (на материале больных, имеющих установку на имплантацию препарата «Эспераль»): автореф. дис. ... канд. психол. наук. М., 2000. — 22 с.
15. Крылов Е.Н. Депрессивные расстройства у больных алкогольной зависимостью // Наркология. — 2004. — № 4. — С. 42–49.
16. Кутушев О.Т., Арбузов А.П., Кормова Г.В. Особенности социальной адаптации больных с зависимостью от алкоголя // Науч. тр. ГИУВ МО РФ. — 2003. — № 1. — С. 147.
17. Леонгард, К. Акцентуированные личности. — Киев, 1981 — 390 с.
18. Меликсетян А.С. Роль аффективных расстройств и различных факторов в развитии рецидивов хронического алкоголизма : автореф.дис. ... канд. мед. наук. — М., 2011. — 24 с.
19. Методика психологической диагностики способа совладания со стрессом и проблемными для личности ситуациями: пособие для врачей и мед. психологов / СПб. научн.-исслед. психоневрологич. ин-т им. В.М. Бехтерева; авторы-сост. Л.И. Вассерман и др. — СПб., 2009. — 37 с.
20. Никифоров И.И. Качество жизни больных алкогольной зависимостью в разных состояниях: тревожно-депрессивные нарушения во время

- абстинентного синдрома, в постабстинентном периоде и в ремиссии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М. 2007. — 23 с.
21. Постнов В.В. Расстройства адаптации у больных алкоголизмом в ремиссии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Оренбург. 2009. — 28 с.
 22. Райгородский Д.Я. Практическая диагностика. Методики и тесты. — М., издат.-во «Бахрах». 2006. — 667 с.
 23. Рыбакова К.В., Дубинина Л.А., Незнанов Н.Г. с соавт. Оценка качества ремиссии у больных алкогольной зависимостью на основе клинических и социально-психологических критериев реадaptации к трезвости // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. — 2012. — № 4. — С. 63–72.
 24. Тюльпин Ю. Г. Комплексный анализ данных клинко-психологического обследования больных алкоголизмом с целью предикции ранних рецидивов // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 1990. — № 2. — 60–66.
 25. Шайдукова Л.К., Кузнецов И.Г. Исследование личности больных алкоголизмом — на разных этапах заболевания // Казанский мед. журнал — 1991. — № 1. — С. 32–34.
 26. Anton R.F, Moak D.H. et al. The obsessive compulsive drinking scale // Arch. Gen. Psych. — 1996. — Vol.53. — № 3. — P. 225–231.
 27. Beck A. T., Ward C.H. et al. An Inventory for Measuring Depression // Archives of General Psychiatry. — 1961. — Vol. 4. — №6. — P. 561–571.
 28. Cattell R.B., Eber. H.W, Tatsuoka M.M. Handbook of the sixteen personality factor questionnaire (16F). Compaign Illinois. — 1970. — 390 p.
 29. Flannery B.A., Volpicelli I.R., Pettinati H.M. Psychometric Properties of the Penn Alcohol Craving Scale // Alc. Clin. Exp. Res. — 1999. — Vol. 23. — № 8. — P. 1289–1295.
 30. Fisher Lisa A., Jeffrey Elias W, Ritz Kathy. Predicting Relapse to Substance Abuse as a Function of Personality Dimensions // Alc. Clin. Exp. Res. — 1998. — Vol. 22. — № 5. P. 1041–1047.
 31. Foster J.H., Marshall E.J. et al. Quality of Life measures in alcohol dependent subjects and changes with abstinence and continued heavy drinking. // Addict Biol. — 1998. — Vol. 3. — P. 321–332.
 32. Guy W. ECDEU Assessment manual for Psychopharmacology. Rockville, Md: U.S. National Institute of Health, 1976. — 616 p.
 33. Jin H., Rourke S.B et al. Predictors of relapse in long-term abstinent alcoholics //Journal of Studies on Alcohol and Drugs. — 1998. — 59. — P. 640–646.
 34. Kuria M. W. Factors associated with relapse and remission of alcohol dependent persons after community based treatment // Open Journal of Psychiatry. — 2013. — № 3. — P. 264–272.
 35. Kuria M.W., Ndeti D.M. et al. The association between alcohol dependence and depression before and after Treatment for Alcohol Dependence // International Scholarly Research Network ISRN Psychiatry. — 2012. — Article ID, 482802, 6 pages, doi:10.5402/2012/482802.
 36. Marshall VJ., Kalu N. et al. Alcohol dependence and health care utilization in African Americans // J Natl Med Assoc. — 2013. — V.105. — №1. — P. 42–49.
 37. McCormick R.A., Smith M Aggression and hostility in substance abusers: The relationship to abuse patterns, coping style, and relapse triggers // Addict Behav. — 1995. — № 20. — P. 555–562.
 38. McLellan A.T., Alterman A.I. et al. Similarity of outcome predictors across opiate, cocaine, and alcohol treatments: Role of treatment services // J Consult Clin Psychol. — 1994. — № 62. — P. 1141–1158.
 39. Miller, W.R., Walters S.T., Bennett M.E. How effective is alcoholism treatment in the United States // Journal of Studies on Alcohol and Drugs. — 2001. — № 62. — P. 211–220.
 40. Moos R., Moos B. Rates and predictors of relapse after natural and treated remission from alcohol use disorders // Addiction. — 2006. — № 101. — P. 212–222.
 41. Rehm J., Room R., Monteiro M. et. al. Alcohol use // M. Ezzati et.al Comparative quantification of health risks: global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors //WHO, Geneva. — 2004. — P. 960–1108.
 42. Roberts J.S., Anton R.F. et al. Factor Structure and Predictive Validity of the Obsessive Compulsive Drinking Scale //Alc. Clin. Exp. Res. — 1999. — Vol. 23. — № 9. — P. 1484–1491.
 43. Satre D.D., Chi F.W. et al. Effects of age and life transitions on alcohol and drug treatment outcome over nine years // J Stud Alcohol Drugs. — 2012. — Vol. 73. — 3. — P. 459–468.

Сведения об авторах

Рыбакова Ксения Валерьевна — к.м.н., старший научный сотрудник отделения лечения больных алкоголизмом НИПНИ им. В.М. Бехтерева; ksenia@med122.com

Дубинина Людмила Александровна — к.м.н., старший научный сотрудник отделения лечения больных алкоголизмом НИПНИ им. В.М. Бехтерева; l.a.dubinina@mail.ru

Рыбакова Тамара Гавриловна — к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения лечения больных алкоголизмом НИПНИ им. В.М. Бехтерева; Jul.rybakova@gmail.com

Киселев Алексей Сергеевич — специалист по биомедицинской статистике НИПНИ им. В.М. Бехтерева; aski@mail.ru

Незнанов Николай Григорьевич — д.м.н., профессор, директор НИПНИ им. В.М. Бехтерева; spbinstb@bekhterev.ru

Зубова Елена Юрьевна — д.м.н., главный специалист по подготовке кадров НИПНИ им. В.М. Бехтерева; nitella7@mail.ru

Крупицкий Евгений Михайлович — д.м.н., профессор, руководитель отдела наркологии НИПНИ им. В.М. Бехтерева; krueator@gmail.com

Особенности структуры внутри- и межсистемных функциональных взаимосвязей патологического мышления при шизофрении

Чередникова Т.В.

Санкт-Петербургское государственное казенное учреждение здравоохранения «Психоневрологический диспансер Фрунзенского района»

Резюме. Выявлены различия в структуре интра- и интерфункциональных связей патологического мышления при шизофрении и экзогенно-органических заболеваниях головного мозга. Особенности этой структуры при шизофрении (большое количество, разнообразие, слабость функциональных связей и отсутствие доминирующих узлов их интеграции) обнаружили сходство с известными при шизофрении абберациями архитектуры глобальных нейросетей головного мозга.

Ключевые слова: нарушения мышления, аномалии нейрофункциональных связей и регуляции, шизофрения, органические заболевания головного мозга.

The features of the structure of intra- and inter-system functional interrelations of pathological thinking in schizophrenia

Cherednikova T.V.

St. Petersburg state kazennoe healthcare institution "Psychoneurological Dispensary of the Frunze district"

Summary. The study revealed differences in the structure of intra- and inter-functional relationships of pathological thinking in schizophrenia and exogenous organic brain diseases. The features of this structure in schizophrenia (a large number, variety, weakness of functional relationships and lack of dominant nodes of integration) found a similarity with known aberrations in schizophrenia global architecture of neural networks in the brain.

Key words: thought disorders, abnormal neurofunctional relations and regulation, schizophrenia, organic brain disease.

Обоснование гипотезы. С нарушениями мышления при шизофрении связана патология различных систем мозговых взаимосвязей — на уровне нейронной сети и ее специфических схем, например, цепей базальных ганглиев-таламуса-кортекса (BGTC—basal ganglia-thalamocortical) [14] или корково-мозжечково-таламически-кортикальных (CSTCC — Cortical-Subcortical-Cerebellar Circuitry) [6], а также межполушарных и внутриполушарных контуров [4, 5]. Кроме того, при шизофрении выявляется ослабление как глобальных, так и региональных нейрофункциональных связей [9, 10], а также снижение кластеризации и аномальная архитектура «малых миров» внутри нейронных сетей [10, 16]. Влияние этих отклонений на расстройства мышления пока недостаточно изучено. Сравнительное исследование структуры интра- и интерфункциональных корреляций патологического мышления при шизофрении и экзогенно-органических заболеваниях головного мозга может оказаться полезным для понимания нейропсихологических связей между аномалиями нейрофункциональных сетей и характером нарушений мышления.

Материалы и методы. Исследование нарушений мышления (НМ) эндогенной и экзогенно-органической природы включало две клинические группы. Первую составили психические рас-

стройства шизофренического спектра (175 человек) — простая и параноидная шизофрения, шизоаффективные и шизотипические расстройства. Во вторую выборку вошли 125 человек с клиническими диагнозами органических заболеваний головного мозга (ОЗГМ) различной этиологии (эпилепсия, черепно-мозговые травмы, алкогольные токсико-дисметаболические и сосудистые поражения с легким и умеренным психоорганическим синдромом). В батарею исследовательских методов были включены 6 общеизвестных методик мышления, оценивающих 32 параметра его нарушений по системе, разработанной автором [3], а также 10 когнитивных тестов (зрительного восприятия, памяти, внимания, когнитивной регуляции) и 2 теста эмоций и личности (тесты «Цветоструктурирование» [2] и Миннесотский многофакторный личностный вопросник — ММП1). Всего было оценено в каждой клинической группе по 146 переменных с помощью разных порядковых и метрических шкал, и вычислены коэффициенты корреляций между ними (по критериям r -Пирсона, ρ -Спирмена и τ -Кендалла).

Результаты. При шизофрении общая сумма внутри- и межсистемных функциональных связей исследованных патофеноменов мышления была на три порядка больше, чем при ОЗГМ, и эти связи отличались от «органических» корреляций

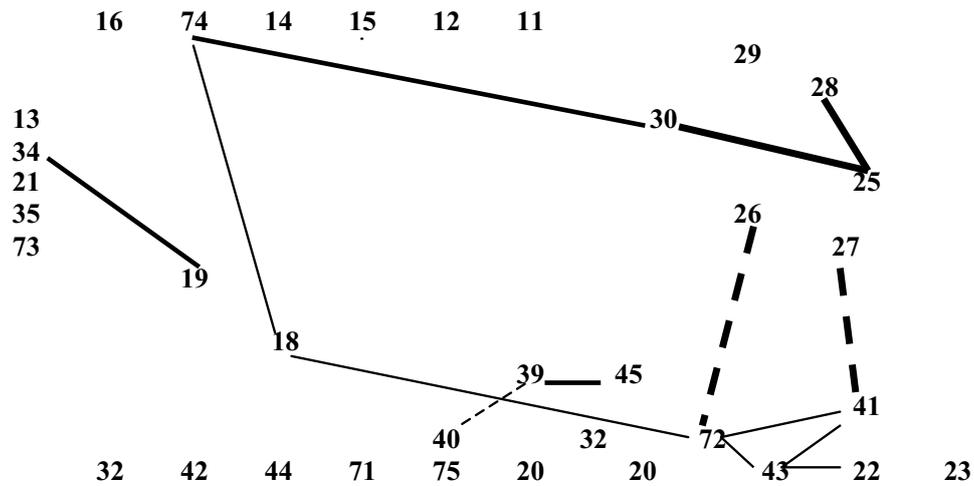


Рис. 1. Схема корреляционных связей между параметрами нарушений мышления при органических заболеваниях головного мозга

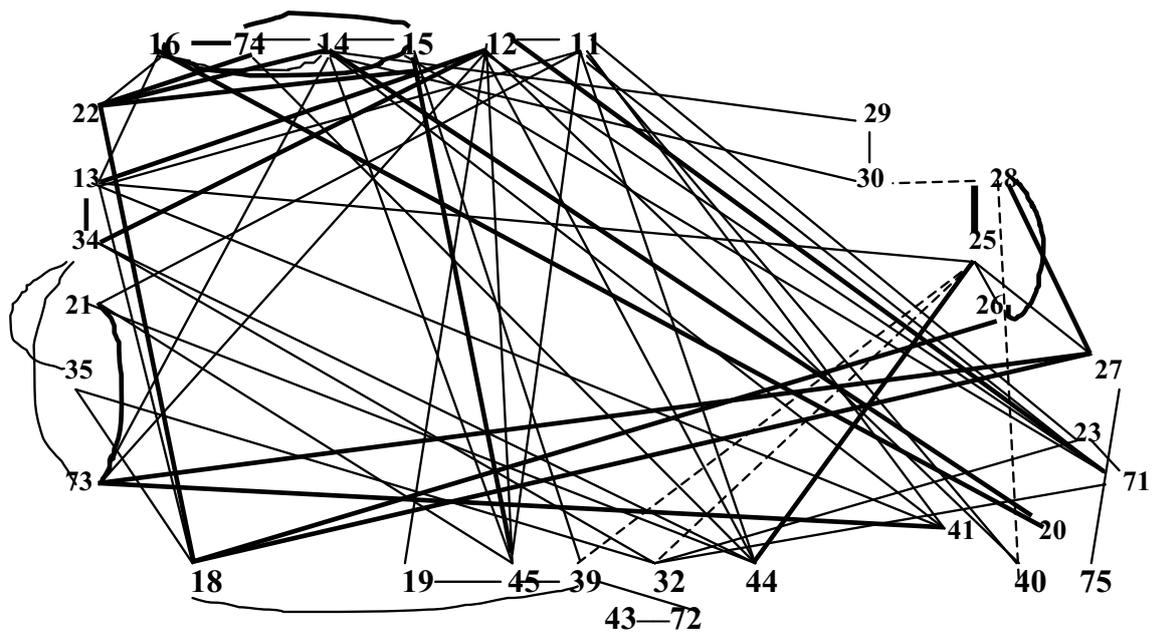


Рис. 2. Схема корреляционных связей между параметрами нарушений мышления при шизофрении

Обозначения. 13 — Алогизм; 34 — Соскальзывания; 21 — Метафоричность; 73 — Разноплановость; 35 — Атактические замыкания; 36 — Расплывчатость; 23 — Неологизмы; 71 — Персеверации; 20 — Формализм; 18 — Резонерство; 41 — Нестандартность; 19 — Абстрактность; 22 — Символизм вербальный; 28 — Индекс А/К; 29 — Фрагментарность образов; 30 — Ошибки восприятия; 25 — Псевдоабстрактность; 27 — Образный схематизм; 26 — Символизм; 12 — Нелепость; 11 — Неадекватность; 74 — Некорректируемость; 14 — Парадоксальность; 15 — Амбивалентность; 16 — Вычурность; 72 — Стереотипии; 32 — Ошибки ТоМ; 75 — Претенциозность; 43 — Неточность обобщений; 45 — Количество версий; 39 — Латентные признаки; 40 — Латентные концепты; 42 — Далекие ассоциации; 44 — Сверхвключаемость;

Штрихами выделены отрицательные корреляции, а сплошной линией — положительные ($p < 0,05-0,000$). Толщина указывает на силу связей (r 0,2–0,83).

своей направленностью, большим разнообразием и меньшей силой. Так, в группе шизофрении из 270 значимых корреляций ($p < 0,05 - 0,001$) лишь две оказались сильными (0,63–0,78), двенадцать были умеренными (0,440–0,557), а подавляющее большинство — слабыми (в основном, на уровне 0,20–0,38). Выборка ОЗГМ обнаружила не только больше сильных связей (0,67–0,83), но и преимущественное их группирование вокруг параметров нарушений образного мышления и речи (в меньшей степени), что подчеркивает структурообразующий характер этих функциональных расстройств в системе органической патологии мышления.

При шизофрении преобладали мелкие группировки слабых корреляций, среди которых не было выявлено ни одного доминирующего узла связей. Эти различия демонстрируют представленные ниже рисунки 1 и 2, где патологономы мышления пространственно сгруппированы в соответствии с их факторной принадлежностью, предположительно обусловленной функциональной связью с различными структурами головного мозга [3].

Подобные, хотя несколько менее выраженные, отличия «органической» и «шизофренической» структуры функциональных связей характеризовали и межсистемные корреляции патологического мышления (его связи с интеллектуальными, мнестическими, аттенционными, эмоциональными и личностными дисфункциями), не представленные в статье из-за ограничений ее объема.

Исключение составили взаимосвязи НМ с регуляторными дисфункциями: таких связей при шизофрении оказалось даже меньше, чем при ОЗГМ. Так, были выявлены слабые, но значимые корреляции ($p < 0,05 - 0,01$) параметра Алогизм (-0,249) с Планированием в тесте Рея-Остерриета ($p < 0,05 - 0,01$) и параметров Амбивалентность (0,220*), Количество версий (0,236*), Псевдоабстрактность (0,271*), Фрагментарность образов пиктограмм (0,201*) с Планированием в невербальном тесте «Цветоструктурирование» (обозначения в тексте: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$). Примечательно, что при этом ни одной корреляции не отмечалось между параметрами НМ и Интеграцией ни по тесту Рея-Остерриета, ни по методике «Цветоструктурирование».

В то же время в группе ОЗГМ было выявлено 8 значимых, но других корреляций НМ с параметрами регуляции, в том числе с Интеграцией. Так, с показателем Интеграции по тесту Рея-Остерриета значимые отрицательные связи обнаружили 2 параметра НМ — Искажения образов (-0,384**) и Стереотипии (-0,274*), а с Планированием коррелировал показатель Абстрактности (-0,346**). Еще два параметра НМ — Нестандартность (-0,282*) и Персеверации (0,264*) — коррелировали с Аккуратностью как показателем успешности графомоторной регуляции и контроля, а Персеверации (-0,283*) и Разноплановость (-0,307*) были отрицательно связаны с оценкой активности мотивационно-волевых компонентов регуляции в тесте «Цветоструктурирование».

Обсуждение. Представленные результаты свидетельствуют о том, что при шизофрении и экзогенно-органических заболеваниях головного мозга нарушения мышления имеют различную природу, т.к. по-разному связаны между собой и с другими психическими дисфункциями, например с регуляторными. Кроме того, сама система НМ при шизофрении отличается от «органической». Она имеет более сложную внутреннюю структуру, со множеством элементов (нарушений мышления) и разнонаправленных слабых внутри- и межсистемных связей, их мелких кластерных узлов, при отсутствии центрального ядра и слабой взаимосвязью с регуляторными дисфункциями. Напротив, в системе внутренних связей патологического мышления при ОЗГМ был выявлен доминирующий узел сильных корреляций с нарушениями образного мышления, но эта система была намного беднее структурными связями и самими элементами. И это закономерно, поскольку, в силу органического когнитивного снижения, ОЗГМ оказались несвойственны расстройства сложных (Алогизм) и высших форм отвлеченного мышления (Парадоксальность, Вербальный символизм, Метафоричность и др.), которые отмечались при шизофрении.

Полученные данные указывают на очевидное сходство особенностей «сети» интра- и интерфункциональных корреляций патологического мышления с известными из литературы аномалиями системной организации мозговых взаимосвязей при шизофрении. Эти аномалии, характеризуются преобладанием длинных и *слабых* связей, а также большим, чем в норме, *разнообразием* как самих связей, так и профилей их индивидуальных конфигураций в каждом сетевом регионе [11]. При этом повышается коэффициент узловой кластеризации и увеличивается количество интегрирующих узлов в первичных зонах сенсорной коры и в паралимбических отделах мозга [15], но сокращается число доминантных узловых центров в лобных отделах (премоторных, верхних заднефронтальных, поясной извилины и орбитофронтальных справа), а также в медиальной теменной области и височном полюсе билатерально [11; 12]. Вследствие этого роль фронтальных нейронных узлов как центральных интеграторов нервно-психической деятельности при шизофрении оказывается ослабленной, что снижает возможности интеграции потоков информации, поступающих из разных регионов мозга, и делает глобальную топологию сетевой организации при шизофрении менее эффективной, но более надежной, вследствие повышения ее автономности [12]. Последнее вполне согласуется с тем, что исследованные нами патологономы мышления при шизофрении, по сравнению с ОЗГМ, обнаружили меньше корреляций как раз с фронтальными исполнительскими функциями интеграции и планирования, но при этом отвлеченные формы мышления у больных шизофренией сохранялись, а у «органиков» страдали и отрицательно коррелировали с фронтальными дисфункциями.

Таким образом, установленные в исследовании нозологические особенности интра- и интерфункциональных связей патологического мышления выявили различия психологической природы «шизофренических» и экзогенно-органических нарушений мышления. Кроме того, особенности структуры функциональных связей нарушений мышления при шизофрении (большое количество, разнообразие, слабость функциональных связей и множество их мелких кластеров при

отсутствии доминирующих узлов интеграции) обнаружили сходство с известными при этом заболеваниями абберациями архитектуры глобальных нейросетей головного мозга. Отмеченные структурные параллели, возможно, не случайны, т. к. соответствуют современным идеям изоморфизма в понимании закономерных связей между структурой материального носителя (мозга) и его психических свойств [1, 7, 13].

Литература

1. Веккер Л.М. Психические процессы: в 3т. — Т. 2. Мышление и интеллект. Л.: Изд-во Лен. Гос ун-та. — 1976. — 339 с.
2. Применение графических методов в психодиагностике нарушений умственного развития и нейрокогнитивного дефицита у детей: Пособие для врачей и медицинских психологов / Разраб. Т.В. Чередникова, И.В. Логинова; Под науч. ред. Л.И. Вассермана. СПб.: НИПНИ им. В.М. Бехтерева. — 2011. — 51 с.
3. Чередникова Т.В. Информационная модель мышления Л.М. Веккера в исследованиях расстройств мышления при шизофрении методом факторного анализа [Электронный ресурс] // Психологические исследования: электрон. науч. журн. — 2011. — Т. 3, № 17. — С. 2. URL: <http://psystudy.ru> (дата обращения: 04.05. 2013).
4. Alexander-Bloch A.F., Gogtay N., Meunier D., et al. Disrupted modularity and local connectivity of brain functional networks in childhood-onset schizophrenia // *Front Syst Neuroscience*. — 2010. — vol. 4. — P.147.
5. Alexander-Bloch A. F., Vértes P.E., Stidd R., et al. The anatomical distance of functional connections predicts brain network topology in health and schizophrenia // *Cerebral Cortex*. 2013. — Vol. 23(1). — P. 127–138.
6. Andreasen N.C., Paradiso S., O’Leary D.S. “Cognitive Dysmetria” as an Integrative Theory of Schizophrenia: A Dysfunction in Cortical-Subcortical-Cerebellar Circuitry? // *Schizophrenia Bulletin*. — 1998. — Vol. 24 (2). — P. 203–218.
7. Fuster J.M. *Cortex and mind*. New York, NY: Oxford University Press. — 2003. — 294 p.
8. Green M.F. *Schizophrenia from a Neurocognitive Perspective. Probing the Impenetrable Darkness*. Boston: Allyn and Bacon. — 1998. — 190 p.
9. Liu H., Liu Z., Liang M., et al. Decreased regional homogeneity in schizophrenia: a resting state functional magnetic resonance imaging study // *Neuroreport*. — 2006. — Vol. 17. — P. 19–22.
10. Liu Y., Liang M., Zhou Y., et al. Disrupted small-world networks in schizophrenia // *Brain* — 2008. — Vol.131. — P. 945–961.
11. Lynall M.-E., Bassett D.S., Kerwin R., et al. Functional Connectivity and Brain Networks in Schizophrenia // *The Journal of Neuroscience*. — 2010. — Vol. 30 (28). — P. 9477–9487.
12. Li X., Xia S., Bertisch H.C., et al. Unique topology of language processing brain network: A systems-level biomarker of schizophrenia // *Schizophrenia Res*. — 2012. — Vol.141. — P.128–136.
13. Vértes P.E., Nicol R.M., Chapman S.C., et al. Topological isomorphisms of human brain and financial market networks // *Frontiers in Systems neuroscience*. — 2011. — Vol. 5. — P. 75.
14. Williamson P. Are Anticorrelated Networks in the Brain Relevant to schizophrenia? // *Schizophr Bull*. — 2007. — Vol. 33. — P. 994–1003.
15. Zhang Y., Lin L., Lin C.-P., Zhou Y., et al. Abnormal topological organization of structural brain networks in schizophrenia // *Schizophrenia Research*. — 2012. — Vol.141. — P. 109–118.
16. Rubinov M., Knock S.A., Stam C.J., Micheloyannis S., et al. Small-world properties of nonlinear brain activity in schizophrenia // *Hum Brain Mapp*. — 2009. — Vol. 30. — P. 403–416.

Сведения об авторе

Чередникова Татьяна Владимировна — к. псих. н., медицинский психолог, Санкт-Петербургское государственное казенное учреждение здравоохранения «Психоневрологический диспансер Фрунзенского района». E-mail: tvchered01@inbox.ru

Доверие в системе отношений врача и пациента и психологические факторы его формирования

Шестопалова Л.Ф., Бородавко О.А.

ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины», Харьков

Резюме. В статье раскрыто содержание феномена доверия в системе взаимоотношений «врач — пациент». Определены его структурные особенности и предложены критерии диагностики его уровня и типа. Выявлены основные типы доверия у медицинских специалистов (рационалистический, реалистический, эмоциональный, интегративный) и больных с неврологическими и психическими расстройствами (рационалистический, идеалистический, эмоциональный, интегративный, индифферентный, амбивалентный). Исследованы факторы, влияющие на его формирование, а именно — личностные особенности, специфика coping-стратегий и коммуникативных установок, эмоционального интеллекта, эмпатических способностей, а также тип отношения к болезни и уровень когнитивной продуктивности (у пациентов).

Ключевые слова: доверие, терапевтический альянс, система взаимоотношений, неврологические расстройства, психические расстройства, лечебно-реабилитационный процесс.

Trust in the doctor and patient relationships and psychological factors of its formation

Shestopalova L.F., Borodavko O.A.

State institution «Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the NAMS of Ukraine», Kharkiv

Summary. There is the phenomenon of trust in the system of relationships «doctor — patient» in the article. Determined by its structural features and proposed criteria for diagnosing the level and type. The basic types of trust in medical professionals (rationalistic, realistic, emotional, integrative) and patients with neurological and psychiatric disorders (rationalistic, idealistic, emotional, integrative, indifferent, ambivalent). Investigated psychological factors influencing its formation, namely — personal characteristics, and specific of coping strategies and communication facilities, emotional intelligence, empathic abilities, as well as the type of attitude to the disease and the level of cognitive efficiency (patients).

Key words: trust, therapeutic alliance, system of relationships, neurological disorders, psychical disorders, treatment and rehabilitation process.

Одним из наиболее актуальных направлений исследований в современной медицинской психологии является изучение психологических факторов лечебно-реабилитационного процесса, прежде всего сложной системы взаимоотношений, которая складывается между врачом и пациентом [8, 11, 15–19]. В данном контексте особую роль приобретает изучение такого значимого параметра межличностной коммуникации, как доверие. Можно предположить, что этот феномен занимает важнейшее место в системе детерминант формирования конструктивного терапевтического альянса, высокого уровня комплаенса больных, а также повышения эффективности лечебно-реабилитационных мероприятий в целом. Следует отметить, что проблема доверия совсем недавно вошла в предметное поле психологической науки. Лишь в последнее время этот феномен стал рассматриваться как сложный, динамичный, интегративный конструкт, который играет особую роль как в процессе становления личности, так и в ходе межличностного и межгруппового взаимодействия [1, 9, 13]. Подобная ситуация в значительной степени обусловлена теми трудностями, которые связаны с разработкой концептуального подхода к изучению проблемы доверия и его определению. Различные исследователи рассма-

тривают это понятие как ожидание, установку, отношение, состояние, чувство, процесс социального обмена, личностное и групповое свойство и др. [1, 6, 9, 13, 20].

В настоящий момент проблема доверия наиболее полно разработана в рамках социальной психологии. Так, Т.П. Скрипкиной было показано, что доверие представляет собой единый феномен, который в обобщенном виде имеет общие условия возникновения, проявления, закономерности функционирования, независимо от того, в какой сфере жизни человека он проявляется и выступает базовым условием взаимодействия человека с миром. При этом доверие рассматривается как «форма веры, представляющая в социально-психологическом плане самостоятельный вид установки-отношения к миру и к себе, сущность которой заключается в наличии у человека в каждый момент определенной степени доверия, адресуется к себе и к миру» [13]. И.В. Антоненко определяет доверие как метаотношение, которое является обобщением совокупности отношений субъекта к объекту и представляет собой самостоятельное отношение более высокого уровня. [1]. А.Б. Купрейченко рассматривает доверие как свойство самоопределяющегося субъекта, как «психологическое отношение или взаимоотноше-

ния партнеров, формирующееся на основе сопоставления их взаимных оценок, установок, представлений и ожиданий» [9].

Значительное внимание исследователей также уделяется тем функциям, которые выполняет доверие в процессе формирования личности, межличностных отношений и обществе в целом. Основными из них являются обеспечение взаимодействия между субъектом и миром, познание окружающей действительности, формирование и воспроизводство социально-психологического пространства человека, упрощение сложной системы отношений личности к различным объектам и явлениям, а также регуляция межличностных взаимоотношений. Доверие в межличностных взаимоотношениях обеспечивает формирование обратной связи в процессе общения, способствует самораскрытию и сближению партнеров по взаимодействию, качественному изменению характера их коммуникации [1, 9, 13].

В современной медицинской психологии феномен доверия в системе «врач — пациент» остается практически неизученным, хотя практически все исследователи, рассматривающие психологические аспекты лечебного процесса указывают на то, что оно играет существенную роль в процессе формирования их межличностных отношений и влияет на эффективность лечения и реабилитации [4, 8, 11, 15–19]. Следует также отметить, что проблема доверия в отношениях врача и пациента рассматривалась преимущественно с позиции больного [8, 11, 15, 18, 19]. Вместе с тем доверие врача к пациенту заслуживает не меньшего внимания. В исследованиях, посвященных изучению доверия как социально-психологического феномена, отмечается, что основными условиями его возникновения являются следующие параметры ситуации и партнеров взаимодействия: 1) наличие значимой ситуации, которая характеризуется неопределенностью и/или связана с риском; 2) оптимистические ожидания субъекта относительно исхода события; 3) уязвимость субъекта и зависимость его от поведения других участников взаимодействия; 4) добровольность взаимодействия; 5) отсутствие полного контроля над ситуацией со стороны субъекта [9]. Ситуация лечения, особенно тяжелого хронического заболевания, вполне соответствует данным параметрам. При этом отношение доверия (или недоверия) друг к другу неизбежно возникает у всех участников общения (как у больного, так и у врача) и во многом определяет характер их последующего взаимодействия. Поэтому, на наш взгляд, для комплексного, всестороннего освещения проблемы доверия в системе «врач — пациент» необходимо изучение этого феномена как с позиции больного, так и с позиции медицинского специалиста.

Таким образом, **целью** данной работы явилось изучение структурных и типологических особенностей доверия в системе отношений «врач — пациент» и психологических факторов его формирования.

Материалы и методы исследования

В исследовании приняли участие 30 врачей: 14 неврологов и 16 психиатров (13 мужчин и 17 женщин в возрасте от 32 до 69 лет), которые работают в неврологических и психиатрических отделениях лечебных учреждений. Обследовано 103 пациента: 54 больных с неврологическими расстройствами (НР), среди них пациенты с различными формами сосудистых заболеваний головного мозга и с рассеянным склерозом (20 мужчин и 34 женщины в возрасте 21–62 года). 49 больных с психическими расстройствами (ПР): с шизофренией и шизотипическими расстройствами; с рекуррентным депрессивным расстройством легкой и умеренной степени тяжести (28 мужчин и 21 женщина в возрасте от 21 года до 65 лет.). Психодиагностическое исследование проводилось на заключительном этапе их лечения в стационаре (18–30-й день от начала лечения).

В ходе исследования применялись следующие методы: наблюдение, стандартизированная беседа, психодиагностический и математико-статистический. Психодиагностический метод был реализован с помощью следующих методик. Для определения особенностей доверия в отношениях врача и пациента использовались: «Методика оценки доверия/недоверия в системе взаимоотношений «врач — пациент» (вариант для пациентов)» [18] и «Методика оценки доверия/недоверия в системе взаимоотношений «врач — пациент» (вариант для врачей)» [18].

Для изучения личностных и эмоционально-коммуникативных характеристик врачей и пациентов применялись: 16-факторный опросник Р. Кеттелла (16 PF) (форма С) [10]; методики «Уровень субъективного контроля» [2]; «Эмоциональный интеллект» [14]; «Диагностика уровня эмпатических способностей» [3]; «Направленность личности в общении» [5]; «Тип отношения к болезни» [12]. Для обработки полученных данных использовался метод установления достоверности различий выбороч (U-критерий Манна-Уитни, F-критерий Фишера, критерий ДЗР Тьюки), корреляционный анализ (коэффициент корреляции r-Спирмена).

Результаты исследования

Обобщая различные подходы к определению доверия, мы рассматриваем этот феномен как особый вид отношения личности к различным явлениям окружающей действительности (в том числе к себе и другим людям), которое формируется на основании их позитивных эмоциональных оценок, интереса к ним и включает готовность к открытости, ответственности, осознание изменчивости (себя и объекта доверия), а также предполагает ожидание благоприятного результата взаимодействия.

На основании результатов собственных исследований и анализа литературных данных, были выделены *основные структурные компо-*

ненты доверия к больному у медицинских специалистов: 1) представления о личностных качествах и типичном поведении больного в ходе лечения; 2) оценка его комплаентности; 3) конвергентность мировоззренческой направленности; 4) положительное эмоциональное отношение к нему. Основными структурными компонентами доверия больного к врачу являются: 1) осведомленность о профессиональных и личностных качествах медицинского специалиста; 2) представление о его профессиональной компетентности; 3) конвергентность мировоззренческой направленности; 4) положительное эмоциональное отношение к нему; 5) ролевые ожидания. Для диагностики уровня и типов доверия необходимо учитывать как степень выраженности данных компонентов, так и особенности их соотношения между собой.

На этой основе были разработаны диагностические критерии уровня и типов доверия. Критериями диагностики уровня доверия выступают: 1) степень выраженности основных его структурных компонентов; 2) уровень открытости врача и пациента в ходе общения; 3) субъективная оценка больных необходимости оказания им медицинской помощи (у пациентов). Критериями диагностики типов доверия являются: 1) уровень доверия; 2) особенности его структуры; 3) характер репрезентации партнера по взаимодействию; 4) распределение ответственности за результат лечения.

По данным исследования, у 60 % врачей отмечался умеренный уровень доверия к пациенту; у 40 % — низкий; высокий уровень не диагностировался. У 62,65 % больных имел место высокий уровень доверия к врачу; у 22,89 % — умеренный; у 14,46 % — низкий. Высокий уровень доверия преобладал у пациентов всех нозологических групп.

На основании вышеописанных критериев выделены 4 основных типа доверия врача к пациенту, а именно — реалистический (Pe), рационалистический (Рац), эмоциональный (Эм) и интегративный (Инт) (табл. 1).

Преобладающими типами доверия как у неврологов, так и у психиатров, являются реалистический (30,00 %) и рационалистический (26,67 %). Женщины по сравнению с мужчинами чаще проявляют эмоциональный тип (35,28 % и 7,69 %, $p < 0,05$) и реже — рационалистический (11,77 % и 46,16 %, $p < 0,05$). С возрастом (21,06 % и 36,36 %) и с увеличением стажа работы (14,28 % и 30,43 %, $p < 0,05$) у медицинских специалистов возрастает удельный вес рационалистического типа.

Были также выявлены 6 основных типов доверия к врачу у пациентов с НР и ПР: идеалистический (Ид), эмоциональный (Эм), рационалистический (Рац), интегративный (Ин), индифферентный (Инд) и амбивалентный (Амб) (табл. 2).

В целом у пациентов с НР и ПР доминирует идеалистический тип доверия к врачу (36,15 %). Реже всего отмечается амбивалентный (3,61 %). У больных с НР чаще, чем у пациентов с ПР,

Таблица 1. Характеристика типов доверия врача к пациенту

Тип доверия	Характеристика типа
Pe	Низкий уровень доверия, который основан на обобщенном, стереотипном восприятии образа пациентов в сочетании с эмоционально нейтральным отношением к ним, диспропорция системы ответственности
Рац	Умеренный уровень доверия, основанный на осведомленности о типичном поведении пациентов в процессе лечения и оценке их комплаентности, эмоционально нейтральное отношение к ним, диспропорция системы ответственности
Эм	Умеренный уровень доверия, который формируется на основании эмоционального отношения к пациентам, положительная репрезентация образа больных, диспропорция системы ответственности
Инт	Умеренный уровень доверия, который основан на оценке комплаентности пациентов, эмоциональном отношении к ним и конвергентности мировоззренческой направленности; положительная репрезентация образа больных и способность разграничивать собственную ответственность и ответственность пациента за результат лечения

Таблица 2. Характеристика типов доверия пациента к врачу

Тип доверия	Характеристика типа
Ид	Высокий уровень доверия к медицинскому специалисту, некритическое восприятие его образа, завышенные, нереалистичные ожидания больных при взаимодействии с ним и склонность к его идеализации, низкий уровень собственной ответственности за результат лечения
Эм	Высокий уровень доверия, основанный на эмоционально положительном отношении к врачу, а также склонность возлагать ответственность за результат лечения исключительно на него
Рац	Высокий уровень доверия к врачу, который основан на представлениях о его профессиональной компетентности и ролевых ожиданиях; нейтральное эмоциональное отношение к медицинскому специалисту, низкий уровень ответственности за результат лечения
Инт	Умеренный уровень доверия, основанный на представлениях о профессиональной компетентности медицинского специалиста в сочетании с положительным эмоциональным отношением к нему и конвергентностью мировоззренческой направленности; положительная репрезентация его образа, способность разграничивать собственную ответственность и ответственность врача за результат лечения
Инд	Низкий уровень доверия, эмоционально нейтральное, отстраненное отношение к врачу, низкая степень ответственности за результат лечения
Амб	Низкий уровень доверия, парадоксальное, противоречивое восприятие образа медицинского специалиста, низкий уровень ответственности за результат лечения

наблюдаются интегративный (19,52 % и 7,15 %, $p < 0,05$) и эмоциональный (31,70 % и 11,90 %, $p < 0,05$) типы. У больных с НР значимых отличий в структуре доверия к врачу выявлено не было, тогда как у пациентов с ПР проявлялись определенные особенности в зависимости от нозологии. У больных депрессией чаще, чем у пациентов с шизофренией, наблюдался индифферентный тип (35,00 % и 13,63 %, $p < 0,05$). Амбивалентный тип диагностировался лишь у больных шизофренией (13,63 %), что отражает особенности их когнитивных, эмоциональных и личностных нарушений, снижение критичности. С возрастом и с увеличением длительности заболевания у пациентов возрастает удельный вес идеалистического типа (при НР) (37,50 %, 25,00 % и 66,67 %, $p < 0,05$), а также индифферентного (при ПР) (25,00 %, 19,05 % и 40,00 %, $p < 0,05$) и амбивалентного (при шизофрении) (4,76 % и 40,00 %, $p < 0,05$) типов и уменьшается представленность интегративного (при НР — 37,50 % и 20,83 %, при ПР — 12,50 % и 4,76 %, $p < 0,05$). У женщин по сравнению с мужчинами чаще отмечается эмоциональный тип (42,31 %, 22,22 % и 13,33 %, 4,17 %, $p \leq 0,01$) и реже — рационалистический (3,84 %, 5,56 % и 26,67 %, 20,84 %, $p \leq 0,01$).

В ходе исследования были выявлены основные индивидуально-психологические факторы, значимые для формирования доверия в системе «врач — пациент» у медицинских специалистов и пациентов: личностные особенности, специфика копинг-стратегий и коммуникативных установок, эмоционального интеллекта, эмпатических способностей, а также тип отношения к болезни и уровень когнитивной продуктивности (у больных). Результаты исследования показали, что степень доверия к больным у врачей положительно связана с общим уровнем эмоционального интеллекта ($r_s = 0,56$, $p < 0,05$) и эмпатии ($r_s = 0,48$, $p < 0,05$) и отрицательно — с авторитарной направленностью в общении ($r_s = -0,49$, $p < 0,05$). Медицинские специалисты с эмоциональным и интегративным типом, в отличие от врачей с рационалистическим и реалистичным, более склонны к поиску социальной поддержки в кризисной ситуации (70,60±13,25; 70,40±21,22 и 40,33±22,72; 39,25±20,67 соответственно, $p < 0,05$), к идентификации в эмпатии (3,40±1,89; 4,34±1,01 и 1,60±1,89; 1,50±1,92, $p < 0,05$) и созданию атмосферы открытости в общении (3,80±1,30; 4,33±1,57 и 2,60±1,89; 2,37±1,91, $p < 0,05$). Для них также характерны более высокие показатели эмоционального интеллекта (5,80±2,16; 6,38±3,78 и 4,20±1,78; 4,62±2,26, $p < 0,05$). У таких медицинских специалистов в большей степени выражена альтероцентрическая коммуникативная стратегия (31,00±10,83; 27,00±21,38 и 15,02±5,01; 16,00±8,94, $p < 0,05$) и в меньшей — авторитарная (17,00±9,08; 4,37±4,17 и 28,33±12,58; 29,87±18,31, $p < 0,05$). Врачи с интегративным типом, в отличие от других медицинских специалистов, больше склонны к положительной переоценке в кризисной ситуации (87,20±13,80 и 55,80±11,62; 50,33±19,21;

50,75±15,49, $p < 0,05$) и проявлению диалогической коммуникативной стратегии (6,87±7,52 и 2,00±0,23; 1,00±0,01; 2,00±1,18, $p < 0,05$).

Повышению уровня доверия пациентов к врачу способствует склонность к поиску социальной поддержки в кризисной ситуации ($r_s = -0,55$, $p \leq 0,01$), развитость эмпатических способностей ($r_s = 0,31$, $p \leq 0,01$), альтероцентрическая коммуникативная установка ($r_s = 0,44$, $p \leq 0,01$), коммуникабельность (фактор А+ по методике Р. Кеттелла) ($r_s = 0,61$, $p \leq 0,01$), доверчивость (L-) ($r_s = -0,51$, $p \leq 0,01$), ригидность (Q1-) ($r_s = 0,48$, $p \leq 0,01$) и конформизм (Q2-) ($r_s = 0,44$, $p \leq 0,01$), а также тревожный ($r_s = 0,51$, $p \leq 0,01$) и сензитивный ($r_s = 0,48$, $p \leq 0,01$) типы отношения к болезни. Снижение уровня доверия связано с выраженностью таких копинг-стратегий, как «Конфронтация» ($r_s = -0,47$, $p \leq 0,01$) и «Бегство — Избегание» ($r_s = -0,41$, $p \leq 0,01$), авторитарной коммуникативной установкой ($r_s = -0,58$, $p \leq 0,01$), замкнутостью (A-) ($r_s = -0,61$, $p \leq 0,01$), подозрительностью (L+) ($r_s = -0,51$, $p \leq 0,01$), радикализмом (Q1+) ($r_s = -0,48$, $p \leq 0,01$), неконформизмом (Q2+) ($r_s = -0,44$, $p \leq 0,01$), а также с паранойальным ($r_s = -0,42$, $p \leq 0,01$) и дисфорическим ($r_s = -0,46$, $p \leq 0,01$) типами реагирования на заболевание.

Также были проанализированы особенности личностных и эмоционально-коммуникативных характеристик у пациентов с различными типами доверия к врачу. У больных с *идеалистическим типом* отмечается выраженная тревожность (O) (7,75±3,01), эмоциональная напряженность (Q4) (6,33±2,12), низкая фрустрационная толерантность (C) (3,01±2,07), конформность во взаимоотношениях с окружающими (Q2) (2,31±1,18), ригидность (Q1) (3,22±1,92), высокая нормативность поведения (G) (6,56±1,12), экстернальный локус контроля (4,14±2,27), склонность к поиску социальной поддержки в стрессовой ситуации (74,14±11,48). У этих пациентов преобладают черты тревожного (17,00±9,20), ипохондрического (17,33±16,91) и сензитивного (18,83±14,49) видов реагирования на заболевание.

Больные с *эмоциональным типом* доверия склонны к общительности, открытости (A) (7,33±1,52) и конформности (Q2) (3,38±1,12) во взаимоотношениях с окружающими. У них также отмечается высокая тревожность (O) (7,66±3,21), эмоциональная лабильность (C) (2,01±2,02), чувствительность (I) (6,16±3,21) и ригидность (Q1) (3,32±3,21), низкий уровень субъективного контроля (4,04±2,16), анозогнозический (13,33±15,78), тревожный (12,02±2,82) и сензитивный (10,07±5,65) типы отношения к болезни.

Для пациентов с *рационалистическим типом* доверия к врачу характерны доминантность во взаимоотношениях с окружающими (E) (6,33±1,52), высокая нормативность поведения (G) (7,66±1,52), эмоциональная напряженность (Q4) (6,56±2,45) в сочетании со сдержанностью (F) (2,05±1,02), ригидностью (Q1) (3,66±2,82), экстернальным локусом контроля (4,17±1,28), низким уровнем эмоционального интеллекта (3,56±2,31), склонностью к самоконтролю (68,53±16,26) в кри-

зисной ситуации. Доминирующими типами отношения к болезни у них являются эргопатический ($14,83 \pm 11,19$) и сензитивный ($16,02 \pm 7,13$).

При *интегративном типе* доверия к врачу у пациентов отмечается эмоциональная устойчивость (С) ($7,01 \pm 1,08$), высокий самоконтроль (Q3) ($8,35 \pm 2,08$), дипломатичность (N) ($7,44 \pm 1,50$) в отношениях с окружающими, низкий уровень тревоги (О) ($3,66 \pm 2,03$), доверчивость (L) ($4,65 \pm 3,44$), интернальный локус контроля ($6,99 \pm 1,03$), средний уровень эмоционального интеллекта ($5,76 \pm 2,16$) и когнитивной продуктивности (В) ($6,66 \pm 1,52$). Доминирующими способами совладания у них являются «Самоконтроль» ($68,77 \pm 15,67$), «Принятие ответственности» ($69,88 \pm 21,33$), «Планирование решения проблем» ($69,05 \pm 22,11$) и «Положительная переоценка» ($70,57 \pm 19,03$). У этих больных преобладают индифферентная ($24,82 \pm 11,21$) и альтероцентрическая ($25,64 \pm 12,43$) коммуникативные установки. Черты диалогической направленности в общении у них выражены значительно больше, чем у других пациентов ($3,98 \pm 3,23$, $1,03 \pm 1,62$, $1,02 \pm 1,45$, $0,98 \pm 1,63$, $0,63 \pm 1,17$ соответственно, $p < 0,05$). Доминирующими типами отношения к болезни у них являются гармоничный ($34,50 \pm 6,36$) и эргопатический ($27,50 \pm 6,38$).

Для пациентов с *индифферентным типом* доверия характерны замкнутость (А) ($2,23 \pm 1,12$), подозрительность (L) ($7,33 \pm 2,43$), тревожность (О) ($6,16 \pm 3,67$), низкая фрустрационная толерантность (С) ($2,58 \pm 1,77$), эмоциональная напряженность (Q4) ($6,21 \pm 2,49$), экстернальный локус контроля ($4,25 \pm 1,67$), низкий уровень эмоционального интеллекта ($3,61 \pm 2,56$). Они наиболее склонны проявлять такие стратегии совладания, как «Дистанцирование» ($75,23 \pm 18,56$) и «Бегство — Избегание» ($69,34 \pm 17,45$). Доминирующими типами отношения к болезни у них являются сензитивный ($18,44 \pm 13,67$), ипохондрический ($17,02 \pm 14,63$), меланхолический ($16,04 \pm 11,05$) и апатический ($18,78 \pm 11,12$).

Большим с *амбивалентным типом* замкнутость (А) ($3,01 \pm 1,13$), подозрительность (L) ($7,79 \pm 2,11$), радикализм (Q1) ($7,89 \pm 2,13$), эмоциональная напряженность (Q4) ($7,60 \pm 2,01$), низкий уровень самоконтроля (Q3) ($3,43 \pm 1,44$) и фрустрационной толерантности (С) ($2,43 \pm 1,28$), экстернальный локус контроля ($3,15 \pm 1,55$), низкий уровень эмоционального интеллекта ($3,55 \pm 2,29$) и когнитивной продуктивности (В) ($3,34 \pm 1,24$), склонность к конфронтации ($69,12 \pm 16,51$), дистанцированию ($67,89 \pm 16,07$), избеганию ($71,68 \pm 27,89$) в стрессовой ситуации. У них преобладают черты эгоцентрического ($16,56 \pm 9,10$), паранойяльного ($15,99 \pm 8,02$) и дисфорического ($17,32 \pm 7,15$) видов отношения к заболеванию.

Таким образом, формирование интегративного типа доверия у пациентов связано с гибкостью коммуникативного стиля в сочетании с развитостью эмпатических способностей, широким диапазоном конструктивных копинг-стратегий, умением разграничивать собственную ответственность и ответственность врача за результаты лечения,

высоким уровнем когнитивной продуктивности и гармоничным типом отношения к болезни. Установление других, менее конструктивных, типов доверия у них сопряжено с ригидностью коммуникативного стиля, ограниченностью диапазона копинг-стратегий и диспропорцией системы ответственности, а также с дезадаптивными вариантами реагирования на заболевание и низким уровнем когнитивной производительности.

Выводы

Доверие в отношениях врача и пациента является одним из важнейших параметров их коммуникации и может быть рассмотрено в двух аспектах. Во-первых, как институциональное доверие, т. е. отношение к социальным ролям «врач» и «пациент»; общая установка на доверие к представителям данных социальных ролей и институту здравоохранения в целом (у пациентов). Во-вторых, как специфическая форма межличностного доверия, которая складывается в ходе лечебно-реабилитационного процесса между пациентами и медицинскими специалистами и имеет определенные уровневые и содержательные характеристики. Основными типами доверия врачей к пациенту являются реалистический, рационалистический, эмоциональный и интегративный. Определены также типы доверия пациентов к врачу, а именно — идеалистический, эмоциональный, рационалистический, интегративный, индифферентный и амбивалентный. Выявлены индивидуально-психологические факторы, влияющие на формирование доверия в системе «врач — пациент» у медицинских специалистов и пациентов: личностные особенности, специфика копинг-стратегий и коммуникативных установок, эмоционального интеллекта, эмпатических способностей, а также тип отношения к болезни и уровень когнитивной продуктивности (у больных). Каждый из представленных типов доверия характеризуется типичными особенностями и спецификой соотношения этих параметров. Полученные результаты могут быть использованы в медико-психологической практике для диагностики уровня и типа доверия врача и пациента и особенностей их взаимоотношений в целом.

Проведенное исследование является одной из первых клинико-психологических работ, посвященных проблеме доверия в отношениях врача и пациента. Перспективы дальнейших научных разработок этой проблематики могут состоять в анализе места и роли доверия между врачом и пациентом в процессе формирования терапевтического альянса, терапевтической среды, а также комплаенса больных. Необходимо также уделить особое внимание специфике установления доверительных отношений с врачом у больных в зависимости от клинических характеристик их заболевания, а также анализу факторов, обеспечивающих поддержание отношения доверия у всех участников лечебного процесса.

Литература

1. Антоненко И.В. Социально-психологическая концепция доверия. — М.: изд-во «Наука». — 2006 — 245 с.
2. Бажин Е.Ф., Голынкина Е.А., Эткинд А.М. Метод исследования уровня субъективного контроля // Психологический журнал. — 1984. — №3. — С. 152-162.
3. Бойко В.В. Энергия эмоций в общении: взгляд на себя и других. — М.: Информационно-издательский дом «Филинь». — 1996. — 472 с.
4. Бородавко О.О. Психодіагностика та психологічні чинники формування довіри в системі взаємин «лікар — пацієнт»: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. психол. наук: спец. 19.00.04 «Медична психологія». — Харків. — 2013. — 20 с.
5. Братченко С.Л. Диагностика личностно-развивающего потенциала: Методическое пособие для школьных психологов. — Псков. — 1997. — 68 с.
6. Зинченко В.П. Психология доверия. — Самара: Издательство СИОКПП, 2001. — 104 с.
7. Капустина А.Н. Многофакторная личностная методика Р. Кеттелла: Практикум по психодиагностике. — СПб.: «Речь». — 2001. — 112 с.
8. Клиническая психология: Учебник / Под ред. Б.Д. Карвасарского. — 2-е изд. — СПб.: Питер. — 2006. — 960 с.
9. Купрейченко А.Б. Психология доверия и недоверия. — М.: изд-во «Институт психологии РАН». — 2008. — 571 с.
10. Крюкова Т.Л., Куфтяк Е.В. Опросник способов совладания (адаптация методики «WCQ») // Журнал практического психолога. — 2007. — № 3. — С. 93-112.
11. Любан-Плоцца Б., Запорожан В. Аряев Н. Терапевтический союз врача и пациента. — К.: «АДЭФ — Украина». — 2001. — 292 с.
12. Методика для психологической диагностики типов отношения к болезни. Методические рекомендации / под ред. А.Е. Личко. — Ленинград. — 1987. — 27 с.
13. Скрипкина Т. П. Психология доверия: учебное пособие. — М.: Изд. Центр «Академия». — 2000. — 264 с.
14. Социальный и эмоциональный интеллект: от процессов к измерениям / под ред. Д.В. Люсина, Д.В. Ушакова. — М.: Изд-во «Институт психологии РАН». — 2009. — 352 с.
15. Таишыков В.А. Психология лечебного процесса. — Л.: Медицина. — 1984. — 192 с.
16. Шестопалова Л.Ф. Психологія лікувального процесу: сучасні проблеми та перспективи дослідження // Медичинська психологія. — 2006. — Т.1, № 4. — С. 30-32.
17. Шестопалова Л.Ф., Кожевникова В.А., Бородавко О.О. Особливості терапевтичного альянсу у хворих на психічні та неврологічні розлади // Український вісник психоневрології. — 2011. — Т. 19, № 2 (67). — С. 74-76.
18. Шестопалова Л.Ф., Бородавко О.А. Роль доверия в процессе формирования терапевтического альянса у пациентов с неврологическими и психическими заболеваниями // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы пограничной психической патологии (биопсихосоциальный подход)». — Курск: КГМУ. — 2013. — С. 340-344.
19. Chaplin R. How can clinicians help patients to take their psychotropic medication? // Advances in psychiatric treatment. — 2007. — Vol. 13. — P. 347-349.
20. Weber L., Carter A. Social Construction of Trust.— The Kluwer Academic. Plenum Publishers. — 2002. — 184 p.

Сведения об авторах

Шестопалова Людмила Федоровна — д. псих. н., профессор, зав. отделом медицинской психологии ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии Национальной академии медицинских наук Украины» (г. Харьков). E-mail: 6834101@ukr.net.

Бородавко Оксана Александровна — к. псих. н., старший научный сотрудник отдела медицинской психологии ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии Национальной академии медицинских наук Украины» (г. Харьков). E-mail: oxana_b@ukr.net.

Оценка риска насилия психиатрами в контексте реализации принудительных мер безопасности и лечения

Дукорский В.В.^{1,2}, Скугаревская Е.И.¹, Балашов А.Д.²

¹ УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск,

² Управление Государственного комитета судебных экспертиз Республики Беларусь по Могилевской области.

Резюме. В статье обсуждаются результаты анонимного анкетирования психиатров по актуальным вопросам оценки риска насилия в контексте реализации принудительных мер безопасности и лечения. В работе дискутируются различия и единство во взглядах специалистов на принудительные меры и их основу — оценку риска насилия: длительность принудительных мер, возможность достоверно оценить риск насилия, тяжесть насилия и симптомы шизофрении как предикторы рецидива, эффективность методик оценки риска.

Ключевые слова: принудительные меры безопасности и лечения, общественно опасное деяние, оценка риска насилия, психиатры.

Assessment of risk of violence by psychiatrists in the context of realization of involuntary treatment

Dukorsky V.V.^{1,2}, Skugarevskaya E.I.¹, Balashov A.D.²

¹ Belarus state medical university,

² Mogilev Regional Department of the State Committee on Forensics of the Republic of Belarus.

Summary. The paper discusses the results of the survey of psychiatrists on topical issues of compulsory treatment that patients found to be “not legally accountable”. The focus of the paper is on diversity of opinions among professionals on the key concept of the involuntary treatment — the violence risk assessment and its main aspects: the duration of coercive measures, a reliable estimate of the risk of violence, the severity of violence and symptoms of schizophrenia as predictors of relapse, the effectiveness of risk assessment methodologies.

Key words: involuntary treatment, social dangerous act, violence risk assessment, psychiatrists.

Введение. В последнее время назначение, выбор вида и оптимизация сроков принудительных мер безопасности и лечения (ПМБЛ), применяемых к лицам, совершившим общественно опасные деяния (ООД) и признанных невменяемыми, выдвигается как одна из проблем первостепенной важности. Мнения о необходимости принятия мер для решения накопившихся трудностей, связанных со сроками применения стационарного вида ПМБЛ, исходят не только от ученых, что указывает на ее чрезвычайную актуальность, а даже более часто от практикующих специалистов, непосредственно занимающихся их реализацией. Назначение, выбор вида и оптимизация сроков ПМБЛ неразрывно связаны с риском совершения пациентом повторного ООД. Исследователи все больше уделяют внимания новым подходам и методам оценки риска ООД. Вместе с тем до настоящего времени практически не проводилось исследований в отношении того, как практические врачи-психиатры понимают вопросы назначения и реализации ПМБЛ. Недостаточность исследований и разработок в этой области самым неблагоприятным образом сказывается на результативности реализации ПМБЛ. Данные обстоятельства послужили серьезным побудительным мотивом к проведению настоящего исследования.

Цель исследования: установить сходство и различия во взглядах психиатров на оценку риска насилия в контексте реализации ПМБЛ.

Задачи исследования: 1) рассмотреть особенности подходов к процедуре оценки риска насилия психиатрами; 2) сопоставить подходы специалистов к оценке риска совершения повторных ООД; 3) обозначить эффективные приемы для разработки унифицированного подхода к оценке риска насилия в контексте реализации ПМБЛ.

Материалы и методы исследования. Практикующим врачам-психиатрам всех областей Республики Беларусь, которые непосредственно участвуют в осуществлении ПМБЛ, была предложена анонимная анкета, состоящая из вопросов по основным аспектам реализации принудительных мер. Всего в анонимном анкетировании приняли участие 119 врачей-психиатров. Исследуемая выборка специалистов состояла из 55 мужчин (46,2%) и 64 женщин (53,8%). Средний возраст врачей — 42,27±11,80, средний стаж работы по специальности 14,88±11,455 (Мо1=1, Мо2=12, Мо3=20; Ме=12,00). Таким образом, в анкетировании приняли участие специалисты, равно представленные по возрасту и полу, в большинстве своем опытные, имеющие достаточно большой стаж работы по специальности. Исследование было проспективным, поперечным, сравнительным. Метод исследования — анкетирование. Различия в частотном распределении внутри признака между группами оценивались с помощью критерия Пирсона χ^2 , результаты также представ-

лены в виде отношений шансов (OR) с 95% доверительным интервалом. Статистическая обработка данных производилась с помощью пакетов прикладных программ «Statistica 6.0» и «SPSS 17».

Результаты и обсуждение. Реализация ПМБЛ не ограничена по времени. Обязательство не реже одного раза в шесть месяцев освидетельствовать пациентов для решения вопроса относительно возможности прекращения судом применения ПМБЛ или изменения его вида в соответствии со статьей 103 Уголовного кодекса Республики Беларусь входит в обязанности врачебно-консультационной комиссии (ВКК). Если ВКК приходит к заключению, что пациент более не нуждается в указанных мерах, специалисты готовят в суд соответствующее ходатайство.

Системообразующим аспектом оптимизации ПМБЛ является общее понимание критериев, влияющих на длительность данных мер. На рис. 1 представлены ответы психиатров на вопрос: «Какая (по Вашему мнению) должна быть длительность принудительных мер безопасности и лечения за любые насильственные действия?». Как видно, большинство специалистов считают, что продолжительность ПМБЛ должна зависеть от психического состояния лица, к которому применяются принудительные меры, тяжести совершенного ООД и оценки риска повторного ООД.

Зависимость длительности ПМБЛ от психического состояния пациента и риска повторного ООД согласуется с современным состоянием науки и практики, более того, такое положение закреплено законодательно. Обсуждаемыми остаются ответы «Длительность должна быть равной заключению, предусмотренному уголовной статьей, применяемой к признанным виновными» и «Длительность должна зависеть от тяжести совершенного ООД». Объяснением таких результа-

тов может быть постепенный интуитивный отход врачей от «низкого порога невменяемости» (традиционная советская и постсоветская психиатрия) и переходу к более строгим критериям «невменяемости». От практикующих специалистов нередко можно услышать мнение, что не редко «принудительные меры применяются к преступникам, у которых есть психическое расстройство». Это мнение соответствует формуле «Виновен, но психически болен» (Guilty but Mentally Ill), принятой в юрисдикции многих штатов США [4].

Краеугольным камнем в решении по изменению или прекращению ПМБЛ является оценка риска повторного ООД. В 58,8% случаев, что достоверно больше чем другие варианты ответа ($\chi^2=22,13$ ($p=0,0000$); $OR=3,57(2,08-6,12)$), на вопрос: «Верите ли Вы, что возможно с большой долей вероятности предсказать общественно опасное деяние?» врачи ответили: «Нет, предсказать ООД нельзя ни при каких условиях, тем более у лиц с психическими расстройствами»; «Да, современная наука позволяет с довольно большой вероятностью предсказать ООД» — так посчитали 28,6% врачей; 4,2% специалистов ответили: «Да, можно предсказать — все психически больные опасны для себя и общества»; 8,4% не смогли определиться с вариантом ответа.

Вместе с тем результаты научных исследований, успешно рассеивают пессимизм, который преобладал до середины 1980-х годов в отношении возможности эффективно оценивать риск [6]. В 2005 году Т. Grant с коллегами установил, что вероятность прогноза должна быть около 70 — 75%, для того чтобы получить истинно значимый результат [10]. В настоящее время независимыми исследователями прогностическая точность самых лучших современных методик в предсказании насилия составляет 80% [7]. Обсуждение этих на-

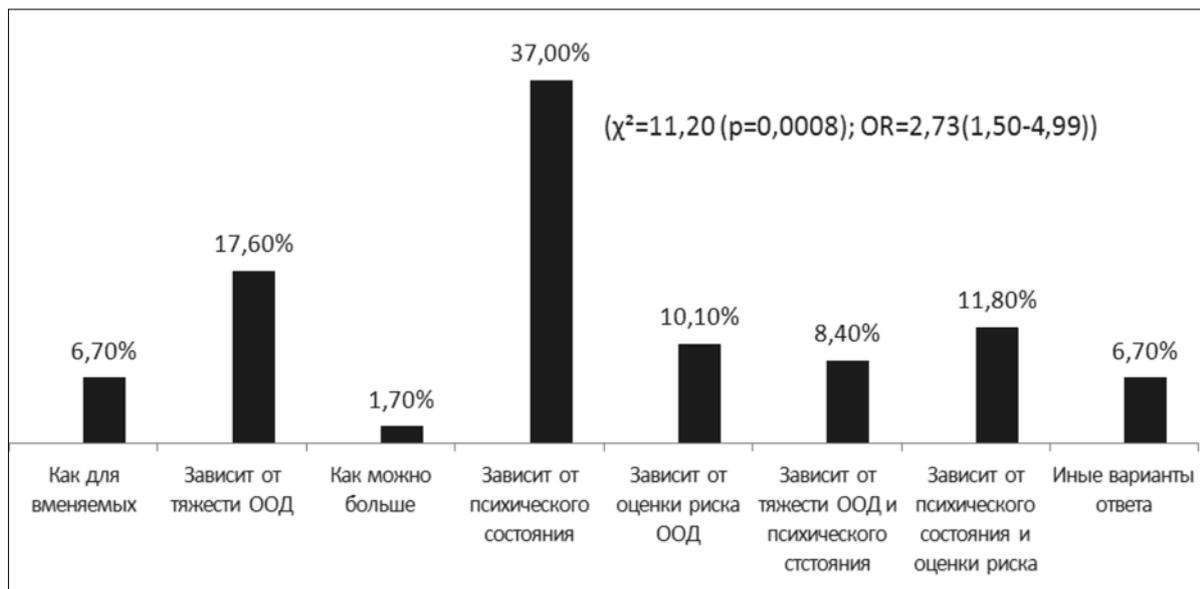


Рис. 1. Мнения врачей-психиатров относительно продолжительности принудительных мер безопасности и лечения по результатам анкетирования

учных достижений также было включено в анкетирование и анализируется ниже.

Далее мы интересовались стойкостью самых распространенных убеждений относительно риска совершения ООД. Мы спросили у врачей: «Симптомы шизофрении сами по себе увеличивают риск совершения ООД?». Респонденты на вопрос ответили следующим образом: «Да, увеличивают» — 43,7%, «Нет, не увеличивают» — 38,7%, «Затрудняюсь ответить» — 17,6%. Статистически достоверных различий в полученных ответах установлено не было. В пользу выбора именно этой диагностической группы служит факт значительного удельного веса лиц, страдающих шизофренией, среди всех лиц, к которым применяются принудительные меры (около 60%) [5]. Следует отметить, что шизофрения является клинически неоднородным психическим расстройством, эта особенность позволяет широко варьировать переменным, в том числе и тем, которые связаны с насилием. Агрессивное поведение само по себе также является неоднородным по происхождению феноменом, что делает сложным для изучения взаимосвязь насилия и шизофрении. Исследователи до сих пор не могут прийти к согласию относительно опасности людей с шизофренией, более всего это связано с выбором переменных (злоупотребление психоактивными веществами, ранний криминальный опыт, антисоциальные установки и многие другие), которые следует вносить в поправку перед расчетом корреляции между наличием шизофрении и проявлением насилия [9]. Что касается повторных ООД, то исследователями отмечается относительно низкая частота повторных ООД в психотическом состоянии [5]. Так по данным российских исследователей [3], в рейтинге предикторов возможных рецидивов ООД у больных шизофренией клинический синдром в период совершения ООД занимает лишь девятое место.

Далее мы интересовались отношением специалистов к связи тяжести совершенного ООД и вероятности его повторного совершения. На вопрос-утверждение: «Чем тяжелее ООД, тем больше вероятность повторного ООД?» положительно ответили 28,6% психиатров; отрицательно — 62,2%, имеется достоверное различие ($\chi^2=27,12$ ($p=0,0000$); $OR=4,11$ (2,39–7,08)); не смогли определиться с ответом 9,2% специалистов. Действительно, зависимость риска повторного насилия от тяжести ранее совершенного ООД не подтверждается многочисленными научными исследованиями [6, 9, 11], поэтому не следует ее рассматривать в качестве показателя прогноза совершения повторных деяний.

Вместе с тем ученые установили факторы, которые наиболее сильно связаны с насилием. Исследователи предлагают инструменты, основанные на установлении факторов риска, выделенных в эмпирических исследованиях и обладающих статистической значимостью. На их основе в последние годы исследователи разработали несколько инструментов, которые продемонстрировали определенную точность в «предсказании» агрессивного поведения. Прогностическая надежность

методик была достаточно продемонстрирована в литературе [6, 8, 10, 12]. Принято считать, что в настоящее время используются методики третьего поколения [11], называются они — структурированные методики оценки риска. Именно с ними и был связан наш очередной вопрос: «Как Вы относитесь к введению в судебную практику структурированных методик оценки риска насилия?» «Я сомневаюсь в эффективности таких методик» — так ответили 23,5% респондентов. Большинство же специалистов (76,5%) выбрали вариант ответа: «При условии, что они действительно помогают принять решение, думаю, что нужно их использовать» ($\chi^2=64,61$ ($p=0,0000$); $OR=10,08$ (5,56–18,29)). Такие данные соответствуют мировым тенденциям: американские и английские специалисты провели исследование, согласно результатам которого, структурированными методиками оценки риска в настоящее время пользуются более чем 80% судебных психологов и психиатров в США и в более чем в 80% судебных и 70% общих психиатрических больницах Великобритании [11].

Структурированные методики оценки риска продолжают завоевывать все больше внимания специалистов [2, 7, 10, 12]. В частности, в Российской Федерации под редакцией О.А. Пономарева вышла русская версия HCR-20 (version 2) [1], которая постепенно занимает свою нишу и уже официально используется в Архангельске и Калининграде врачами-психиатрами в ходатайствах в суд для изменения вида или окончания ПМБЛ. Применение структурированных методик делает оценку риска объективной, систематизированной и доступной для сравнения. В двух решениях Верховного Суда Канады и одного США судьи прямо указали, что мнение эксперта должно иметь научную основу [6]. Совершенно очевидно, что перечисленные методики не могут изолированно использоваться. Они должны сочетаться с клиническим подходом и друг другом дополняться, формируя структурированный подход оценки риска.

В последние годы исследователи все больше внимания уделяют персоне специалиста, который занимается оценкой риска. В связи с этим в анкету был включен вопрос: «Кто в первую очередь должен оценивать риск совершения повторного общественно опасного деяния?» Респонденты ответили следующим образом: 4,8% врачей не смогли определиться с ответом, 16% специалистов — за исключительно психиатрическую оценку, 78,2% врачей за комплексную оценку риска полипрофильной комиссией ($\chi^2=93,35$ ($p=0,0000$); $OR=18,82$ (9,77–36,26)). Интересно, что в анкете были и другие варианты ответов (психолог, судья) но психиатры эти варианты ответа проигнорировали.

Потенциально опасные пациенты всегда являются комплексной задачей круга специалистов [8], но в отечественной медико-правовой реальности в первую очередь это задача врача-психиатра. Далее мы уже целенаправленно уточнили: «Как Вы относитесь к идее введения полипрофильной комиссии (куда входят: психиатр, юрист, психолог, социальный работник, представитель местной власти) для

всестороннего анализа и оценки риска рецидива ООД?» Мы получили следующие ответы: «Положительно — это позволит всесторонне подойти к оценке риска насилия» — так ответили 76,5% психиатров ($\chi^2=66,72$ ($p=0,0000$); $OR=10,57$ (5,81–19,25)). «Отрицательно — в настоящих условиях это невозможно и приведет лишь к бюрократизации» — так ответили 23,5% врачей.

Необходимость комиссионной работы продиктована комплексным характером решаемого вопроса и подразумевает создание системы с привлечением технологий психиатрии, юриспруденции, психологии и социологии. Медицинские, социальные, психологические и юридические совместные усилия различного рода профессионалов приносят свой вклад в разработку и осуществление оценки и прогноза. Участники комиссии будут иметь возможность получать полную и разностороннюю информацию о пациенте и окружающей его обстановке. Комплексный характер сведений является основой, так как оценка риска, план интервенции и программа реабилитации

являются единым целым. Стоит также отметить, что такие комиссии под разными названиями уже функционируют в некоторых странах: в США это комиссия при администрации больницы; в Великобритании — рекомендательный совет при МВД и Трибунал по вопросам психического здоровья; в Канаде — наблюдательный совет.

Выводы. Таким образом, по результатам проведенного исследования видно, что проблема оптимизации ПМБЛ остается одной из проблем первостепенной важности. Оптимизация сроков принудительных мер неразрывно связана с риском совершения повторного ООД. Большинство психиатров сочли, что внедрение структурированных инструментов оценки риска и создание полипрофильной комиссии специалистов будет эффективным приемом оптимизации осуществления ПМБЛ. Такие нововведения облегчат взаимодействие с судебной системой и позволят подготовить специалистам систематизированное, объективное и всесторонне обоснованное заключение.

Литература

1. Вестебер К., Даглас К., Ивз Д. и др. HCR-20: Оценка риска насилия, версия 2 / К. Вестебер и др. / Пер. с англ. В.В. Ручкин и М.В. Леонтьева, научн. ред. О.А. Пономарев. — Архангельск: Правда Севера. — 2008. — 94 с.
2. Григорьев С.И., Снедков Е.В. Перспективы использования стандартизованных шкал для оценки риска насильственных действий психических // Обозрение психиатрии и медицинской психологии. — 2013. — № 1. — С. 32–35.
3. Казаковцев Б.А., Малкин Д.А., Букреев Н.В. и др. Совершенствование деятельности психиатрических больниц специализированного типа с интенсивным наблюдением // Психическое здоровье. — 2011. — № 5. — С. 3–21.
4. Мотов В.В. Фундаментальные вопросы американской судебной психиатрии и психиатрии права. — М.: Фолиум. — 2008. — 252 с.
5. Скугаревская Е.И., Балашов А.Д. Длительные госпитализации пациентов, страдающих шизофренией, в связи с совершенным общественно опасным деянием // Медицинский журнал. — 2010. — № 3. — С. 28–31.
6. Côté G., Crocker A.G., T.L. Nichollos et al. Risk Assessment Instruments in Clinical Practice // Can. J. Psychiatry. — 2012. — Vol. 57. — P. 238–244.
7. Haque Q., Webster C. D. Staging the HCR-20: towards successful implementation of team-based structured professional judgement schemes // Adv. In Psychiatric Treatment. — 2012. — Vol. 18. — P. 59–66.
8. Miller S.L., Brodsky S.L. Risky Business: Addressing the Consequences of Predicting Violence // J. Am. Acad. Psychiatry Law. — 2011. Vol. 39. — P. 396–401.
9. Mullen P.E. Schizophrenia and violence: from correlations to preventive strategies // Adv. In Psychiatric Treatment. — 2006. — Vol. 12. — P. 239–248.
10. Simon R.I., Gold L.I. Textbook of Forensic Psychiatry. — Washington: American Psychiatric Publishing. — 2010. — 726 p.
11. Singh J.P., Serper M., Reinharth J. et al. Structured Assessment of Violence Risk in Schizophrenia and Other Psychiatric Disorders: A Systematic Review of the Validity, Reliability, and Item Content of 10 Available Instruments // Schizophrenia Bulletin. — 2011. — Vol. 37. — P. 899–912.
12. Troquete N.A.C., Brink R.H.S., Beitema H. et al. Risk assessment and shared care planning in outpatient forensic psychiatry: cluster randomised controlled trial // Br. J. Psychiatry. — 2013. — Vol. 202. — P. 365–371.

Сведения об авторах

Дукорский Владимир Владимирович — аспирант кафедры психиатрии и медицинской психологии Белорусского государственного медицинского университета в форме соискательства, медицинский судебный эксперт-психиатр Управления судебно-психиатрических экспертиз Управления Государственного комитета судебных экспертиз Республики Беларусь по Могилевской области. E-mail: v.dukorsky@gmail.com

Скугаревская Елена Ивановна — д.м.н., профессор кафедры психиатрии и медицинской психологии Белорусского государственного медицинского университета. E-mail: skugarevsky@tut.by

Балашов Антон Дмитриевич — к.м.н., начальник Управления судебно-психиатрических экспертиз Управления Государственного комитета судебных экспертиз Республики Беларусь по Могилевской области. E-mail: adbalashov@rambler.ru

Персонализированная фармакотерапия эндогенных психических расстройств

Коцюбинский А.П.¹, Бутома Б.Г.¹, Еричев А.Н.¹, Волчек И.В.²

¹ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева»,

²ООО «ДискавериМед».

Резюме. В статье авторами обосновывается необходимость холистического подхода в психиатрии на современном этапе ее развития, что определяет сдвиг парадигмы в сторону персонализированной и предиктивной медицины.

Авторами в рамках холистического подхода, который является надежным индикатором эффективности терапевтических вмешательств, показана возможность в рамках пилотажного исследования разработки индивидуализированного подхода к лечению расстройств депрессивного спектра на основании ТДС-теста.

Ключевые слова: холистический подход, расстройства депрессивного спектра, персонализированная терапия, тиол-дисульфидный тест (SH/SS-тест).

PERSONALISED PHARMACOTHERAPY OF ENDOGENIC MENTAL DISORDERS

Kotsubinsky, A.P.¹, Butoma B.G.¹, Erichev A.N.,¹ Volchek I.V.²

¹St. Petersburg V.M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute,

²Limited (liability) company «DiscoveryMed».

Summary. The authors support the necessity of holistic approach on the modern stage of development of psychiatry which is determining the shift of paradigm to the area of personalized and predictive medicine. In the limits of holistic approach which is considered to be reliable indicator of efficacy of therapeutic interventions, the feasibility of elaboration of personalized approach to the treatment of depressive spectrum disorders on the base of thiol-disulfide test (SH/SS- test) in pilot study is shown by the authors.

Key words: holistic approach, depressive spectrum disorders, personalized therapy, thiol-disulfide test (SH/SS- test)

Потребность современной психиатрии в целостной оценке состояния больного и его потенциальных возможностей восстановления делает актуальным холистический подход [15, 20], который предполагает постановку биологического, психологического, социального и функционального диагнозов, что позволяет разработать действенную программу персонализированной терапии каждого пациента и предполагает использование индивидуализированно обоснованных психофармакотерапевтических препаратов, видов психотерапевтических интервенций и социотерапевтических мероприятий, а также адекватного соотношения удельных весов различных форм специализированной медицинской помощи в зависимости от этапов течения психических расстройств.

При переходе к холистическому диагностическому подходу достигается подлинное системное понимание сущности психических расстройств, при котором соотношения биологического, психологического и социального «предстают более полными и многогранными, как реципрокные, взаимодействующие и взаимодействующие развитию психического заболевания» [16]. Использование целостного анализа обеспечивает стереоскопическое видение ситуации и позволяет преодолеть старую дихотомию «биологическое

или психосоциальное», а также антиномию «первопричины» и четко обозначить природу заболевания с однозначным отнесением его к тому или иному классу психических расстройств. Можно сказать, что он является своего рода антитезой линейным (несистемным) моделям понимания психических расстройств, приводящим подчас специалистов одной из помогающих профессий (врачи-психиатры, психотерапевты, психологи, социальные работники и т. д.) к попыткам необоснованного расширения сферы своей профессиональной активности в вопросах, требующих специализированной компетенции других членов терапевтической бригады.

Это важно подчеркнуть еще и потому, что учет индивидуальных клинических и психологических особенностей пациента, а также важных характеристик его социума необходим для формулирования терапевтической программы, поскольку только совокупность saniрующих факторов — усилий самого пациента, правильного поведения его семьи и квалифицированной помощи специалистов службы психического здоровья и социальных институтов — составляет максимальный потенциал восстановления пациента.

Такое положение в известной степени соотносится с замечанием В.С. Ястребова [20] о том, что «в качестве необходимого условия оказания

психосоциальной помощи лицам с психическими расстройствами все больше утверждается холистический подход, который предполагает проведение комплексных мер, дифференцированных на разных уровнях воздействия — индивидуальном, семейном, институциональном или общества в целом».

Исходя из сказанного, программа лечения и реабилитации должна быть разработана для «каждого больного в каждом конкретном случае» [1] и базироваться на анализе индивидуальной структуры системы психической адаптации с выявлением ее проблемных областей («терапевтических мишеней») и базовых саногенных механизмов, в совокупности составляющих биопсихосоциальный потенциал адаптации индивидуума.

Это помогает не только сформулировать необходимую персонализированную реабилитационную программу пациента (рис. 1), истоки представлений о которой можно обнаружить в формулировании Г.А. Захарьным [10] необходимости использования при терапевтических мероприятиях двойственного диагноза — *diagnosis morbid et diagnosis egroti*, то есть диагноза болезни и диагноза больного, — но и разграничить области компетенции каждого из членов бригады [18]. Последнее обстоятельство актуализирует проблему организации работы различных профессионалов психического здоровья с пациентом и его семьей, а именно — интеграции и одновременно целевой координации их усилий.

В целом холистический подход, являясь надежным индикатором эффективности терапевтических вмешательств, позволяет разработать использование индивидуализированно обоснованных психофармакологических препаратов, видов психотерапевтических интервенций и социотерапевтических мероприятий, а также адекватного соотношения удельных весов различных форм специализированной медицинской помощи в зависимости от этапов течения психических расстройств, что в настоящее время рассматривается в рамках персонализированной медицины.

Персонализированная медицина основана на новой философии в здравоохранении, направленной на применение инновационных биотехнологий для предикции (предсказания) патологических состояний у человека, разработки превентивных профилактических мер и, в случае развития забо-

левания, планирования индивидуализированной терапии [11; 22]

Глобальная концепция сдвига парадигмы в сторону персонализированной [22] и предиктивной медицины недавно была представлена в книге, где впервые мнения по этому вопросу высказали 60 ведущих экспертов из 16 стран [21].

Одна из важнейших проблем использования препаратов в рамках персонализированной терапии связана с резистентностью к лекарственным препаратам, которая остается одной из важнейших проблем современной психиатрии.

С наибольшей частотой терапевтическая резистентность представлена в клинике расстройств шизофренического спектра, хотя и предлагаются разнообразные методы ее преодоления: замена нейрелептика; высокие и сверхвысокие дозировки нейрелептиков; стратегия комбинированной терапии несколькими нейрелептиками; комбинация нейрелептиков с другими психотропными препаратами; электросудорожная терапия (ЭСТ); метод «отмены» лечения; метод зигзагообразной терапии; форсированная инсулинокоматозная терапия на фоне приема нейрелептиков; экстракорпоральные методы повышения чувствительности к нейрелептикам [8]. Эта проблема обуславливает поиск новых подходов, базирующихся на результатах исследований в области трансляционной психиатрии, основные направления которой связаны с поиском биомаркеров и разработкой фармакогенетических подходов [11].

Такой же подход начинает осуществляться и при лечении резистентных форм расстройств аффективного спектра. Среди методов преодоления резистентности у этих больных известные следующие: замена антидепрессанта; комбинированная терапия (под комбинированной терапией понимается сочетанное применение двух антидепрессантов); стратегии аугментации (под аугментацией понимается добавление другого вещества, которое само по себе не используется в качестве специфического препарата для лечения депрессии, но способно усилить ответ на принимаемый антидепрессант) [12].

Предлагаемые методы преодоления резистентности психических расстройств в достаточно большой степени носят эмпирический характер, заключающийся в назначении сменяющих друг друга препаратов, без учета индивидуальной чув-



Рис. 1. Схема персонализированной реабилитационной программы

ствительности, определенной на основании биологических (лабораторных) исследований.

В определенной степени лабораторным критерием оценки резистентности может служить тест восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест) [5; 19], который характеризует окислительно-восстановительный потенциал нейтрофилов, являющийся одним из важных показателей их фагоцитарной активности. НСТ-тест основан на способности восстановления поглощенного фагоцитом растворимого красителя нитросинего тетразолия в нерастворимый диформазан под влиянием супероксиданиона, образующегося в никотинамид-аденин-динуклеотидфосфат (НАДФ-Н)-оксидазной реакции. НСТ-тест проводится в двух вариантах — спонтанном и индуцированном. Спонтанный НСТ-тест позволяет оценить степень активации кислородзависимых механизмов киллинга неактивированных фагоцитов. Он характеризует степень активации внутриклеточных микробоцидных систем. Спонтанный НСТ-тест отображает метаболический потенциал покоящихся фагоцитирующих клеток крови. Стимулированный НСТ-тест характеризуют активность фагоцитирующих клеток в присутствии антигенного раздражителя и рассматриваются как критерий их готовности к завершению фагоцитозу. Повышение показателя спонтанного НСТ-теста как с, так и без изменений в стимулированном НСТ-тесте, свидетельствует о наличии хронического воспалительного процесса.

В проведенных ранее исследованиях [3, 4] было получено достоверное увеличение спонтанного НСТ-теста, свидетельствующее о степени активации кислородзависимых механизмов киллинга неактивированных фагоцитов и характеризующее состояние внутриклеточных микробоцидных систем; снижение стимулированного НСТ-теста, отражающего активность фагоцитирующих клеток в присутствии антигенного раздражителя и их готовность к завершению фагоцитозу, а также снижение резервного коэффициента (РК) НСТ-теста. Полученные результаты приведены в табл. 1.

Таблица 1

Диагноз	НСТ-спон. (N-5,80±0.60)	НСТ-стим. (N-8,10±2,40)	РК-НСТ (N-8,40±1.60)
Расстройства аффективного спектра	21,69±4,44 %	4,69±6,19 %	2,71±0,35
Расстройства шизофренического спектра	20,26±2,91 %	46,22±3,69 %	4,99±1,26

Полученные данные совпадают с результатами других исследований. Так, по данным Т.П. Ветлугиной с соавт. [5], у больных депрессией до начала терапии показатели НСТ-теста были достоверно повышены (по сравнению с нормой), что, вероятно, обусловлено активацией перекисного

окисления липидов. Активация окислительных систем нейтрофилов у больных рекуррентной депрессией проявляется повышением показателей восстановления нитросинего тетразолия под влиянием супероксидных радикалов только в спонтанном, но не в активированном варианте НСТ-теста. Подобного же рода изменения, свидетельствующие о выраженной реактивности нейтрофилов, что проявляется в усилении их кислородзависимого метаболизма и секреторной дегрануляции, имеют место и у больных шизофренией [19, 23].

Следует отметить, что подобные изменения врожденного иммунитета рассматриваются как проявления системного воспалительного ответа (Inflammatory Response System — IRS), что может свидетельствовать об общности патогенетических механизмов развития шизофрении и эндогенной депрессии.

Однако приведенные данные носят обобщенный характер и не позволяют судить об индивидуальной чувствительности индивидуумов к препаратам.

Для решения этой задачи, наряду с традиционным способом определения индивидуальной чувствительности пациентов путем оценки влияния препаратов на количество Т-лимфоцитов *in vitro*, который применялись еще с 80-х годов прошлого века, стали использоваться также способы определения функциональной активности моноцитов (НСТ-тест) и противовирусной резистентности мононуклеаров посредством выявления вирусных включений в клетках [6]. Однако перечисленные методы не выдержали испытания временем из-за большой трудоемкости, отсутствия автоматизации и возможности стандартизации исследований [7].

Согласно данным ряда авторов [7, 9], в настоящее время в России наибольшее распространение получили два метода определения чувствительности клеток крови к препаратам *in vitro*:

- 1) путем определения индукции интерферона и других цитокинов;
- 2) путем SH-групп и SH/SS (тиол-дисульфидного) соотношения (ТДС) в цельной крови.

Первый метод основан на том, что продукция интерферонов клетками является преходящей, временной: «молчание» в норме гены интерферонов индуцируются под действием продуктов вирусного и микробного происхождения и химических индукторов. Уровень интерферона оценивается биологическим методом по задержке деструкции монослоя диплоидной культуры фибробластов после внесения тест-вируса (вирус везикулярного стоматита или вирус энцефаломыocardита мышей). Для оценки индуцированного синтеза интерферонов *in vitro* в качестве индуктора синтеза альфа-интерферона применяется вирус болезни Ньюкасла, в качестве индуктора синтеза гамма-интерферона — фитогемагглютинин. Индивидуальная чувствительность пациента к препаратам по степени изменения интерферон-продуцирующей способности его клеток под действием соответствующих лекарственных агентов.

Второй метод обусловлен тем, что в настоящее время уровень плазменных или сывороточных тиолов, включающих белковые и безбелковые тиолы (SH) [24] и тиол-дисульфидное (SH/SS) соотношение (ТДС) [17] крови, рассматривают как показатели иммунокомпетентности и состояние неспецифической резистентности.

Оба метода уже в течение более двенадцати лет используются для индивидуализированной (персонализированной) терапии. Однако, к сожалению, до настоящего времени эти методы не нашли отражения в психиатрии.

Методика определения тиол-дисульфидного соотношения описана в статье И.В. Волчека и А.С. Петрова «Возможности персонализированной терапии заболеваний человека: двенадцатилетний опыт» [7].

Как указывают Волчек И.В., Петров А.С. [7] тиол-дисульфидная (SH/SS) система была выбрана в качестве мишени для мониторинга лекарственных воздействий как важная биохимическая система, характеризующая состояние антиоксидантной защиты и окислительно-восстановительных процессов организма. К функциям данной системы относится регуляция ферментативной и антиоксидантной активности, фагоцитоза и иммунных реакций, гормональных рецепторов и нейрорецепторов, клеточного деления и роста, проницаемости биологических мембран, свертывания крови, мышечного сокращения.

Повышение ТДС после инкубации с препаратом *in vitro* свидетельствует о биостимулирующем (иммуномодулирующем) действии препарата в исследуемой дозе, что позволяет прогнозировать высокую эффективность лечения и отсутствие побочных действий. Снижение ТДС свидетельствует о цитотоксичности (иммунодепрессивном) действии препарата в исследуемой дозе и, напротив, позволяет прогнозировать отсутствие терапевтического эффекта.

Можно предположить, что предложенный способ скрининга лекарственных препаратов с применением ТДС-теста можно использовать для персонализации антидепрессивной или нейролептической терапии.

В проведенное нами пилотажное исследование были включены 15 больных с расстройства аффективного спектра (F31.3 — F 31.5; F 32.0 — F32.9; F 34.0 — F33.4 по МКБ-10).

Критерии включения в исследования были следующие:

1. Больные, имеющие аффективные расстройства аффективного спектра по МКБ 10 (F31.3 — F 31.5; F 32.0 — F32.9; F 34.0 — F33.4), проявившие резистентность к проводимой ранее антидепрессивной терапии.

2. Пол любой: мужчины и женщины в возрасте от 18 до 60 лет.

Были определены следующие критерии исключения:

1. Пациенты, которые имеют серьезные суицидальные мысли или намерения.

2. Пациенты, у которых имеются серьезные неврологические заболевания, включая подтвержденную медицинскими документами в анамнезе: эпилепсию, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, множественный склероз, деменцию, рассеянный склероз, тяжелую или средней степени черепно-мозговую травму в анамнезе, острую черепно-мозговую травму, опухоли центральной нервной системы, церебральные инсульты, острые невриты и т. д.
3. Пациенты, имеющие алкогольную или лекарственную зависимость в анамнезе.
4. Наличие злокачественного новообразования в анамнезе в пределах последних двух лет.
5. Тяжелые системные заболевания в стадии декомпенсации: некомпенсированный сахарный диабет, гипотиреоз, острая сердечная, легочная, почечная, печеночная недостаточность, заболевания сердца, печени, почек, легких.
6. Превышение уровня АЛТ, АСТ, мочевины, креатинина, билирубина в крови более чем в 1,5 раза верхней границы нормы, уровень глюкозы крови более 10 ммоль/л.
7. Беременность, лактация.
8. Наличие у больных ВИЧ-инфекции, сифилиса, вирусных гепатитов, туберкулеза в анамнезе.

Целью исследования явилась оценка возможности подбора индивидуальной терапии антидепрессантами у больных с резистентной к терапии депрессией.

Согласно современным критериям, депрессия считается резистентной, если в течение двух последовательных курсов (по 3–4 недели) монотерапии фармакологически различными антидепрессантами в дозах, эквивалентных 200 мг имипрамина или 200–300 мг amitриптилина, наблюдается отсутствие или недостаточность клинического ответа (редукция симптоматики по шкале Гамильтона или Монтомгери составляет менее 50%) [2; 12–14]. Оценка эффективности антидепрессивной терапии предполагает следующие критерии: уменьшение степени выраженности депрессивной симптоматики по шкале Монтомгери на 50% соответствует достаточному эффекту, на 21–40% — умеренному эффекту и менее 21% — незначительному эффекту [12, 13].

Современная систематика терапевтической резистентности депрессий позволяет подразделить отсутствие клинического эффекта психофармакотерапии на первичную (истинную) резистентность, вторичную резистентность, псевдорезистентность и отрицательную резистентность.

Первичная резистентность связана прежде всего с прогнозируемой плохой курабельностью состояния или неблагоприятным течением заболевания. К этой же категории можно отнести и отсутствие эффекта, обусловленное другими биологическими, в том числе и генетически детерминированными, факторами, когда больные не

реагируют на те или иные группы психотропных средств вследствие сниженной чувствительности определенных нейрорецепторов.

Вторичная резистентность не является собственно резистентностью, а представляет собой отсутствие эффекта в связи с феноменом адаптации к психофармакотерапии, особенно при ее шаблонном применении.

Псевдорезистентность, к которой относится большинство случаев резистентности, связана с неадекватностью терапии. По данным С.Н. Мосолова [14], доля больных, у которых неэффективность лечения определяется псевдорезистентностью, достигает 50–60%. В этих случаях отсутствие эффекта можно объяснить не только неточностью выбора препарата, недостаточностью его дозировки или несоблюдением длительности курса терапии, но и другими факторами (соматогенным, фармакокинетическим и пр.). В таких случаях, например при заболевании желудка, когда нарушается процесс всасывания препарата, для

того чтобы добиться положительного ответа на лечение, достаточно простой смены перорального на парентеральный путь введения.

При отрицательной резистентности, или интолерантности, к терапии речь идет о повышенной чувствительности к развитию побочных эффектов (экстрапирамидных, соматических, нейроинтоксикационных), выраженность которых превышает основное психотропное действие препарата. Следствием является невозможность применения адекватных доз и вытекающая отсюда невозможность добиться желаемого терапевтического эффекта.

Все формы резистентности взаимодействуют. Так, в ситуации, когда у больных с первичной, или истинной, резистентностью все же удается добиться определенного положительного эффекта, результаты лечения могут оказаться неудовлетворительными вследствие присоединения явлений адаптации к препарату или интолерантности из-за развития признаков алергизации организма [12].

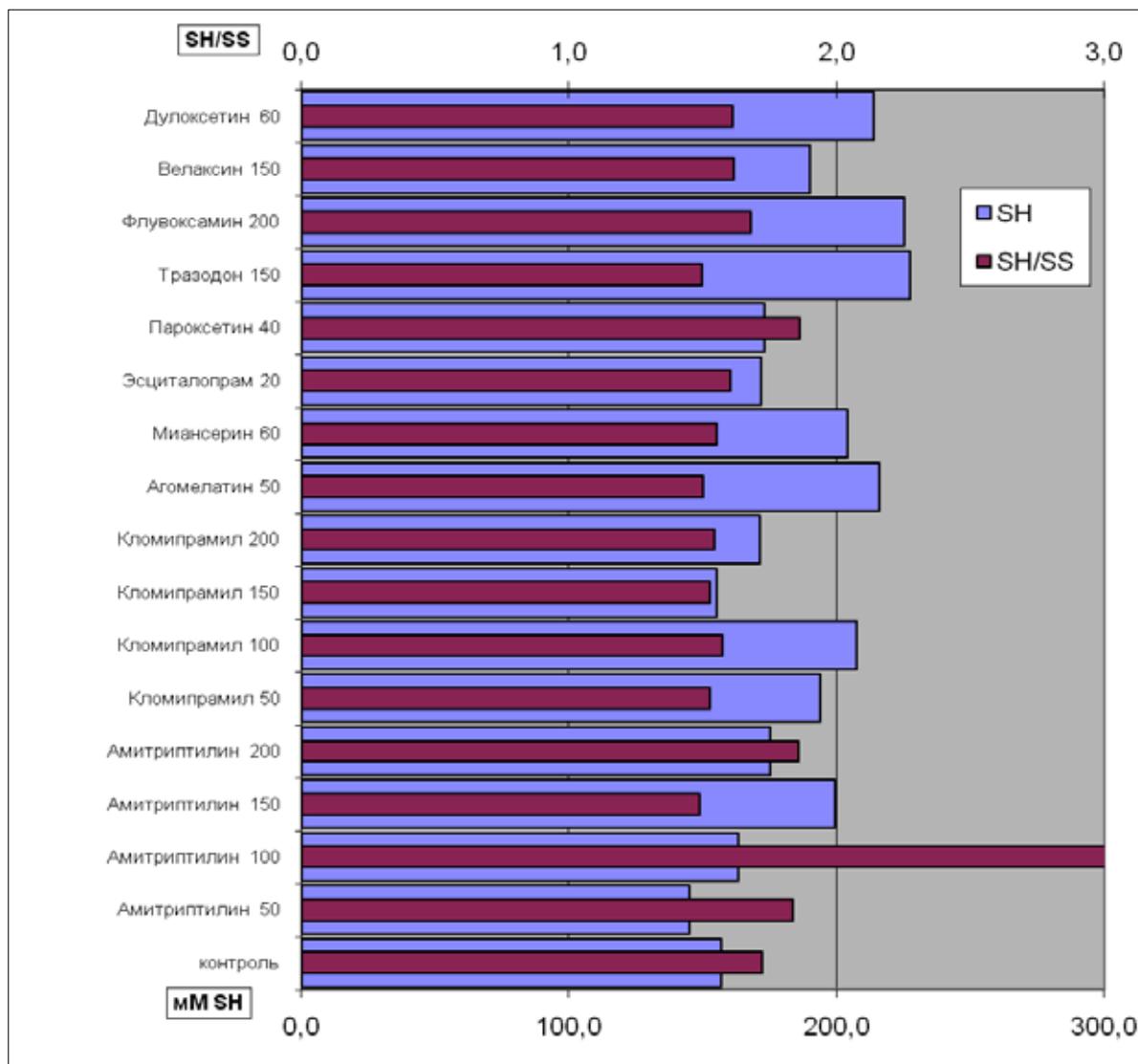


Рис. 2. Диаграмма определения чувствительности к антидепрессантам

Таблица 2.
Тестирование крови на чувствительность к антидепрессантам

Возраст	SH	SS	SH/SS
контроль	156,91	91,14	1,72
Амитриптилин 50	144,83	78,89	1,84
Амитриптилин 100	163,41	47,41	3,45
Амитриптилин 150	199,55	134,13	1,49
Амитриптилин 200	175,30	94,40	1,86
Кломипраamil 50	193,79	126,76	1,53
Кломипраamil 100	207,54	132,06	1,57
Кломипраamil 150	155,33	101,85	1,53
Кломипраamil 200	171,49	111,18	1,54
Агомелатин 50	216,18	143,97	1,50
Миансерин 60	204,01	131,32	1,55
Эсциталопрам 20	171,87	107,14	1,60
Пароксетин 40	172,98	92,82	1,86
Тразодон 150	227,23	151,67	1,50
Флувоксамин 200	225,38	134,32	1,68
Велаксин 150	190,17	117,63	1,62
Дулоксетин 60	214,04	132,68	1,61

Степень тяжести депрессии проводилась по клиническим оценочным шкалам: шкале оценки состояния пациента CGI, шкале оценки депрессии Монгомери-Асберга (MADRS) и шкале общего функционирования GAF.

В рамках данного исследования нами был проведен скрининг 10 антидепрессантов различных фармакологических групп в средних терапевтических дозах.

I. Трициклические антидепрессанты:

1. Амитриптилин 75–200 мг/с.
2. Кломипраamil 75–200 мг/с.

II. Гетероциклические антидепрессанты:

3. Миансерин 30–90 мг/с (150 мг/с).

III. Ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС):

4. Пароксетин 20–60 мг/с.
5. Эсциталопрам 20 мг/с.
6. Флувоксамин 150–200 мг/с (300 мг/с).

IV. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСиН) (double action antidepressants):

7. Венлаксин 75–225 мг/с (375 мг/с).
8. Дулоксетин 30–60 мг/с (120 мг/с).

V. Специфические серотониновые антидепрессанты:

9. Тразодон 100–150 мг/с

VI. Агонист мелатониновых MT₁ и MT₂ рецепторов и антагонист 5-HT₂ рецепторов:

10. Агомелатин 50 мг/с.

Результаты проводимого скрининга приведены в табл. 2 и на рис. 2.

Пациент Е. Я.
Возраст 42 года.

Максимальная положительная реакция на амитриптилин 100 мг (+100%). Слабо положительная реакция на пароксетин 40 мг (+8,2%) и амитриптилин 200 мг (+7,9%).

После получения результатов тестирования пациентам назначались антидепрессанты, к которым была получена наибольшая чувствительность. На фоне приема этих препаратов у больных, предшествующий терапевтический ответ которых характеризовался проявлением фармакологической резистентности, наблюдалась положительная динамика клинической картины, что подтверждалось результатами, полученными с помощью психометрических оценочных шкал (CGI и MADRS).

Таким образом, можно предположить, что лабораторное исследование чувствительности к антидепрессантам с помощью ТДС-теста может быть рассмотрено в качестве одного из методов определения препаратов для персонализированной терапии больных с расстройствами аффективного спектра.

Литература

1. Александровский Ю.А. Пограничные психические расстройства. — М.: изд-во ГОЭТАР-Медиа. — 2007. — 720 с.
2. Бурчинский С.Г. Проблема фармакорезистентности при лечении антидепрессантами и возможности ее преодоления // Клиническая психиатрия. — 2010. — Т. 14. — № 1 (50). — С. 7–10.
3. Бутома Б.Г. Расстройства психонейроиммунного взаимодействия у больных эндогенными психическими заболеваниями: автореф. дис. ... док. мед. наук. — СПб, 2008. — 42 с.
4. Бутома Б.Г., Липатова Л.В., Петров А.М. Изучение фагоцитарной активности лейкоцитов у больных эндогенными психическими расстройствами / XIX Всероссийская конференция «Нейроиммунология. Рассеянный склероз» / Материалы конференции, СПб, 23–26 мая 2013 // Нейроиммунология. — 2013. — Т. XI — № 1–2. — С. 29.
5. Ветлугина Т.П., Иванова С.А., Корнетов Н.А. Сравнительное влияние селективных ингибиторов обратного захвата серотонина на иммунную систему в динамике терапии депрессивных расстройств // Депрессивные расстройства (фундаментальные, клинические и экзистенциальные проблемы) / Под науч. ред. проф. Н.А. Корнетова. — Изд-во Томского ун-та, Томск. — 2003 — С. 11–17.
6. Волчек И.В. Значение определения неспецифической клеточной противовирусной рези-

- стенности в клинической практике // *Terra medica*. — 1997. — № 1. — С. 7–14.
7. Волчек И.В., Петров А.С. Возможности персонализированной терапии заболеваний человека: двенадцатилетний опыт // *Terra medica*. — 2010. — № 3. — С. 3–11.
 8. Данилов Д.С. Терапевтическая резистентность при шизофрении и биологические методы ее преодоления // *Журнал неврологии и психиатрии*. — 2008. — Т. 108. — Вып. 10 — С. 81–86.
 9. Еришов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии. — М.: Медицина, 1996. — 240 с.
 10. Захарьин Г.А. Клинические лекции и избранные статьи — 2-е доп. изд. Е.П. Захарьиной / под ред. В.Ф. Снигерева. — М., 1910. — 312 с.
 11. Иванова С.А., Федоренко О.Ю., Смирнова Л.П., Семке А.В. Поиск биомаркеров и разработка фармакогенетических подходов к персонализированной терапии больных шизофренией // *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. — 2013. — № 1(76) — С. 12–16.
 12. Мазо Г.Э., Горбачев С.Е., Петрова Н.Н. Терапевтические резистентные депрессии; современные подходы к диагностике и лечению // *Вестник Санкт-Петербургского университета*. — 2008. — Серия 11. — Вып. 2. — С. 87–96.
 13. Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г. Терапевтически резистентные депрессии. — СПб: ООО «Береста». — 2012. — 448 с.
 14. Мосолов С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов — СПб: Мед. Информ. Агентство. — 1995. — 568 с.
 15. Незнанов Н.Г., Акименко М.А., Коцюбинский А.П. Значение школы В.М. Бехтерева в формировании биопсихосоциальной концепции нервнопсихических расстройств. // *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. — 2013. — №1.(76). — С.77–81.
 16. Семичов С.Б. Предболезненные психические расстройства — Л.: Медицина. — 1987. — 182 с.
 17. Соколовский В.В. Тиол-дисульфидное соотношение как показатель состояния неспецифической резистентности организма. — СПб., МАПО. — 1996. — С. 15–26.
 18. Черников А. В. Системная семейная терапия: интегративная модель диагностики. — 3-е изд., испр. и доп. — М.: Класс. — 2010. — 208 с.
 19. Щербакова И.В. Активация врожденного иммунитета при шизофрении // *Журнал неврологии и психиатрии*. — 2008. — Т. 106. — Вып. 10. — С. 79–82.
 20. Ястребов В.С., Митихин В.Г., Солохина Т.А., Михайлова И.Н. Системно-ориентированная модель психосоциальной реабилитации // *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова*. — 2008. — № 6. — С. 4–10.
 21. Costigliola V., Gahan P., Golubnitscaja O. Predictive Medicine as the New Philosophy in Healthcare // In: Golubnitscaja O. (ed.). *Predictive Diagnostics and Personalized Treatment: Dream or Reality*. New York: Nova Science Publishers. — 2009. — 569 p.
 22. Jain K.K. *Textbook of personalized medicine*. — Springer-Verlag, New York. — 2009. — 430 p.
 23. Sirota P., Gavrieli R., Wolach B. Overproduction of neutrophil radical oxygen species correlates with negative symptoms in schizophrenic patients: parallel studies on neutrophil chemotaxis, superoxide production and bactericidal activity // *Psychiat Res*. — 2003. — Vol. 121. — No 2. — P. 123–132.
 24. Perro R.W. *Method of testing immune competence*. PCT WO 96/14565, 1996; US 5/925.571, 1999.

Сведения об авторах

Коцюбинский Александр Петрович — д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотр., руководитель отделения биопсихосоциальной реабилитации психически больных НИПНИ им. В.М. Бехтерева. E-mail: ak369@mail.ru

Бутома Борис Георгиевич — д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния биопсихосоциальной реабилитации психически больных НИПНИ им. В.М. Бехтерева. E-mail: butbor08@gmail.com

Еричев Александр Николаевич — канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния биопсихосоциальной реабилитации психически больных НИПНИ им. В.М. Бехтерева. E-mail: an@erichev.ru

Волчек Игорь Владимирович — канд. мед. наук, ООО «ДискавериМед», генеральный директор, главный редактор ИД «Терра Медика». E-mail: ivolchek@discoverymed.ru

Проблема тиков позднего возраста. Онтогенетические особенности обсессивно-компульсивного расстройства

Нарышкин А.Г.^{1,2,3}, Галанин И.В.¹, Горелик А.Л.^{1,2}, Егоров А.Ю.^{2,3}

¹ ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В. М. Бехтерева» МЗ РФ,

² ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова» РАН,

³ ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова МЗ РФ, Санкт-Петербург.

Резюме. Статья посвящена проблеме тиков, впервые возникающих в позднем возрасте. Цель работы: привлечь внимание к этой категории больных, уточнить вопрос о природе этих тиков, обсудить онтогенетические аспекты обсессивно-компульсивного расстройства и тактику ведения этой категории больных. В работе проанализировано 6 клинических случаев этой редкой патологии, обсуждены онтогенетические особенности обсессивно-компульсивного расстройства в различных возрастных группах и конкретно в возрасте около 50 лет. Главный вывод работы состоит в том, что в тактике ведения этих больных необходимо тесное сотрудничество между неврологом и психиатром, а лечение этих больных проводится врачом-психиатром.

Ключевые слова: поздний возраст, тики, обсессивно-компульсивное расстройство, онтогенез, тактика лечения.

Problem of later age tics. Ontogenetic characteristics of obsessive-compulsive disorder

Naryshkin A.G.^{1,2,3}, Galanin I.V.¹, Gorelik A.L.^{1,3}, Egorov A.Y.^{2,3}

¹ Saint-Petersburg V.M.Bekhterev Psychoneurological Research Institute

² Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences,

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg

Summary. The article deals with tics, which first appear in later life. Objective: To direct attention to this category of patients, about the nature of these tics in what is, to discuss the developmental aspects of obsessive-compulsive disorder and tactics of these patients. The analysis is conducted 6 clinical cases of this rare disease, developmental features of obsessive-compulsive disorder are discussed in different age groups, and specifically around the age of 50 years. The main conclusion of the paper is that the tactics of these patients, close cooperation between neurology and psychiatry is necessary, and the psychiatrist makes the treatment of these patients.

Keywords: late age, tics, obsessive-compulsive disorder, ontogeny, treatment strategy.

Тики — повторяющиеся быстрые отрывистые стереотипные, но неритмичные произвольные движения, обычно вовлекающие ограниченную группу мышц. Больной может волевым усилием на определенное время подавить тики, но обычно это достигается ценой быстрого возрастающего внутреннего напряжения, которое неизбежно прорывается, вызывая кратковременную тиковую «бурю» [2]. Считается, что в подавляющем большинстве случаев тики возникают в детском возрасте [6]. Описание тиков с манифестацией в возрасте ближе к 50 годам в доступной нам литературе встретить не удалось.

В современной психиатрии принято выделять отдельный возрастной период, называемый пресениум. Этот период возрастной инволюции от 45 до 60 лет характеризуется учащением в эти годы жизни невротических расстройств, аффективных и бредовых психозов, возможным возникновением признаков слабоумия [5]. Тики принято рассматривать в рамках обсессивно-компульсивного расстройства (ОКР) [3]. Вполне вероятно предполагать возможность манифестации в возрасте пресениума и обсессивно-компульсивного рас-

стройства, которое должно иметь свои характерные клинические особенности. Однако для этого возраста характерно также развитие заболеваний экстрапирамидной нервной системы, что определяет судьбу больных с тиками позднего возраста. Возможно, в связи с этим им чаще ставятся неврологические диагнозы, тем более что тики напоминают миоклонус или хорю [2], и их лечением занимаются неврологи. Ввиду неэффективности предпринимаемого лечения «экстрапирамидных расстройств» эти больные попадают в категорию «трудных» больных.

Необходимо остановиться еще на одном вопросе. Общеизвестным является мнение о невротической природе ОКР, которое по МКБ 10 в разделе «Психиатрия и наркология» классифицируется в рамках F42. Синдром Жилия де ля Туретта, относящийся к ОКР, всегда имеющий в своей структуре моторные тики, но возникающий в детском возрасте, в МКБ 10 рассматривается под рубрикой F 95.2. Моторные тики в МКБ рассматриваются отдельно в разделе F95 [8]. Таким образом, симптоматика единого заболевания разнесена по разным рубрикам МКБ 10. Такая ситуация может

являться одной из причин диагностических недоразумений.

Данная работа является продолжением статьи, напечатанной в первом номере журнала «Обзорные психиатрии и медицинской психологии» за 2013 год [4].

Задачи и цели. 1. Обратить внимание на данную категорию больных с началом заболевания около 50 лет. 2. Поставить вопрос о природе этих локальных гиперкинезов. 3. Остановиться на онтогенетических аспектах их происхождения. 4. Обсудить тактику ведения этой категории больных

Материалы и методы. Под нашим наблюдением за период с 2010 по 2013 год находились 6 больных, направленных в ФГБУ «Санкт-Петербургский психоневрологический научно-исследовательский институт им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ из различных регионов страны и ближнего зарубежья. Диагнозы направления: хореоформный гиперкинез (1), торсионная дистония (2), торсионная дистония с выраженным конверсионным компонентом (1), локальная дистония туловища (1), фокальный судорожный синдром (1). Группа была представлена 4 женщинами и 2 мужчинами. Возраст больных колебался от 47 до 53 лет. Длительность анамнеза заболевания в среднем составляла 3,4 года. Средний возраст манифестации заболевания приходился на возраст $50,3 \pm 4,2$ года. Все больные неоднократно лечились в различных стационарах РФ, ближнего и дальнего зарубежья. Среднее количество госпитализаций за время заболевания в группе составляло $4,7 \pm 2,4$. В различных клиниках и стационарах больным проводились курсы лечения разнообразными группами медикаментозных средств. Все без исключения больные за время своего заболевания лечились дофаминергическими препаратами (различные формы леводопы, прямые агонисты дофамина), холинолитическими средствами, антиконвульсантами различных групп (чаще препараты вальпроевой кислоты, карбамазепин и клоназепам), транквилизаторами бензодиазепинового ряда. Трех больным неоднократно проводилась ботулинотерапия (ботокс, диспорт, ксиамин). Эффекта от лечения не наблюдалось. Незначительный и непродолжительный эффект больные отмечали от приема клоназепама.

Всем больным проводился подробный неврологический осмотр, МРТ головного мозга, ЭЭГ, нейромиеография (НМГ), они были также проконсультированы психиатром или психотерапевтом.

Полученные результаты и их обсуждение. В неврологическом статусе у больных не было выявлено какой-либо очаговой неврологической симптоматики. Симптоматика была представлена тикообразными сокращениями отдельных мышечных групп. У всех больных имелись непроизвольные быстрые, неритмичные сокращения мышц аксиальной мускулатуры (мышцы спины, живота, надплечий, шеи). При этом у каждого больного была своя характерная стереотипная картина непроизвольных движений. У 2 больных, с течением времени, имелась тенденция к распространению гиперкинеза на другие группы мышц, но только

в пределах аксиальной мускулатуры. Нарастали также интенсивность и амплитуда тиков.

При попытке произвольного контроля над гиперкинезами у больных вначале появилось неопределенное ощущение внутреннего дискомфорта, которое при дальнейшем сопротивлении тикам перерастало в чувство внутреннего напряжения, вплоть до состояния выраженной тревоги. Эти ощущения проходили при прекращении попыток произвольного контроля гиперкинеза. Гиперкинезы не провоцировались сенсорными раздражителями и произвольными движениями, но могли провоцироваться при исследовании рефлексов, в которых заинтересована мускулатура проксимальных отделов конечностей (бицепс-рефлекс, коленный рефлекс). В лежачем положении гиперкинезы исчезали.

В основе любой патологии головного мозга лежит выдвинутый Дж. Х. Джексон принцип диссолюции [10], то есть возврата к филогенетически и онтогенетически более ранним формам функционирования. В соответствии с этим принципом можно обрисовать онтогенетически определенную картину развития форм обсессивно-компульсивного расстройства.

В детском возрасте до начала пубертатного периода жизни, когда мозг еще не созрел окончательно, процесс диссолюции приводит к тотальной дезинтеграции работы коры головного мозга. По этой причине у больных с синдромом Жиля де ля Туретта клиническая картина носит, как правило, полиморфный характер и включает в себя весь спектр обсессивно-компульсивной симптоматики. В клинической картине у этих больных встречаются навязчивые мысли, навязчивые действия, ритуалы, копролалия, копропраксия и разнообразные моторные тики, в том числе и сложного характера [7]. Чаше всего дебют заболевания в детском возрасте в виде тиков лицевой мускулатуры [9] можно объяснить огромной значимостью мимической мускулатуры в эмоциональном выражении, характерном для этого периода жизни.

В зрелом возрасте, до 40 лет, процесс созревания головного мозга уже состоялся, а характер жизни определяется устойчивым социальным положением, подразумевающим упорядоченное мышление, необходимость совершать осмысленные поступки, прогнозировать их результаты и нести за них ответственность. Кроме того, присоединяется ответственность в рамках сложившихся отношений в макро- и микросоциуме. В этой ситуации даже у здоровых людей при различных неудачах и неприятностях может развиваться чувство тревоги. При развитии ОКР в этом возрасте в картине заболевания ведущим симптомом является гипертрофированное чувство тревоги, вплоть до панических состояний, навязчивые мысли, ритуальные действия и ритуальное поведение. Иными словами, процесс диссолюции в этом возрасте приводит к более упорядоченным и организованным формам патологических проявлений преимущественно психического плана.

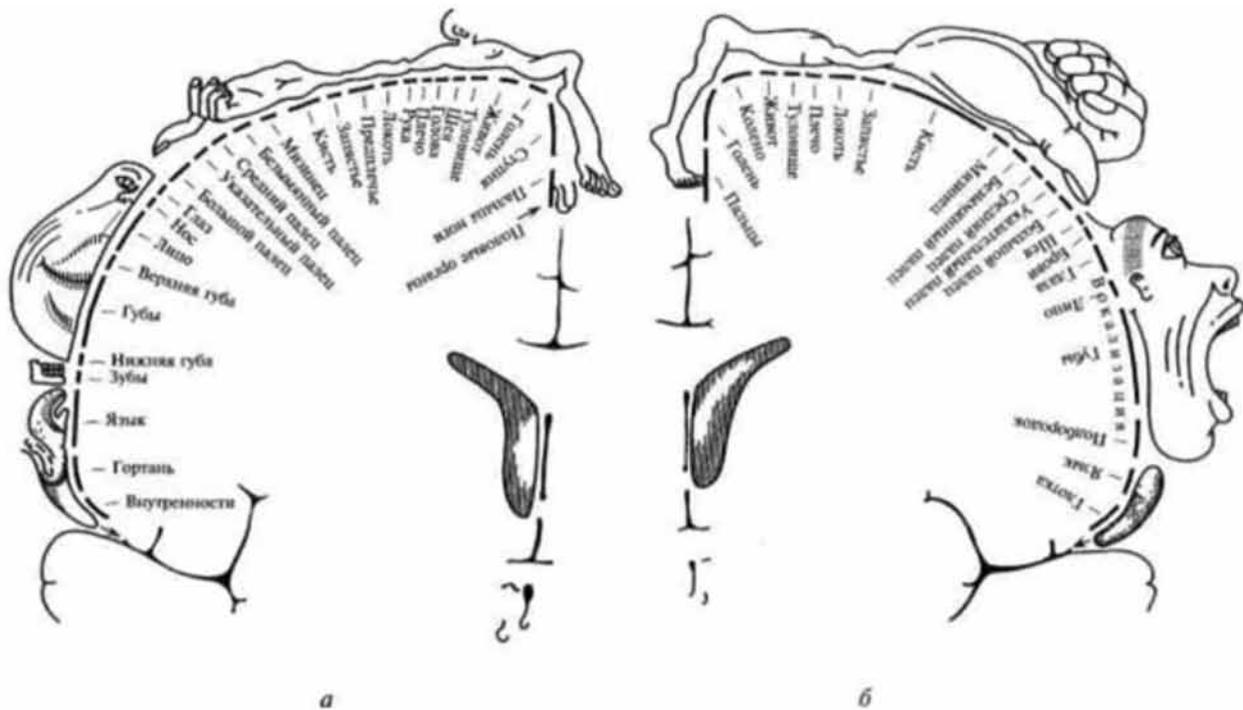


Рис. 1. Соматотопическая организация центральных извилин коры головного мозга по W. Penfield: а — задняя центральная извилина, б — передняя центральная извилина

При развитии ОКР в возрасте ближе к 50 годам или после 50 лет (пресениум) симптоматика представлена, по нашему опыту, преимущественно тиками аксиальной мускулатуры. Развитие такой симптоматики можно объяснить тем, что в этом возрасте при сохранной и высокоорганизованной психической деятельности, устойчивом положении в обществе начинает страдать моторная сфера. Исчезает моторная ловкость, замедляется темп движений, ухудшается возможность приобретения новых моторных навыков. Следовательно, именно моторная сфера в этом возрасте является *locus minoris resistentiae*, и процесс диссоциации проявляет себя именно в этой области. У больных появляются моторные тики, которые характеризуются тем, что при попытках произвольного контроля над ними возникает тревога. Здесь уместно сказать, что манифестация ОКР в детском возрасте, когда еще имеется незрелость моторной сферы, также проявляет себя развитием моторных тиков. Видимо, изолированные моторные тики как проявление ОКР появляются и при инволюционных процессах головного мозга.

Возникает еще один вопрос. Почему моторные тики навязчивого характера у людей зрелого возраста развиваются только в аксиальной мускулатуре? При невротической природе заболевания, которая лежит в основе ОКР, происходят дезинтеграция и угнетение регуляторной, прежде всего тормозной, функции коры головного мозга [1].

Как видно на рис. 1, все движения в крупном массиве аксиальной мускулатуры контролируются небольшими участками передней и задней

центральных извилин коры головного мозга и сопоставимы по своей площади с представительством брови. Между тем по значимости и степени координации эти движения занимают далеко не последнее место в общей структуре повседневной двигательной активности человека. Видимо, эта анатомо-физиологическая особенность и является той причиной, по которой в первую очередь из-под контроля коры при ОКР, которое развивается ближе к 50 годам, выходит именно аксиальная часть мускулатуры.

По данным дополнительных методов обследования (МРТ, ЭЭГ, НМГ) нозоспецифических изменений у всех больных не было выявлено. Вопросы дифференциальной диагностики между тиками при ОКР и заболеваниями экстрапирамидной нервной системы были освещены нами ранее [4]. Однако одним из важнейших дифференциально-диагностических признаков следует считать появление чувства напряжения или тревоги при произвольном подавлении тиков.

В заключение необходимо обсудить тактику невролога в отношении этой категории больных. Традиционно лечением ОКР занимаются психиатры и психотерапевты. Следовательно, при появлении в поле зрения такого «трудного» в диагностическом и терапевтическом отношении больного невролог должен обязательно проконсультировать его у этих специалистов.

Для иллюстрации сказанного приводим две истории одного и того же больного, которому врач-невролог поставил диагноз торсионная дистония (история болезни 1) и провел ему курс со-

ответствующего лечения, которое оказалось не эффективным. При повторной госпитализации, в связи с неэффективностью предыдущего лечения и пересмотром диагностического подхода, больного лечил врач-психиатр расценивший заболевание как ОКР с тиками позднего возраста (история болезни 2) с хорошим терапевтическим эффектом.

История болезни 1. Больной М., 1958 г. р., находился в клинике с 13.09.2010 по 11.10.2010. Жалобы при поступлении: на насильственное запрокидывание туловища назад и вправо, возникающее в вертикальном положении, движениях, эмоциональных нагрузках. Анамнез заболевания: Считает себя больным около 5 лет (начало заболевания в 47 лет), когда появилось насильственное запрокидывание туловища назад. Заболевание носит постепенно прогрессирующий характер. Неоднократно лечился в стационарах различного профиля. Лечение на предыдущих этапах, включая ботулинотерапию, не эффективно. Отмечает незначительный эффект от приема клоназепама. Поступил для лечения методом вестибулярной дерецепции. Объективно — соматически здоров. Неврологический статус: в сознании, без бреда и обмана чувств. Зрачки D=S, фотореакции зрачков(+) живые. Движения глазных яблок в полном объеме. Хоботковый симптом. Симптом Хвостека D>S. Глубокие рефлексы средней живости D = S. Парезов, расстройств чувствительности, патологических стопных знаков нет. Имеется интенционное дрожание при выполнении координаторных проб. Характеристика дистонии: в вертикальном положении определяется насильственное запрокидывание туловища назад и вправо, которому больной бессознательно сопротивляется, в результате чего создается впечатление о клоническом характере гиперкинеза. Угол насильственного наклона туловища кзади достигает 15–20°. В положении лежа дистония исчезает. В сидячем положении для поддержания нормального положения тела вынужден с силой опираться спиной о стену. МРТ — умеренные признаки наружной гидроцефалии, в остальном без патологии, ЭЭГ — локальной очаговости не выявлено, имеются признаки диффузной активации биоэлектрической активности коры головного мозга. НМГ — признаки произвольной тонической активации мышц спины в вертикальном положении в большей степени на уровне L1 — L2 сегментов. Проведено лечение: транстимпанальная химическая вестибулярная дерецепция слева № 5. Развившаяся вестибулопатия купирована приемом бетасерка. При выписке — симптоматика без изменений. Диагноз — Торсионная дистония(G 24.2).

История болезни № 2. Больной М., 1958 г.р. Находился в клинике с 05.05.11. по 29.06.11г. Жалобы при поступлении: повышенное чувство тревоги, нарушения сна, эпизодические снижения настроения, произвольные, насильственные, полиморфные сокращения мышц верхней половины тела с запрокидыванием туловища назад. Анамнез: наследственность не отягощена, старшая сестра

здорова. Раннее детство и развитие без особенностей. В школу пошел с 7 лет, окончил 10 классов, в дальнейшем военно-морское училище. Служил на подводных лодках в северном округе. После выхода в отставку занимался частным бизнесом. Женат, имеет взрослого, здорового сына. Считает себя больным с лета 2005г., когда на фоне стрессовой ситуации появились боли в спине, «запрокидывание верхней половины туловища назад». В дальнейшем присоединились полиморфные тики мышц верхней половины тела. Постоянно лежился, в том числе неоднократно в различных клиниках страны и зарубежья — без видимого эффекта. При поступлении: настроение снижено, тревожен, фиксирован на болезненных ощущениях. Испытывает постоянные тики полиморфного характера всей верхней половины тела. Попытки «сдержать подергивания» усиливают чувство тревоги и общего дискомфорта. Если удается сдержать тики на несколько секунд, то последующие 5-8 минут они усиливаются. Во сне и в горизонтальном положении тики полностью исчезают. Память, мышление, интеллект — без особенностей. Галлюциаторно-бредовых переживаний и суицидных тенденций не определяется. Критика к своему состоянию формальна. Неврологический статус: фотореакция зрачков живая, черепные нервы — без патологии. Снижена конвергенция глазных яблок. Глубокие рефлексы средней живости D=S. Патологических знаков, расстройств чувствительности не выявляется. Координаторные пробы выполняет правильно. В позе Ромберга устойчив. В отделении: на фоне проводимой терапии (небольшие дозы активирующих нейролептиков, антидепрессанты, анксиолитики, витаминотерапия, нейрометаболики) настроение нормализовалось, сон стабилизировался. Тикообразные, насильственные сокращения мышц постепенно уменьшились, вплоть до полного исчезновения. При выписке: настроение ровное, хорошее. Сохраняется легкая тревога по поводу «возможного возвращения болезни». Неврологически — без динамики. Диагноз — обсессивно-компульсивное расстройство с преимущественно выраженным моторным компонентом (F 95.8).

При катанестическом наблюдении (более двух лет) у больного полностью исчезли тики. Из имевшейся ранее симптоматики сохраняются эпизодически появляющиеся ощущения напряжения в мышцах спины (на несколько секунд, во время движения). Как видно из приведенного примера, смена диагностического подхода определила изменение лечебной тактики, и в конечном результате был получен хороший терапевтический эффект.

Выводы

1. Имеется сравнительно редко встречающаяся категория больных с возникновением тиков в зрелом возрасте, представляющих серьезную диагностическую проблему.
2. Эти гиперкинезы следует относить к проявлениям обсессивно-компульсивного круга.

3. По данным дополнительных методов обследования нозоспецифических проявлений тиков позднего возраста не выявляется
4. Развитие тиков позднего возраста в аксиальной мускулатуре определяется онтогенетическими особенностями и соматотопической организацией центральных извилин коры головного мозга.
5. Для решения вопроса о лечебной тактике при ведении этих больных требуется междисциплинарный подход в виде совместного осмотра невролога и психиатра.

Литература

1. Клиническая психотерапия для врачей общей практики / Под ред. проф. Б.Д. Карвасарского. — СПб., — 2008. — 528 с.
2. Лис А. Дж. Тики / Пер. с англ. — М.: Медицина. — 1989. — С. 18–36.
3. Менделевич В.Д., Соловьева С.Л. Неврология и психосоматическая медицина — М. — 2002. — 603 с.
4. Нарышкин А.Г., Галанин И.В., Горелик А.Л., Селиверстов Р.Ю. Дифференциальная диагностика между обсессивно-компульсивными расстройствами (ОКР) с выраженным моторным компонентом и экстрапирамидными нарушениями // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. — 2013. — № 1. — С. 85–89.
5. Никифоров А.С. Неврология. Полный толковый словарь. — Изд.: ЭКСМО. — 2010. — 464 с.
6. Попов Ю.В., Вид В.Д. Современная клиническая психиатрия — М.: «Экспертное бюро-М». — 1997. — 496 с
7. Пушков В.В., И.В. Кравченко. Клиническая динамика и терапия болезни Туретта у детей // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. — 2007. — № 3. — С. 17–18.
8. Чуркин А.А., А.Н. Матюшков. Краткое руководство по использованию МКБ-10 в психиатрии и наркологии. — М.: Издательство «Триада-Х». — 1999. — 238 с.
9. Чутко Л.С. Тики у детей — СПб, ЭЛБИ-СПб. — 2008. — 112 с.
10. Jackson J.H. On some implications of dissolution of the nervous system // Selected Writings of John Hughlings Jackson, V. 2. — N.Y., Taylor J. (ed.). — 1958. — P. 29–44.

Сведения об авторах

Нарышкин Александр Геннадьевич — д.м.н., ведущий научный сотрудник ФГБУ «СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ, ведущий научный сотрудник ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» РАН, профессор кафедры неврологии им. С.Н. Давиденкова ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова МЗ РФ. E-mail: naryshkin56@mail.ru

Галанин Игорь Вениаминович — к.м.н., старший научный сотрудник ФГБУ «СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ. E-mail: garik.galanin@yandex.ru

Горелик Александр Леонидович — к.м.н., научный сотрудник ФГБУ «СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева» МЗ России, старший научный сотрудник ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» РАН. E-mail: gorelik_a@mail.ru

Егоров Алексей Юрьевич — д.м.н., зав. лабораторией нейрофизиологии и патологии поведения ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» РАН, профессор, профессор кафедры психиатрии ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова МЗ РФ. E-mail: draegorov@mail.ru

Игровое биоуправление и стратегии совладающего поведения у детей с патохарактерологическим развитием

Сирота Н.А.*, Тетерина М.Н.**

* МГМСУ им. А.И. Евдокимова,

** Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков, Москва.

Резюме. Исследовалась методика игрового биоуправления у детей с патохарактерологическим развитием как диагностика копинг-поведения. Данные, полученные с помощью игрового биоуправления, сопоставлялись с методикой «Опросник копинг-стратегий». Выявлены сходные результаты при использовании различных методик. Результаты исследования показали эффективность применения игрового биоуправления для диагностики копинг-стратегий у детей младшего школьного возраста.

Ключевые слова: БОС, игровое биоуправление, копинг-поведение, дети, с патохарактерологическим развитием.

Biomangement game and strategy of cooptrating behavior of children with pathodevelopment

Sirota N. A. *, Teterina M. N. **

* MGMSU of. A. I. Evdokimov,

** Cientific and practical center of mental health of children and teenagers, Moscow.

Summary. The technique of game biomangement at children with pathodevelopment as koping-behavior diagnostics was investigated. Result, wich was received by means of game biomangement were compared with technique "A questionnaire of koping-strategy". Correlation connection of applied techniques was established. Results of research showed efficiency of application of game biomangement for diagnostics of koping-strategy at children of younger school age.

Key words: biofeedback, Biomangement game, cooptrating behavior and childrens with pathodevelopment.

В настоящее время необходимо отметить большую численность детей с патологией поведения, в структуре которого ведущее место занимают патохарактерологическое развитие и реакции. Также значительным является обилие кризисных ситуаций, с которыми сталкивается ребенок с патологическими чертами характера, возникающих как сами по себе, так и спровоцированные его поведением. Часто детям сложно справиться с возникшими психотравмирующими событиями, при этом неудачи еще больше усугубляют развитие патологических черт характера и способствуют образованию неправильных форм поведенческого реагирования. Основную роль играют механизмы психологической защиты, которые помогают справиться с ситуацией стресса. В связи с этим стоит задача не только диагностики совладающего поведения, но и коррекция дезадаптивных моделей поведения данной группы детей.

Для диагностики различных состояний, психологических феноменов существуют разные подходы, включающие в себя и опросники, которые, в свою очередь, удобно применять. Но несмотря на очевидные преимущества, они не являются универсальными и не лишены недостатков, так как чем меньше возраст ребенка, тем меньше вербального воспроизведения. Исходя из выше изложенного, представляется актуальным поиск дополнительных методов исследования, ориентированных на наглядно-действенный уровень детей.

Диагностический аспект метода игрового биоуправления до настоящего времени недостаточно изучен и редко применяется в клинике детской психиатрии и медицинской психологии. Существует немало работ, посвященных БОС как методу лечения и коррекции, но относительно редко упоминается о его диагностическом значении. На сегодняшний день все большее значение приобретают психофизиологические методы коррекции и лечения, в том числе метод биоуправления на основе принципа биологической обратной связи (Штарк М.Б.), который как лечебный метод используется со второй половины XX века. БОС (biofeedback) — нефармакологический метод лечения с использованием специальной аппаратуры для регистрации, усиления, модуляции и "обратного возврата" пациенту физиологической информации (Американская ассоциация прикладной психофизиологии и биологической обратной связи). БОС как лечебный метод возник и активно применялся в США в период окончания вьетнамской войны для лечения и коррекции различных заболеваний и недомоганий, таких как мигрень, болезнь Raynaud (холодные руки и ноги), астма, эпилепсия, болезнь Паркинсона, язва, энурез, гипертония и сердечные аномалии, в том числе фибрилляции, экзаменационное беспокойство (Hurwitz, Kahane, Mathieson), ревматоидный артрит, постстрессовые и посттравматические нарушения (Hickling, Sison, Vanderploeg), при различных фобиях, истерии (Clonini, Mattei

1985), а также аддиктивных расстройств у взрослых пациентов. Исследователи обнаружили, что, получая немедленную обратную связь, субъекты могут контролировать широкий спектр физических параметров, включая сердечный ритм, кровяное давление, температуру тела и частоту ритмов мозга (Barber, Dicara, Kaniya, Shapiro & Stouya, 1971—1978) [7].

Изучение обратной связи уходит корнями в учение И.П. Павлова об условных рефлексах и регулирующей роли коры, в теорию функциональных систем, где определена решающая роль обратной связи в регуляции высших приспособительных реакций человека, в сохранении постоянства его внутренней среды П.К. Анохина. В России метод БОС начал развиваться начиная с 70-х годов XX века и использоваться преимущественно для лечения алкоголизма, психосоматических и сексуальных расстройств, психоневрозов. В клинике же детских болезней, а именно в психиатрии, аппараты БОС применялись при лечении функциональных невротических и неврозоподобных расстройств, таких как энурез, заикание, а также для коррекции СДВГ (Ласков Б.И., Креймер А.Я., Миссулович Л.Я.). Однако как диагностический метод стал использоваться относительно недавно (В.Ю. Щербанов, 2010, К.Г. Мажирова, О.А. Джафарова, 2009, О.М. Базанова, 2007, V.E. Wilson, 2006, L. Tompson, M. Tompson, 2007) с помощью различных игровых и мультимедийных представлений процесса, позволяющих моделировать спектр различных стрессовых ситуаций, успешно справиться с которыми можно, лишь задействовав имеющиеся навыки саморегуляции.

Следовательно, стратегии, выявляемые при игровом биоуправлении, могут быть дополнительным диагностическим критерием для психологической оценки копинг-поведения у детей младшего школьного возраста с патохарактерологическим развитием. На сегодняшний день существует только одна методика для данного возраста, направленная на выявление копинг-стратегий у детей — это «Опросник копинг-стратегий», адаптированный Н. А. Сиротой и В. М. Ялтонским в варианте И. М. Никольской и Р. М. Грановской (2006). В то же время изучение особенностей копинг-стратегий в данном возрасте представляется важным и необходимым. Во-первых, у таких детей копинг-стратегии находятся на стадии формирования, а во-вторых, своевременно выявленные особенности поведенческих моделей реагирования могут быть адекватной мишенью психокоррекционной работы.

Целью нашего исследования является изучение и сопоставление стратегий совладающего со стрессом поведения у данной группы детей, изученных с помощью игрового биоуправления и «Опросника копинг-стратегий». Нами было обследовано 20 пациентов: мальчики в возрасте от 10 до 12 лет с диагнозами F 91.1 (несоциализированное расстройство поведения) и F 98.9 (эмоциональное расстройство и расстройство поведения с началом, обычно приходящимся на детский и

подростковый возраст). Диагнозы были выставлены на основе клинико-психологического обследования и наблюдения. В том числе были проведены выше описанные диагностические методики, направленные на выявление ведущих копинг-стратегий.

Были установлены сходные результаты при исследовании ведущих копинг-стратегий детей при использовании различных методов обследования, в том числе и игрового биоуправления и видами копинг-поведения, полученного в ходе психологического исследования.

Для определения различных стратегий поведения, которые ребенок использует в различных стрессовых ситуациях, взят компьютерный вариант игрового биоуправления, который в свою очередь позволяет оценить степень развития и владения навыками саморегуляции под контролем сердечного ритма в различных искусственно созданных ситуациях.

Материалы и методы

Описание методики «игровое биоуправление»: игра базируется на включении в процесс центральных механизмов физиологической регуляции и построена по принципу биологической обратной связи. Сюжет игр управляется ключевым психофизиологическим параметром — частотой сердечных сокращений — с помощью специальных простых датчиков, регулирующих сигнал и передающих его в компьютер. Используется игровой сюжет «ВИРА» — соревнование по подводному погружению, в котором скорость играющего обратно пропорциональна пульсу, являясь психофизиологической моделью стрессовой ситуации в игровой форме. Испытуемый управляет одним из соревнующихся. Его задача — обогнать соперника, скорость которого — это скорость игрока, достигнутая в предыдущей попытке, т. е. испытуемый соревнуется сам с собой. Чтобы обогнать соперника и победить в игре, нужно продемонстрировать навыки саморегуляции и управления своими физиологическими параметрами в стрессовой ситуации. Тестирование проводится в индивидуальном варианте [1].

Диагностическая сессия включает в себя 6 попыток, первая попытка — пробная, ознакомительная, пять попыток — тестовых, по результатам которых выстраиваются профили регулируемых показателей, которые в свою очередь соответствуют определенной ведущей стратегии саморегуляции. Сюжетная игра «ВИРА» включает в себя следующие показатели. Всего выделяется 8 стратегий саморегуляции, которые делятся:

А) эффективные («Стратегия проб и ошибок с выходом на результат» и «Стратегия последовательного обучения»);

Б) неэффективные («Стратегия демотивация»; «Стратегия ригидный результат» и «Стратегия последовательное ухудшение результатов»);

В) промежуточные («Маятниковая стратегия»).

Для исследования копинг-поведения взят «Опросник копинг-стратегий» для детей младшего школьного возраста, разработанный И.М. Никольской и Р.М. Грановской (2006). Опросник состоит из 26 утверждений, которые дети используют, находясь в напряженной или тревожной ситуации. Выявленные копинг-стратегии соотносятся с типами личности (гармоничный, конформный, тревожный, чувствительный, доминирующий, инфантильный, интровертированный). В каждый тип личности входят определенные копинг-стратегии [5].

Процедура проведения методики:

1. Психолог просит детей выбрать те стратегии, которые они используют для снятия внутреннего напряжения и беспокойства.

2. Детям нужно выбрать те стратегии, которые им помогают справиться со стрессовой ситуацией.

3. Затем детям предлагается отдельно написать, что они еще делают, находясь в напряженном состоянии и тревоге.

Результаты и обсуждение

По результатам игрового биоуправления было выявлено: 9 пациентов использовали стратегию «Демотивация» (испытуемый достигал поставленной цели в первой половине сеанса, а затем результат ухудшался), 7 пациентов — «Ригидный результат» (испытуемый не демонстрировал значительных изменений показателя RR-кардиоинтервал), 3 пациента — «Пробы и ошибки с выходом на результат» (испытуемый проигрывал несколько попыток, но к концу сеанса достигал поставленной задачи) и 1 пациент — «Маятниковая динамика» (чередование успешных и неуспешных попыток). Результаты эксперимента показывают, что большинство детей используют пассивные стратегии саморегуляции, такие как: стратегия «Демотивация» и стратегия «Ригидный результат». Стратегия «Демотивация» означает, что таким детям свойственна неустойчивая мотивация, низкая саморегуляция и преобладание психоэмоционального напряжения. В начале первого тестового задания пациенты демонстрировали активность, высокое стремление к достижению результата. Затем эффективность саморегуляции снижалась, т.е. детям становилось сложно одновременно управлять несколькими психофизиологическими параметрами. Стратегия «Ригидный результат» свидетельствует, что у таких детей преобладает низкая способность к стрессоустойчивости и слабая регуляция своего эмоционального состояния. Они отличаются снижением способности самостоятельно планировать деятельность и поведение, избирают стереотипный подход к решению проблем, не способны к эффективной деятельности в неопределенных условиях, им сложно управлять своими переживаниями, они не умеют абстрагироваться от волнительной ситуации [1]. Уже на первых этапах тестирования ребенок показывал сниженную способность к саморегуляции, затрачивая большое количество времени для

приведения себя в спокойное состояние. Как видно из проведенного исследования, большинство пациентов используют «неэффективные» стратегии саморегуляции, которые, в свою очередь, препятствуют их социальной адаптации. Лишь некоторые пациенты используют «промежуточные», к которым относится стратегия «Маятниковая динамика» (у детей преобладает неустойчивость навыков саморегуляции, повышенный уровень тревожности и эмоционального напряжения).

По результатам методики «Опросника копинг-стратегий» было выявлено, что наиболее часто используемые пациентами стратегии для снятия внутреннего напряжения и беспокойства оказались следующие копинг-стратегии: «плачу, грущу» (18 пациентов); «бью, ломаю или швыряю вещи» (12 пациентов); «схожу с ума» (13 пациентов); «играю во что-нибудь» (10 пациентов).

Копинг-стратегии соотносились с определенными типами личности. В нашем исследовании у большинства испытуемых преобладают следующие типы.

- Доминирующий тип (характерные личностные свойства таких детей: напряженность, тревожность, низкий самоконтроль, возбудимость, склонность к риску). Выше описанные особенности не позволяют ребенку произвольно расслабиться и справиться со стрессовой ситуацией. Для того, чтобы снизить уровень напряженности, дети используют следующие копинг-стратегии — «плачу, грущу»; «бью, ломаю или швыряю вещи»; «схожу с ума»; «остаюсь сам по себе один», которые содержат агрессивность, и в свою очередь являются дезадаптивными.
- Интровертированный тип (дети данного типа отличаются замкнутостью, неуверенностью в себе, тревожностью и робостью). У них также отмечают возбудимость, низкий самоконтроль, а главное — у них преобладает склонность к отрицательным переживаниям. В ситуациях стресса дети с данным типом плохо контролируют свои аффективные импульсы, обнаруживают трудности адаптации. К интровертированному типу личности подходят следующие стратегии: «плачу, грущу»; «бью, ломаю или швыряю вещи»; «схожу с ума»; «остаюсь сам по себе один»; «смотрю телевизор».
- Инфантильный тип (для ребенка типичны: замкнутость, неуверенность в себе, робость, низкий самоконтроль, низкий уровень интеллекта, напряженность). Выделяют два типа инфантильных детей: 1-й тип — моторно-расторможенные; 2-й тип — апатичные, которые отличаются от первой группы чувствительностью, повышенной тревожностью, и чуть более сдержаны. Они часто используют такие копинг-стратегии, как: «остаюсь сам по себе один»; «смотрю телевизор»; «играю во что-нибудь» [5].

В данном эксперименте описаны особенности стратегий, которые используют младшие школьники для того, чтобы снять внутреннее напряжение, снизить уровень тревоги и беспокойства. Выявленные стратегии соответствуют определенным типам личности, что позволяет учитывать и впоследствии планировать коррекционную работу, направленную на развитие саморегуляции. Эти результаты можно учитывать и использовать при проведении метода игрового биоуправления и соотносить данные после проведенных тренингов.

Таким образом, по результатам пробного исследования с проведением выше описанных методик можно говорить, что дети с патохарактерологическим формированием предпочтительнее используют неадаптивные паттерны поведения, они не умеют контролировать свое психо-эмоциональное состояние, им свойственна импульсивность в поступках, возбудимость, тревожность и неуверенность в себе. Возможность исследовать стратегии в игровом биоуправлении дополняет полученные данные с помощью «Опросника копинг-стратегий».

Такого рода исследования представляются попыткой поиска диагностического инструмента для выявления ведущих копинг-стратегий у детей младшего школьного возраста. С целью более объективной оценки и надежности резуль-

татов планируется дальнейшее изучение метода игрового биоуправления у детей с различными нозологическими состояниями в соответствии со средней статистической нормой. Для того чтобы закрепить правильные модели защиты, механизмы совладания, которые позволят ребенку в дальнейшем наиболее успешно справляться с возникающими кризисными ситуациями и сохранить адаптацию в социуме, необходимо прежде всего, выявить особенности копинг-поведения. Но так как ребенку во многом легче воспринимать невербальную информацию, с учетом эры компьютерных технологий метод игрового биоуправления удобен в применении, прост в анализе, вызывает положительную обратную связь у детей и является объективной информацией полученных данных. Дети могут наблюдать за процессом проведения тренинга и соотносить результаты со своими психофизиологическими параметрами. С помощью метода игрового биоуправления можно моделировать различные условия и ситуации для получения адекватной оценки степени готовности к оптимальному функционированию в стрессовых ситуациях. На основании результатов тестирования можно прогнозировать успешность и качество реализации процессов саморегуляции ребенка с целью своевременной психопрофилактической работы.

Литература

1. «Диагностика стратегий саморегуляции и стрессоустойчивости методами игрового биоуправления». Методическое руководство (Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики). Сибирское отделение РАН. Новосибирск. — 2011. — 26 с.
2. Креймер А.Я., Ласков Б.И. Энурез. — М. — 1975. — 222 с.
3. Ласков Б.И. Лечение ночного недержания мочи методом воспитания условного рефлекса. — М. — 1952. — С. 32-39.
4. Миссулович Л.Я. Лечение заикания: Монография. — М. — 1988. — 26 с.
5. Никольская И.М., Грановская Р.М. Психологическая защита у детей. — СПб.: Речь. — 2006. — 352 с.
6. Павлов И.П. Учение об условных рефлексах. — М. — 1936. — 250 с.
7. Редько Н.Г. Методика лечения психосоматических заболеваний с использованием систем игрового биоуправления. — ГУ НИИМББ СО РАН, г. Новосибирск. — 2006.
8. Сирота Н.А. Копинг-поведение в подростковом возрасте. Дис. д-ра мед. наук. — Бишкек. — 1994. — 215 с.
9. Фрейджер Р., Фейдимен Д. Личность. Теории, упражнения, эксперименты / Пер. с англ. СПб: ПРАЙМ — ЕВ — РОЗНАК. — 2004. — 608 с.
10. Штарк М.Б., Скок А.Б. Набор методических материалов по биоуправлению. Новосибирск.: Институт молекулярной биологии и биофизики. — 1999. — С. 8-62.
11. Hickling E.J., Sison G.F. Jr., Vanderploeg R.D. Treatment of posttraumatic stress disorder with relaxation and biofeedback training. — 1986. — P. 125-134.
12. Hurwitz Louise R., Kahane Jonathan Mathieson. The effect of EMG biofeedback and progressive muscle relaxation on the reduction of test anxiety. — 1986. — P. 353-400.

Сведения об авторах

Сирота Наталья Александровна — д.м.н., профессор, декан факультета клинической психологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва. E-mail: Sirotan@mail.ru

Тетерина Марина Николаевна — клинический психолог в НПЦ психического здоровья детей и подростков, Москва. E-mail: Marishat@list.ru



ГЕДЕОН РИХТЕР ПСИХИАТРИЯ
для комплайенса

Ленуксин[®]
эсциталограм



**БЫСТРОЕ
УЛУЧШЕНИЕ**

В ЛЕЧЕНИИ ТЯЖЕЛЫХ ДЕПРЕССИЙ



ГЕДЕОН РИХТЕР

68

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия): г. Москва 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8
Тел.: (495) 987-15-55. Факс: (495) 987-15-56 E-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru

Современные психофармакотерапевтические подходы к коррекции негативных расстройств у больных шизофренией

Данилов Д.С.

Клиника психиатрии им. С.С. Корсакова и Научно-образовательный клинический центр «Психическое здоровье» ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова.

Резюме. Представлены данные о возможности применения различных групп психотропных средств для коррекции негативных расстройств при шизофрении. В сравнительном аспекте обсуждена эффективность типичных и атипичных нейролептиков, антидепрессантов, ноотропов и психостимуляторов. Проведен анализ механизмов развития их антинегативного действия. Предложены основы дифференцированного подхода к терапии. Очерчены направления для дальнейшего изучения вопроса возможности коррекции негативной симптоматики.

Ключевые слова: шизофрения, негативная симптоматика, методы коррекции, типичные нейролептики, биполярные нейролептики, дезингибирующие нейролептики, инцизивные нейролептики, атипичные нейролептики с серотонин-дофаминовым механизмом действия, атипичные нейролептики — частичные агонисты дофаминовых рецепторов, антидепрессанты, ноотропы, психостимуляторы.

Modern psychopharmacotherapeutic approaches to the correction of negative symptoms for patients with schizophrenia

Danilov D.S.

S.S. Korsakov Clinic of Psychiatry and Mental Health Research, Education and Clinical Center, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Summary. There is a data presents on the possibility of using various groups of psychotropic drugs for the correction of negative symptoms in schizophrenia. In a comparative perspective the effectiveness of typical and atypical neuroleptics, antidepressants, nootropic drugs and psychostimulants is discussed. The analysis of the mechanisms of development of their antinegative actions is presented. The framework for a differentiated approach to therapy is proposed. Areas are defined for further study of correction of negative symptoms possibility.

Key words: schizophrenia, negative symptoms, methods of correction, typical neuroleptics, bipolar neuroleptics, disinhibiting neuroleptics, incisive neuroleptics, atypical neuroleptics with dopamine-serotonin mechanism of action, atypical neuroleptics — dopamine receptors partial agonists, antidepressants, nootropic drugs, psychostimulants.

Проблема возможности лекарственной коррекции негативных расстройств у больных шизофренией привлекает внимание исследователей и врачей-практиков с момента появления первых представителей психотропных средств. История ее разрешения прошла несколько этапов — от эмпирического обнаружения у ряда средств способности ослаблять проявления эмоционально-волевого обеднения до целенаправленного создания препаратов с антинегативным эффектом. Для коррекции негативных расстройств предложено использовать практически все классы психотропных средств. Наиболее доказанной признается эффективность нейролептиков. Надежды на достижение успеха лечения возлагаются на антидепрессанты. Довольно широко обсуждается возможность использования ноотропов, церебропротекторов и аминокислот с нейрохимической активностью. Несмотря на то, что популярны в прошлом психостимуляторы и холинэргические средства в настоящее время в клинической практике почти не применяются, продолжается изучение их эффективности. На-

стоящий критический обзор представляет собой попытку систематизации современных данных о возможности использования некоторых классов психотропных средств при лечении больных шизофренией, состояние которых определяется негативной симптоматикой.

Применение типичных нейролептиков

Надежды на возможность коррекции негативной симптоматики появились вскоре после создания первых нейролептиков — алифатических фенотиазинов. Исследования, проведенные в 50–60 гг. XX в., продемонстрировали, что их применение приводит к эмоциональной и двигательной активизации больных и их последующей ресоциализации¹ [15, 27, 45]. Особенно

¹ Одновременно с этим наблюдением появились сообщения, что длительная нейролептическая терапия может приводить к усилению тяжести негативной симптоматики. Это явление стало рассматриваться как следствие побочных эффектов терапии (психической заторможенности, акинезии, нейролептической астении и депрессии).

отчетливо этот эффект прослеживался в активной стадии заболевания (острые приступы, обострения, непрерывные активно текущие формы) и при дефектных состояниях с продуктивной симптоматикой (параноидный дефект, вторичная кататония) [16, 18, 64]. Однако дальнейший прогресс в области изучения спектра клинической активности нейролептиков позволил констатировать, что эффективность их первых представителей была связана не с нивелировкой симптомов «первичного дефекта», а с ослаблением тяжести вторичных негативных расстройств, ассоциированных с продуктивной симптоматикой (недоступность, пассивный негативизм, ступорозные состояния, нарушения стройности мышления и т. д.). В настоящее время очевидно, что этой способностью в той или иной степени обладают все антипсихотические средства. Недавно проведенный метаанализ вновь продемонстрировал эффективность типичных нейролептиков (галоперидол) при коррекции негативных расстройств [48].

Значительное расширение представления о возможности коррекции негативных расстройств произошло после появления инцизивных антипсихотических средств. Было обращено внимание, что применение низких доз бутирофенонов и пиперидиновых фенотиазинов, недостаточных для ослабления тяжести продуктивной симптоматики, вызывает быстрое развитие активирующего эффекта. Позже подобный спектр активности был описан для некоторых представителей тioxантенов (флупентиксол) [9]. Таким образом, появилась концепция биполярности действия инцизивных нейролептиков (ослабление проявлений психоза при использовании терапевтических доз и стимулирующее действие при использовании низких доз) [46]. Нейрохимическим доказательством ее правомерности стали результаты экспериментальных исследований, свидетельствующих о стимулирующем влиянии низких доз инцизивных нейролептиков на дофаминергическую систему за счет блокады пресинаптических дофаминергических рецепторов (D2Short-иD3-рецепторы [7]) и усиления выброса дофамина в синаптическую щель [46]. Учитывая появление теории развития негативных расстройств вследствие дофаминергической гипofункции в лобной коре [41, 47], применение низких доз инцизивных нейролептиков стало считаться патогенетически оправданным. Однако нельзя полагать, что прямое стимулирующее действие является единственным объяснением эффективности такой терапии. Эмоциональная и волевая активизация может быть следствием нивелировки «фармакогенного дефекта», происходящей при последовательном снижении дозы нейролептика в процессе стабилизации лекарственной ремиссии. Ослабление проявлений негативной симптоматики, отмечаемое у ранее не леченых больных [25], может происходить из-за снижения тяжести продуктивных расстройств, т. е. применение невысоких доз нейролептиков в некоторых случаях все-таки является достаточным для достижения нейролептического поро-

га — уровня блокады дофаминергических рецепторов, необходимого для развития антипсихотического эффекта. При простой форме шизофрении эффективность инцизивных нейролептиков также может объясняться ослаблением выраженности «стертой» продуктивной (аффективной, невротоподобной, психопатоподобной) симптоматики. Необходимо учитывать, что в некоторых случаях эмоционально-волевое «оживление» при применении низких доз нейролептиков в период лекарственной ремиссии может быть предвестником обострения заболевания, связанного с фармакогенной стимуляцией дофаминергической системы или, чаще, с недостаточной мощностью противоречидивного эффекта терапии.

Концепция биполярного действия тесно связана с представлением о способности некоторых антипсихотических средств вызывать развитие стимулирующего эффекта в широком диапазоне доз (дезингибирующие нейролептики). Считается, что наиболее ярко дезингибирующий эффект проявляется в профиле терапевтической активности пимозид, дикарбина и метофеназина² [3, 4, 11, 19]. Иногда к этой группе нейролептиков относят сульпирид [25]. Стимулирующий эффект дезингибирующих нейролептиков проявляется способностью ослаблять вялоапатические и астеноадинамические проявления негативных расстройств. Описаны особенности их антинегативного действия. Например, эффективность сульпирида в большей степени адресуется к астенической³ [33], а дикарбина — к апатической симптоматике [3]. Антинегативный эффект дезингибирующих нейролептиков сочетается с мягкой антипсихотической активностью, направленной на симптоматику невротического регистра (невротоподобные, аффективные, психопатоподобные расстройства). В этой связи они иногда обозначаются как нейролептики узкого спектра действия. Особенность профиля психотропной активности дезингибирующих нейролептиков иногда пытаются объяснить уникальными нейрохимическими механизмами. Однако обсуждение этого вопроса может быть излишним, если обратить внимание на отсутствие принципиальных различий спектров психотропного действия дезингибирующих и биполярных нейролептиков. Действительно, активирующий эффект дезингибирующих нейролептиков проявляется в широком диапазоне терапевтических доз, применение которых не позволяет ослабить тяжесть психотической симптоматики. Использование их более высоких доз, эффективных при лечении психозов, небезопасно из-за высокого риска развития соматических осложнений. Эти наблюдения свидетельствуют, что стимулирующее действие дезингибирующих нейролептиков может

² Пимозид, дикарбин и метофеназин в настоящее время в России не используются.

³ Известен спор об отнесении астении, наблюдающейся у больных шизофренией, к продуктивной или негативной симптоматике. В настоящее время считается, что в постпроцессуальный период при условии стабильности психического состояния астению следует считать проявлением негативных расстройств [32].

объясняться не особенным профилем их нейрохимической активности, а теми же механизмами, которые лежат в основе клинических эффектов низких доз биполярных антипсихотических средств.

Применение атипичных нейролептиков с серотонин-дофаминовым механизмом действия

На современном этапе развития психофармакотерапии шизофрении для коррекции негативных расстройств обычно используются атипичные нейролептики с дофамин-серотониновым механизмом действия. Распространено мнение, что они в большей степени ослабляют проявления негативной симптоматики, чем типичные антипсихотические средства. Однако строгих доказательств их эффективности в отношении первичных негативных расстройств, несмотря на более чем двадцатилетнюю историю применения, нет [37]. Вполне вероятно, что активирующее действие атипичных нейролептиков определяется теми же механизмами, которые лежат в основе стимулирующего эффекта типичных антипсихотических средств, но при наличии некоторых отличий. Атипичные нейролептики в меньшей степени способствуют развитию вторичной негативной симптоматики, обусловленной фармакогенным фактором, из-за слабой выраженности психических и неврологических побочных эффектов. Предполагается, что широкий профиль их терапевтической активности в отношении продуктивных расстройств (вероятная способность ослаблять симптомы депрессии [75]) определяет возможность более глубокой нивелировки ассоциированной с ними вторичной негативной симптоматики⁴.

Отсутствие строгих доказательств эффективности атипичных нейролептиков в отношении первичной негативной симптоматики [37] все-таки не исключает возможности такого их эффекта. Его пытаются объяснить их серотонинергической активностью и гипотезой о роли серотонинергической системы в патогенезе шизофрении. С этим же механизмом связывается предполагаемая способность атипичных нейролептиков ослаблять симптомы депрессии. Однако некоторые атипичные антипсихотические средства (амисульприд) не обладают серотонинергической активностью. Их антинегативное действие объясняется теми же механизмами, которые лежат в основе стимулирующего эффекта дезингибирующих нейролептиков (сульпирид). Это подтверждает правомерность распространяющегося в последнее время мнения об условности противопоставления понятий «типичные» и «атипичные» нейролептики.

Несмотря на общепринятое выделение в спектре психотропной активности различных нейролептиков специфического антинегативного

действия, необходимо учитывать важную роль в ослаблении негативных расстройств их глобально-антипсихотического эффекта — «целостного... гармоничного... воздействия на все многообразие психопатологических проявлений заболевания» [4]. При его реализации состояние улучшается постепенно. Первоначально ослабляется тяжесть психотических расстройств и ассоциированных с ними вторичных негативных симптомов. В дальнейшем происходит «отщепление» остаточной продуктивной симптоматики субпсихотического и невротического регистров и консолидация структуры мышления (ослабление когнитивных нарушений). В этот же период наблюдается нивелировка продуктивных и вторичных негативных расстройств, связанных с реакцией личности на болезнь. В результате на первый план в той или иной степени выступает истинная негативная симптоматика, представленная пока еще яркими картинами «простого дефицита» (апатический, аутистический, астенический варианты ремиссии). Дальнейшая активизация компенсаторных биологических механизмов, возобновление психологического взросления, прерванного активной фазой болезни, и социальное влияние среды приводят к медленному ослаблению проявлений «чистого» дефекта и дальнейшей ресоциализации больных. В результате состояние стабилизируется на этапе клинической и функциональной ремиссии с минимальной выраженностью негативных расстройств⁵ и хорошей социальной адаптацией (синдромальная ремиссия). В немногих случаях формируется клиническая и функциональная интермиссия (или полная лекарственная ремиссия).

Описанный процесс обычно затягивается на несколько лет. Его длительность первоначально зависит от адекватности проводимой терапии, т. е. правильного соотношения степени прогрессивности заболевания и силы общего антипсихотического эффекта нейролептика. Учитывая классическую точку зрения о том, что нейролептическая терапия ускоряет «прохождение» больного через активную фазу болезни, можно полагать, что применение наиболее мощных антипсихотических средств способствует более быстрому формированию картины «чистого дефекта». Это предположение находит подтверждение в результатах клинических исследований [13]. Одновременно длительность протекания последнего этапа поступательного улучшения состояния зависит от степени активности нелекарственных ресоциализирующих воздействий. Описанная динамика может наблюдаться при различных формах шизофрении (за исключением ее злокачественного течения) при условии, если лечение было начато вскоре после ее манифестации и затем не прерывалось. К сожалению, низкое качество комплаенса, характерное для больных шизофренией, часто пре-

⁴ Ослабление симптомов депрессии может наблюдаться при применении некоторых типичных нейролептиков, например флулентиксола. Однако оно происходит при использовании очень низких его доз (от 1 до 3 мг/сут), недостаточных для развития общего антипсихотического действия.

⁵ Установить, являются ли остаточные негативные расстройства следствием перенесенного психоза, длительного течения болезни исподволь до развития манифестного приступа или личностных особенностей индивидуума с шизофреническим диатезом, практически невозможно.

пятствует возможности реализации описанного процесса. Прекращение лечения и последующий переход течения заболевания в новую активную фазу определяют бесполезность предшествующих индивидуальных достижений терапии, а дальнейшее формирование хронических симптомокомплексов значительно ухудшает прогноз [39, 64] даже при повторном проведении длительной систематической терапии современными, в т. ч. атипичными нейролептиками [26].

Применение атипичных нейролептиков — частичных агонистов дофаминовых рецепторов

Несмотря на достижения современной психофармакотерапии, эффективность различных типичных и «дофамин-серотониновых» атипичных нейролептиков при коррекции негативных расстройств ограничена. Парадоксально, но случаи значительного улучшения состояния больных в настоящее время наблюдаются с такой же частотой, как полвека назад. При современных методах лечения интермиссии формируются примерно у 7%, а синдромальные ремиссии — у 46% больных [26]. Полвека назад эти показатели составляли около 9% и 47% [17]⁶. Одновременно результатам современных исследований, подобно исследованиям полувекковой давности [64], свидетельствуют, что наиболее адекватная психофармакотерапия нивелирует негативную симптоматику в каждом случае лишь до определенного предела [13, 31], который значительно повышается при длительном хроническом течении болезни [26].

Наряду с недостаточной эффективностью современных методов терапии возможность их применения ограничивается другими факторами. Общий антипсихотический эффект при лечении дезингибирующими и низкими дозами биполярных нейролептиков часто недостаточен для сдерживания прогрессирования шизофрении. Редкие наблюдения применения очень низких доз дезингибирующих нейролептиков, при которых состояние больных длительное время остается устойчивым, вероятно, следует расценивать как случаи нелекарственных ремиссий, поскольку полная отмена терапии обычно не приводит к повторному ухудшению состояния. Высказывается мнение о недостаточной силе общего антипсихотического эффекта «дофамин-серотониновых» атипичных нейролептиков у некоторых групп больных [13]. Приводятся данные, что такая терапия лишь «приглушает» активную фазу заболевания и не приводит к формированию ремиссий высокого качества. Косвенно это свидетельствует о слабости их антинегативного действия, ассоциированного с общей антипсихотической активностью. Развитие фармакогенной астении, описанной при при-

менении типичных и атипичных нейролептиков, может усиливать тяжесть негативных расстройств и ошибочно квалифицироваться как астеническая симптоматика периода ремиссии (астеническая ремиссия). Наконец, метаболические и эндокринные нарушения, развивающиеся при использовании типичных и атипичных нейролептиков, часто приводят к снижению качества комплаенса или обуславливают необходимость прекращения лечения по медицинским показаниям.

Ограниченные возможности коррекции негативных расстройств современными антипсихотическими средствами определяют необходимость поиска их новых представителей, наделенных большей эффективностью. Последним достижением в этом направлении стало создание атипичных нейролептиков — частичных агонистов дофаминовых рецепторов. В течение последнего десятилетия эту группу составляет единственный представитель — арипипразол. В настоящее время регистрацию в ряде стран проходит еще один частичный агонист дофаминовых рецепторов — карипразин. Считается, что реализация нейрохимических эффектов этой группы нейролептиков зависит от степени активности дофаминергической системы (вне связи с диапазоном используемых доз). При ее избыточной активности они блокируют постсинаптические дофаминовые D2Long-рецепторы, причем с такой же силой, как галоперидол (K_i для D2-рецепторов: арипипразол — 2,3 нмоль, галоперидол — 2,4 нмоль⁷) [55], а при ее недостаточной активности — стимулируют пресинаптические D2Short- и D3-рецепторы. Таким образом, механизм действия частичных агонистов дофаминовых рецепторов фактически выгодно сочетает нейрохимические свойства различных доз инцизивных биполярных нейролептиков и дезингибирующих нейролептиков. В соответствии с теорией развития продуктивных и негативных расстройств в связи с гиперфункцией или гипофункцией дофаминергической системы в различных областях головного мозга [41, 47], клинические эффекты частичных агонистов дофаминовых рецепторов должны проявляться одновременным ослаблением тяжести продуктивной и первичной негативной симптоматики. Считается, что они обладают активностью только при нарушении функции дофаминергической системы и инертны при ее физиологическом функционировании. С этим явлением связывается редкость развития при их применении экстрапирамидных и эндокринных расстройств. Таким образом, учитывая экспериментальные данные, терапия шизофрении частичными агонистами дофаминовых рецепторов в настоящее время представляется наиболее патогенетически обоснованной.

Одновременно с дофаминергической активностью частичные агонисты дофаминовых рецепторов обладают аффинитетом к рецепторам серотонина [60, 72]. Это их свойство не является

6 Правомерность сравнения результатов этих исследований определяется схожестью методик их проведения. Сопоставить частоту различных типов синдромальных ремиссий невозможно из-за различия их типологического деления и неполноты количественных данных в одном из исследований.

7 Сопоставимость величин K_i арипипразола и галоперидола косвенно свидетельствует о равной мощности их общего антипсихотического эффекта.

уникальным для механизма действия антипсихотических средств. Подобным эффектом обладают «дофамин-серотониновые» атипичные и некоторые типичные (хлорпромазин, хлорпротиксен) нейролептики. Однако, учитывая сочетание в механизме действия частичных агонистов дофаминовых рецепторов серотонинергической и уникальной дофаминергической активности, можно предположить, что их антинегативный эффект проявляется ярче, чем у других антипсихотических средств.

Опыт применения частичных агонистов дофаминовых рецепторов при лечении шизофрении в настоящее время сравнительно невелик [44, 58] и ограничивается результатами исследований эффективности и безопасности терапии арипипразолом. Опыт использования других представителей этой группы нейролептиков пока получен только при проведении клинических испытаний. Результаты зарубежных исследований, спланированных и проведенных с учетом принципов доказательной медицины, свидетельствуют о высокой эффективности арипипразола при коррекции негативной симптоматики. Применение арипипразола ослабляет ее тяжесть в большей степени, чем использование типичных антипсихотических средств и некоторых «дофамин-серотониновых» атипичных нейролептиков [53, 56, 57, 61]. Это наблюдение свидетельствует о том, что реализация антинегативного эффекта арипипразола осуществляется с участием более глубоких механизмов, чем при применении других антипсихотических средств. Быстрота наступления эффекта (в течение нескольких месяцев) при назначении арипипразола в период стабильной лекарственной ремиссии [14] свидетельствует о его самостоятельности в спектре психотропной активности препарата⁸. Одновременное ослабление тяжести продуктивных и негативных расстройств у больных, «проходящих» через активную фазу заболевания (острый приступ, обострение, непрерывное хроническое течение) [50, 56, 57], демонстрирует наличие у арипипразола вторичного антинегативного эффекта, связанного с редукцией продуктивной симптоматики. Определенный вклад в развитие антинегативного действия может приносить предположительная эффективность арипипразола в отношении симптомов депрессии [20]. Вероятно, важную роль в ослаблении негативных расстройств играет инцизивное действие терапии. Высокая мощность общего антипсихотического эффекта частичных агонистов дофаминовых рецепторов подтверждается результатами сравнительных исследований, свидетельствующих о сопоставимости ослабления тяжести продуктивной

⁸ Речь не идет об активизации больных, иногда наступающей уже в первые дни лечения и связанной с феноменом «рикошета» вследствие отмены предшествующей терапии, с избыточной агонистической активностью арипипразола к «гиперчувствительным» (вследствие предшествующей терапии) дофаминовым рецепторам или с явлением недостаточной блокады дофаминовых рецепторов из-за длительности периода достижения равновесной концентрации арипипразола.

симптоматики, сроков достижения терапевтического эффекта и числа респондеров при применении арипипразола и инцизивных типичных нейролептиков у больных, «проходящих» через активную фазу заболевания [50, 53, 57]. Антинегативное действие арипипразола связано не только с особенностями спектра его психотропной активности. Хорошая переносимость терапии, которая подтверждается во всех исследованиях, обуславливает низкую вероятность развития фармакогенной негативной симптоматики.

К сожалению, представленные соображения о психопатологических механизмах развития антинегативного эффекта частичных агонистов дофаминовых рецепторов пока являются предварительными в связи с отсутствием результатов исследований, детально изучающих зависимость эффективности терапии от различных клинико-психопатологических факторов — синдромальной формы шизофрении, типа ее течения, этапа болезненного процесса, его длительности и т. д. (в т. ч. в сравнении с другими нейролептиками). Скромное число отечественных исследований, методика проведения которых традиционно основывается на клинико-психопатологическом подходе, пока не позволяет подтвердить представленные предположения. Однако некоторые их результаты выглядят довольно интересными. Например, отмечается, что терапия арипипразолом у больных без признаков обострения заболевания ослабляет тяжесть не только эмоционально-волевого снижения, но и психопатоподобных расстройств [34], которые в данном случае квалифицируются как проявление негативной симптоматики. Интерес представляют случаи высокой эффективности терапевтических доз арипипразола у больных кататонической шизофренией [59, 74]. Особое внимание привлекает описание стойкого улучшения состояния больной с кататоническим ступором при лечении арипипразолом в дозе 3 мг/сут (!), у которой предшествующая электросудорожная и нейролептическая терапии были неэффективными [69]. Это наблюдение наиболее ярко описывает наличие у арипипразола растормаживающего действия (одного из компонентов антинегативного эффекта), который впервые наблюдался в 1956 г. французскими психиатрами при применении прохлорперазина у больных кататонической шизофренией.

Применение антидепрессантов

Первые данные об эффективности антидепрессантов — средств трициклического ряда (ТЦА) и необратимых ингибиторов моноаминоксидазы (ИМАО) — при лечении негативной симптоматики появились в конце 50-х гг. XX в. [51, 52]. Использование ТЦА (имипрамин) не получило распространения из-за известного риска усиления тяжести продуктивных психотических расстройств. Необратимые ИМАО (ниаламид) использовались гораздо шире [3, 4]. Позже для ослабления тяжести негативной симптоматики

было предложено применять гетероциклические антидепрессанты и обратимые ИМАО, обладающие «мягкой» антидепрессивной активностью (пипофезин, мапротилин, метралиндол⁹). Такая терапия считалась эффективной и безопасной [3, 4, 11, 29]. Были установлены особенности спектров «антинегативной» активности антидепрессантов первого поколения. Предполагалось, что применение ниамида способствует ослаблению тяжести апато-абулических [4], а пипофезина — астенических расстройств [4, 29]. Эффективность применения переселенных антидепрессантов связывалась с их стимулирующим эффектом¹⁰ [3, 29]. С позиции современных нейрхимических представлений о патогенезе шизофрении, способность представителей первого поколения антидепрессантов сглаживать проявления негативной симптоматики объясняется их активирующим влиянием на серотонинергическую и дофаминергическую системы¹¹.

Следующий этап изучения эффективности антидепрессантов при коррекции негативной симптоматики был связан с появлением селективных ингибиторов обратного нейронального захвата серотонина (СИОЗС). Целесообразность их применения обосновывается данными экспериментальных исследований, свидетельствующими об участии серотонинергической системы в патогенезе шизофрении [40, 54]. Однако результаты клинических исследований эффективности СИОЗС выглядят довольно противоречивыми [5]. Получены данные о различной силе их «антинегативной активности» и о полном отсутствии терапевтического эффекта. Результаты современных метаанализов свидетельствуют о незначительной эффективности большинства СИОЗС при лечении больных, состояние которых определяется негативными расстройствами [70]. Интересны данные, что применение СИОЗС не приводит к объективному ослаблению тяжести негативных расстройств, но сопровождается улучшением состояния при самооценке больными [5]. Необходимо признать, что методические недочеты многих исследований не позволяют окончательно оценить эффективность СИОЗС. Отсутствуют данные о зависимости эффективности терапии от клинических особенностей негативной симптоматики (тяжесть, психопатологическая структура). Не проведен анализ взаимосвязи между эффективностью лечения и особенностями спектров психотропной активности СИОЗС (прежде всего, соотношением «стимулирующее / седативное» действие). Современные «объективные» стандартизированные шкалы недостаточно чувствительны для оценки некоторых проявлений негативных расстройств, в отношении которых эффективность антидепрессантов

может быть довольно высокой (дефектная деперсонализация, астения).

В 2010 г. был проведен метаанализ исследований эффективности различных антидепрессантов (миртазапин, ребоксетин, миансерин, тразодон, ритансерин, циталопрам, флуоксетин, флувоксамин, пароксетин и сертралин) при коррекции негативных расстройств [70]. Установлено, что терапия флуоксетином, тразодоном и ритансерином¹² (в комбинации с нейрорептиками) способствует ослаблению тяжести негативной симптоматики. Наибольшая эффективность отмечена при лечении ритансерином, наименьшая — флуоксетином. Высокая эффективность тразодона и ритансерина объясняется авторами выраженной серотонинергической и дофаминергической активностью, что, по их мнению, является доказательством первичности антинегативного действия этих средств. Одновременно высказывается предположение, что данные о незначительной эффективности других антидепрессантов, могут быть лишь следствием недостаточности числа рандомизированных контролируемых исследований их применения для коррекции негативных расстройств [70]. Интерес представляют результаты систематического Кокрейновского обзора, опубликованного в 2006 г., позволяющие сделать вывод, что терапия современными антидепрессантами более эффективна в отношении аффективных проявлений негативной симптоматики, чем в отношении волевых нарушений [68].

Несмотря на то что результаты некоторых исследований свидетельствуют об эффективности антидепрессантов при коррекции негативной симптоматики, нельзя исключить, что в ряде случаев улучшение состояния больных связано всего лишь с ослаблением тяжести депрессии. Это предположение основывается на известном факте о чрезвычайной сложности дифференцирования¹³ негативных расстройств и депрессии в период лекарственных ремиссий при шизофрении [10]. Например, апатическая, адинамическая или астеническая субдепрессии могут быть практически неотличимы от апатического, абулического или астенического вариантов дефицитарной симптоматики.

Применение ноотропов

Способность ноотропных средств ослаблять тяжесть проявлений негативных расстройств была отмечена вскоре после их введения в клиническую практику [73]. В ряде современных сравнительных исследований показано, что терапия некоторыми ноотропами (пирацетам) в комбинации с типичными нейрорептиками (галоперидол, трифлуоперазин) нивелирует астенодинамическую и апатоабулическую симптоматику в период лекарственных ремиссий в большей степени, чем

⁹ Метралиндол в настоящее время в России не используется.

¹⁰ Некоторые исследователи относят пипофезин к седативным антидепрессантам.

¹¹ Этим механизмом нельзя объяснить эффективность мапротилина, поскольку он обладает преимущественно норадреналинергической активностью.

¹² Тразодон и ритансерин в России не применяются.

¹³ Хорошо известен факт различных методических трудностей, возникающих при изучении психопатологии негативной симптоматики и эффективности методов ее коррекции [13, 38].

нейролептическая монотерапия [1, 8, 66]. Этот эффект наблюдается при применении широкого диапазона доз пираретама [8, 29, 66], однако считается, что с повышением дозы эффективность терапии возрастает [8]. Предполагается, что использование пираретама, пиритинола и деанолаацеглумата более эффективно в случаях неглубоких проявлений негативных расстройств — астенодинамической, а не апатоабулической симптоматики [10, 12, 23]. Подчеркивается, что «антинегативный эффект» при лечении пираретамом (в течение нескольких месяцев) устойчив и сохраняется более длительно, чем «антинегативное действие» психостимуляторов неамфетаминового ряда [8, 11].

Ослабление тяжести негативной симптоматики может достигаться при лечении гопантеновой кислотой [10, 12, 24]. В одном открытом исследовании показано, что комбинированная терапия ее рацемической смесью (D- и L-изомеры) и атипичными нейролептиками (рисперидон, оланзапин, кветиапин, амисульприд и арипипразол) более эффективна, чем антипсихотическая монотерапия [24]. Авторы приходят к заключению о гармоничном ослаблении тяжести эмоциональных и волевых проявлений негативной симптоматики. Результаты другого исследования свидетельствуют, что применение D-изомера гопантеновой кислоты значительно ослабляет тяжесть астении в период лекарственных ремиссий шубообразной и вялотекущей шизофрении [2]. Хотя авторы делают вывод о лекарственном генезе астенической симптоматики у обследованных больных, методологическая сложность распознавания ее происхождения позволяет предположить эффективность терапии в отношении негативных расстройств.

В последние годы для коррекции негативной симптоматики используется отечественный ноотропный препарат с психостимулирующей активностью — фонтурацетам. На возможность его применения для коррекции вялоапатических состояний процессуального генеза указывает фирма-производитель. Однако результаты специальных исследований его эффективности в периодической литературе не представлены. В одном диссертационном исследовании [36] показано, что комбинированная терапия фонтурацетамом и рисперидоном усиливает эффективность нейролептической терапии в отношении продуктивных и (в меньшей степени) негативных расстройств.

За рубежом получены данные о возможности коррекции негативных расстройств при лечении препаратами гинкгобилоба. Число исследований эффективности этого средства сравнительно велико (по сравнению с другими ноотропами). В метаанализ, проведенный в 2010 г., было включено 6 рандомизированных контролируемых исследований [71]. Полученные данные свидетельствуют, что по сравнению с плацебо, применение гинкгобилоба способствует большему ослаблению тяжести негативных расстройств. К сожалению, результаты метаанализа не позволяют сделать заключение о профиле «антинегативной активности» терапии, т. е. о ее влиянии на различные

проявления негативной симптоматики. Отечественные исследователи высказывают мнение, что по силе «антинегативной активности» гинкгобилоба уступает пираретаму и преимущественно ослабляет тяжесть апатии и астении [8].

Способность ноотропных средств сглаживать проявления негативной симптоматики может объясняться несколькими факторами. Возможно, определенную роль играет их общестимулирующее и антиастеническое действие, обусловленное активизацией нейронального метаболизма. Обсуждается значение влияния некоторых ноотропов на ГАМКергическую и глутаматергическую системы головного мозга, которые функционально связаны с дофаминергической системой и предположительно задействованы в патогенезе шизофрении. Реализация антинегативного эффекта ноотропов может осуществляться за счет влияния на синаптические связи. Несмотря на эти предположения, применение ноотропов вряд ли можно считать патогенетически оправданным. Доказательная база их эффективности при лечении шизофрении очень слаба.

В последние десятилетия ведется активная дискуссия о возможности коррекции негативной симптоматики при помощи применения церебропротекторов, механизм действия которых связан с влиянием на глутаматергическую систему головного мозга (мемантин). В качестве теоретических обоснований их возможной эффективности приводятся данные о дисфункции глутаматергической системы и нейродегенерации, выявляемых у больных шизофренией. Однако результаты исследований эффективности мемантина при лечении шизофрении пока не выглядят убедительными. Получены данные об ослаблении тяжести негативной симптоматики [49, 67] и об отсутствии изменения состояния больных [62, 63].

Применение психостимуляторов

Практика использования психостимуляторов для коррекции негативных расстройств была распространена вплоть до 90-х гг. XX в. Считалось, что их применение позволяет ослабить тяжесть симптоматики «простого дефицита» (апатических, динамических и астенических состояний). Психостимуляторы амфетаминового ряда и другие средства с выраженным психостимулирующим эффектом отечественными психиатрами практически не использовались из-за аддиктивного потенциала и высокого риска развития экзacerbации шизофрении. Внимание было сосредоточено на средствах неамфетаминового ряда с относительно мягким психостимулирующим эффектом. Для достижения эмоциональной и волевой активизации обычно использовались мезокарб [11, 30], альфаметилтриптамин [4, 21, 22, 35] и меклофеноксат [6]. К особенностям их действия относились: постепенное развитие и длительность психостимулирующего эффекта, отсутствие эйфоризирующего эффекта, редкость развития синдрома отмены и периферических симпатомиметических эффек-

тов, сравнительно низкий риск экстаза при шизофрении [22, 43]. Эффективность этих средств объясняется активизацией моноаминергических систем головного мозга. Например, известно, что мезокарб обладает норадреналинергической (в начале терапии) и дофаминергической (при длительном лечении) активностью [22, 28]. Психостимуляторы рекомендовалось использовать в невысоких дозах в период ремиссий приступообразных форм шизофрении, при прогрессивной простой и вялотекущей формах шизофрении. Рациональность их применения объясняется не только возможностью временного сглаживания эмоционально-волевых нарушений. Указывалось, что их использование способствует облегчению проведения непсихотропных реабилитационных мероприятий [10].

В настоящее время психостимуляторы в России не применяются. За рубежом их использование также ограничено, однако продолжается экспериментальное изучение их эффективности. В 2002 г. в США было опубликовано сравнительное исследование нейробиологической активности мезокарба и D-амфетамина [43], в котором мезокарб был назван «новым психостимулятором». Изучается возможность применения для коррекции негативных расстройств лиздексамфетамина, являющегося пролекарством (биотрансформируется до D-амфетамина и L-лизина), модафинила и его аналогов. Примечательно, что авторы систематического Кокрейновского обзора, опубликованного в 2004 г., указывают, что применение амфетаминов способствует ослаблению тяжести негативной симптоматики и не влияет на выраженность продуктивных расстройств [65]. Последнее заключение, вероятно, является артефактом, обусловленным краткосрочностью исследований, включенных в метаанализ. Наряду с этим, интересны данные, что усиление выраженности продуктивной симптоматики при применении психостимуляторов (в комбинации с нейролептиками или в качестве монотерапии) является прогностическим признаком неблагоприятного течения шизофрении (невозможности формирования нелекарственной ремиссии) [29, 42].

Заключение

Представленные данные свидетельствуют о возможности применения для коррекции негативной симптоматики у больных шизофренией различных групп психотропных средств. Хотя их эффективность ограничена, использование такой терапии позволяет достичь результатов, максимально возможных в условиях современного развития методов лекарственного лечения шизофрении. Необходимо признать, что в настоящее время с позиции наличия доказательств эффективности обоснованным представляется только применение нейролептиков. Рациональность использования других классов психотропных средств пока остается спорной. Учитывая современные взгляды на патогенез развития не-

гативной симптоматики, очевидно, что применение нейролептической терапии наиболее патогенетически обосновано. Отсутствие неоспоримых доказательств эффективности антидепрессантов, несмотря на попытки объяснения целесообразности их использования влиянием на патогенез шизофрении, пока не позволяет рекомендовать их для широкого использования. Поскольку эффективность ноотропов и психостимуляторов, видимо, обусловлена сугубо симптоматическим действием, рациональность их применения является спорной.

Известно, что наибольший успех лечения достигается благодаря правильному соотношению клинических особенностей психопатологической симптоматики и особенностей действия психотропных средств в каждом индивидуальном случае. К сожалению, это правило пока мало применимо при коррекции негативных расстройств, учитывая трудность четкого разграничения видов негативной симптоматики (не только в условиях клинической практики, но даже при проведении экспериментальных исследований) и недостаточную изученность профилей антинегативного действия различных психотропных средств. Тем не менее имеющиеся в настоящее время данные позволяют сформулировать основы дифференцированной терапии.

Применение дезингибирующих и низких доз биполярных нейролептиков наиболее рационально при невысоко прогрессивных формах шизофрении на этапе длительной стабилизации состояний, определяющихся симптоматикой простого дефицита (апатические и астенические ремиссии при вялотекущей шизофрении и шизоаффективном психозе). В этих случаях невысокая инцизивная активность терапии в сочетании со стимулирующим действием позволяет ослабить проявления эмоционально-волевого снижения и предотвратить развитие экстаза эндогенного процесса. Использование атипичных «дофамин-серотониновых» нейролептиков рационально в период ремиссии при шизообразной шизофрении. Их более выраженный общий антипсихотический эффект позволяет сохранить стабильность психического состояния, а антинегативное действие способствует ослаблению проявлений эмоционально-волевого снижения. Избирательный антипсихотический эффект, адресующийся к продуктивной симптоматике, позволяет использовать эту группу нейролептиков при ремиссиях, качество которых не достигает уровня «простого дефицита» (психопатоподобные, ипохондрические, обсессивные и тимпатические ремиссии). В случаях наиболее активного течения шизофрении (непрерывные высоко- и среднепрогрессивные формы) предпочтение следует отдать терапевтическим дозам инцизивных нейролептиков в расчете на то, что их мощное общее и специфическое антипсихотическое действие будут способствовать гармоничному ослаблению тяжести продуктивной и негативной симптоматики. Особое внимание при лечении негативных рас-

стройств, развивающихся в рамках различных форм шизофрении, может быть обращено на группу нейролептиков — частичных агонистов дофаминовых рецепторов. Профили их нейрохимического действия, психотропной активности и переносимости, которые важны для реализации антинегативного эффекта, предположительно сочетают в себе различные достоинства существующих в настоящее время типичных и атипичных нейролептиков и практически лишены их недостатков. Следует признать, что в настоящее время применение антидепрессантов рационально лишь в качестве дополнительного средства при симптомокомплексах сложной структуры (наличие депрессивного аффекта). Польза от их применения, вероятно, ограничивается случаями вторичной негативной симптоматики, обусловленной аутохтонными или психогенными (в т. ч. развивающимися вследствие реакции личности на болезнь) депрессивными состояниями. Применение ноотропов можно рекомендовать в качестве симптоматического средства при астеническом варианте негативных расстройств.

Важным представляется дальнейшее изучение вопроса возможности коррекции негативных расстройств при помощи методов психофармакотерапии, доступных для применения, и экспериментальных средств. Актуально изучение профилей их антинегативного эффекта с определением направленности действия на отдельные проявления негативных расстройств (апатическая, астенодинамическая, абулическая, психопатоподобная симптоматика и др.). Необходимо определение зависимости эффективности лечения от динамических характеристик ремиссионных состояний (тип формирования ремиссии: «литический» или «критический»; этап ремиссии: «дозревание», «стабилизация», «длительная ремиссия», динамика негативных расстройств, не связанная с фармакологическим воздействием: ослабление, стабильность, нарастание). Решение этих вопросов важно для более точного определения эффективности современных методов лечения и уточнения принципов дифференцированной терапии больных шизофренией, состояние которых определяется негативной симптоматикой, и профилактики ее развития.

Литература

1. Аведисова А.С., Ахапкин Р.В., Ахапкина В.И. и др. Пирацетам в свете современных исследований. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2000; 2 (6): 178–184.
2. Аведисова А.С., Бородин В.И., Миронова Н.В. Эффективность пантокальцина в качестве корректора побочных эффектов антипсихотической терапии у больных шизофренией. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2011; 13 (2): 10–14.
3. Авруцкий Г.Я., Гурович И.Я., Громова В.В. Фармакотерапия психических заболеваний. М.: Медицина. 1974, 472 с.
4. Авруцкий Г.Я., Недува А.А. Лечение психически больных. М.: Медицина. 1988, 528 с.
5. Андрусенко М.П., Морозова М.А. Комбинированное использование антидепрессантов и нейролептиков при аффективных расстройствах и шизофрении: показания к назначению, побочные эффекты и осложнения. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2001; 3 (1): 4–9.
6. Арнаудов Г.Д. Лекарственная терапия (пер. с болг., ред. А.Н.Кудрин). София: Медицина и физкультура. 1978, 1168 с.
7. Балдессарини Р, Тарази Ф. Медикаментозное лечение психозов и маний. В кн.: Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. М.: Практика. 2006: 382–411.
8. Вериго Н.Н. Применение ноотропов у больных резидуальной шизофренией. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2003; 5 (3): 108–111.
9. Вовин Р.Я., Иванов М.В., Шипилин И.Ю. и др. Опыт применения флюанксолола в терапии негативного симптомокомплекса и депрессивных нарушений при эндогенных психозах. *Социальная и клиническая психиатрия*. 1999; 4: 68–72.
10. Вовин Р.Я., Свердлов Л.С. Ремиссии при приступообразной шизофрении. *Медикаментозная профилактика и купирование рецидивов (методические рекомендации)*. Л.: ЛНИПНИ им. В.М. Бехтерева. 1985, 20 с.
11. Воробьев В.Ю. Шизофренический дефект (на модели шизофрении, протекающей с преобладанием негативных расстройств). Дисс. докт. мед.наук. М. 1988, 128 с.
12. Горчакова Л.Н. Вялотекущая шизофрения с преобладанием астенических расстройств. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1988; 88 (5): 76–82.
13. Данилов Д.С. Эффективность терапии шизофрении атипичными нейролептиками (значение различных клинико-социальных факторов). Дисс. докт. мед.наук. М. — 2011. — 439 с.
14. Данилов Д.С., Магомедова Д.О. Опыт перевода с клозапина на арипипразол больных приступообразными формами шизофрении в период лекарственной ремиссии. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2013; 15 (6): 23–29.
15. Егоров В.А. О влиянии аминазина на течение периодической (рекуррентной) шизофрении. В сб.: *Вопросы психофармакологии*. М. 1962: 101–109.
16. Жислин С.Г. Очерки клинической психиатрии. М.: Медицина. 1965, 320 с.
17. Зеневич Г.В. Ремиссии при шизофрении. М.: Медицина, 1964, 216 с.
18. Кербиков О.В., Озерский Н.И., Попов Е.А. и др. *Учебник психиатрии*. М.: Медгиз. 1958, 368 с.
19. Кондрашкова О.В. Основные клинические показания при лечении шизофрении френолоном. В сб.: *Психофармакология и лечение нервных и психических заболеваний*. Л.: ГНИПНИ им. В.М. Бехтерева. 1964: 134–136.
20. Костюкова Е.Г. Арипипразол как средство аугментации при неэффективности терапии антидепрессантами у больных с большим

- депрессивным расстройством. Социальная и клиническая психиатрия. 2010; 20 (3): 100–105.
21. Маслиев А.Т., Юмашева Ю.С. Применение индипана при депрессивных состояниях различного генеза. В сб.: Психофармакология и лечение нервных и психических заболеваний. Ленинград: ГНИПНИ им. В.М. Бехтерева. 1964: 85–87.
 22. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Изд. 8-е. Часть 1. М.: Медицина. 1977, 624 с.
 23. Медведев В.Э. Новые возможности лечения астенических расстройств в психиатрической, неврологической и соматической практике. Психиатрия и психофармакотерапия. 2013; 15 (4): 53–59.
 24. Медведев В.Э., Израелян А.Ю., Гушанская Е.В. Оптимизация терапии негативных расстройств при шизофрении рацематом гопантеновой кислоты. Психиатрия и психофармакотерапия. 2013; 15 (6): 30–37.
 25. Мосолов С.Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств. М.: Новый цвет. 2001, 239 с.
 26. Мосолов С.Н., Потапов А.В., Ушаков Ю.В. и др. Стандартизированные клинико-функциональные критерии терапевтической ремиссии при шизофрении: разработка и валидизация. Психиатрия и психофармакотерапия. 2012; 14 (2): 9–20.
 27. Невзорова Т.А. Значение минимальных доз аминазина при различных психотических и невротических состояниях. В сб.: Труды I-го Московского медицинского института. Т.15. М. 1961: 43–52.
 28. Саарма Ю.М. Психофармакотерапия психически больных. В кн.: Руководство по психиатрии (ред. Г.В. Морозов), Т 2. М.: Медицина. 1988: 476–507.
 29. Смулевич А.Б. Малопрогрессирующая шизофрения и пограничные состояния. М.: Медицина. 1987, 240 с.
 30. Смулевич А.Б. Терапия психических болезней. В кн.: Руководство по психиатрии (ред. А.В. Снежневский). Т.1. М.: Медицина. 1983: 231–265.
 31. Смулевич А.Б., Андрющенко А.В., Бескова Д.А. Проблема ремиссий при шизофрении: клинико-эпидемиологическое исследование. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2007; 107 (5): 4–15.
 32. Смулевич А.Б., Волеь Б.А. Вялотекущая ипохондрическая шизофрения. Психиатрия и психофармакотерапия. 2009; 11 (1): 4–10.
 33. Снедков Е.В. Атипичные антипсихотики: поиск решения старых и новых проблем. Психиатрия и психофармакотерапия. 2006; 8 (4): 45–50.
 34. Стяжкин В.Д., Тарасевич Л.А. Влияние арипипразола на качество ремиссии у больных шизофренией, находящейся на принудительном лечении. Психиатрия и психофармакотерапия. 2010; 12 (2): 14–19.
 35. Сухарева Г.Е. Лекции по психиатрии детского возраста. М.: Медицина. 1974, 320 с.
 36. Хорват Н.В. Эффективность применения ризперидона и фенотропила при лечении шизофрении у пациентов пожилого возраста. Дисс. канд. мед.наук. Курск. 2006, 148 с.
 37. Цыганков Б.Д., Агасарян Э.Г. Анализ эффективности и безопасности современных и классических антипсихотических препаратов. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2006; 106 (9): 64–70.
 38. Цыганков Б.Д., Овсянников С.А., Ханнанова А.Н. Методологические подходы к оценке негативной симптоматики при шизофрении в процессе психофармакотерапии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2009; 109 (11): 101–106.
 39. Штернберг Э.Я., Гаврилова С.И., Дружинина Т.А. и др. Течение и исходы шизофрении в позднем возрасте (ред. Э.Я. Штернберг). М.: Медицина. 1981, 192с.
 40. Abi-Dargham A. Alterations of serotonin transmission in schizophrenia. *InternationalReviewNeurobiology*. 2007; 78: 133–164.
 41. Abi-Dargham A. Do we still believe in the dopamine hypothesis? New data bring new evidence. *International Journal Neuropsychopharmacology*. 2004;7 (Suppl 1): 1–5.
 42. Angrist B., Peselow E., Rubinstein M. et al. Amphetamine response and relapse risk after depot neuroleptic discontinuation. *Psychopharmacology (Berl)*. 1985; 85 (3): 277–283.
 43. Bashkatova V., Mathieu-Kia A.M., Durand C. et al. Neurochemical changes and neurotoxic effects of an acute treatment with sydnocarb, a novel psychostimulant: comparison with D-amphetamine. *Annals New York Academy Sciences*. 2002; 965: 180–192.
 44. Bhattacharjee J., El-Sayeh H.G.G. Aripiprazole versus typical antipsychotic drugs for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2008, Issue 3.
 45. Broussolle P., Dubor P. Premier bilan des effets cliniques d'un nouveau neuroleptique. 54e Congr. Alien. Neurol. France. Paris: Masson. 1957: 482–490.
 46. Colonna L., Petit M. The stimulant effect of neuroleptics: myth or reality? (article in French). *Encephale*. 1979; 5 (3): 239–242.
 47. Crow T.J. Positive and negativeschizophrenicsymptoms and the role of dopamine. *British Journal Psychiatry*. 1980; 137: 383–386.
 48. Darba J., Minoves A., Rojo E. et al. Efficacy of second-generation-antipsychotics in the treatment of negative symptoms of schizophrenia: a meta-analysis of randomized clinical trials. *RevistaPsiquiatriaSalud Mental*. 2011; 4 (3): 126–43.
 49. deLucena D., Fernandes B.S., Berk M. et al. Improvement of negative and positive symptoms in treatment-refractory schizophrenia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial with mepanline as add-on therapy to clozapine. *Journal Clinical Psychiatry*. 2009; 70 (10): 1416–1423.
 50. Docherty J.P., Baker R.A., Eudicone J. et al. Effect of aripiprazole versus haloperidol on PANSS Prosocial items in early-episode patients with

- schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2010; 120 (1-3): 199–203.
51. Feldman P.E. The treatment of anergicschizophrenia with imipramine. *Journal Clinical Experimental Psychopathology & Quarterly Review Psychiatry Neurology*. 1959; 20: 235–242.
 52. Feldman P.E. Treatment of anergic schizophrenia with nialamide. *Diseases Nervous System*. 1959; 20 (Suppl.): 41–46.
 53. Girgis R.R., Merrill D.B., Vorel S.R. et al. Aripiprazole versus haloperidol treatment in early-stage schizophrenia. *Journal Psychiatric Research*. 2011; 45 (6): 756–762.
 54. González-Maeso J., Ang R.L., Yuen T. et al. Identification of a serotonin/glutamate receptor complex implicated in psychosis. *Nature*. 2008; 452(7183): 93–97.
 55. Horacek J., Bubenikova-Valesova V., Kopecek M. et al. Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs and the neurobiology of schizophrenia. *CNS Drugs*. 2006; 20 (5): 389–409.
 56. Kane J.M., Crandall D.T., Marcus R.N. et al. Symptomatic remission in schizophrenia patients treated with aripiprazole or haloperidol for up to 52 weeks. *Schizophrenia Research*. 2007; 95 (1): 143–150.
 57. Kasper S., Lerman M.N., McQuade R.D. et al. Efficacy and safety of aripiprazole vs. haloperidol for long-term maintenance treatment following acute relapse of schizophrenia. *International Journal Neuropsychopharmacology*. 2003; 6 (4): 325–337.
 58. Khanna P., Komossa K., Rummel-Kluge C. et al. Aripiprazole versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013, Issue 2.
 59. Kirino E. Prolonged catatonic stupors successfully treated with aripiprazole in an adolescent male with schizophrenia: a case report. *Clinical Schizophrenia Related Psychoses*. 2010; 4 (3): 185–188.
 60. Kiss B., Horvath A., Nemethy Z. et al. Cariprazine (RGH-188), a dopamine D3-receptor-preferring, D3/D2 dopamine receptor antagonist-partial agonist antipsychotic candidate: in vitro and neurochemical profile. *Journal Pharmacology Experimental Therapeutics*. 2010; 333 (1): 328–340.
 61. Lee B.J., Lee S.J., Kim M.K. et al. Effect of aripiprazole on cognitive function and hyperprolactinemia in patients with schizophrenia treated with risperidone. *Clinical Psychopharmacology Neurosciences*. 2013; 11 (2): 60–66.
 62. Lee J.G., Lee S.W., Lee B.J. et al. Adjunctive memantine therapy for cognitive impairment in chronic schizophrenia: a placebo-controlled pilot study. *Psychiatry Investigation*. 2012; 9:166–173.
 63. Lieberman J.A., Papadakis K., Csernansky J. et al. A randomized, placebo-controlled study of memantine as adjunctive treatment in patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2009; 34 (5): 1322–1329.
 64. Müller M., Müller C. Лечение шизофрении. В кн.: Клиническая психиатрия (ред. Г. Груле, Р. Юнга, В. Майер-Гросса, М. Мюллера) (ред. русскоязычн. изд. Федотов Д.Д.). М.: Медицина. 1967: 25–58.
 65. Nolte S., Wong D., Latchford G. et al. Amphetamines for schizophrenia. *Cochrane Database Systematic Reviews*. 2004, Issue 3.
 66. Noorbala A.A., Akhondzadeh S., Davari-Ashtiani R. et al. Piracetam in the treatment of schizophrenia: implications for the glutamate hypothesis of schizophrenia. *Journal Clinical Pharmacy Therapeutics*. 1999; 24 (5): 369–374.
 67. Rezaei F., Mohammad-Karimi M., Seddighi S. et al. Memantine add-on to risperidone for treatment of negative symptoms in patients with stable schizophrenia: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal Clinical Psychopharmacology*. 2013; 33 (3): 336–342.
 68. Rummel-Kluge C., Kissling W., Leucht S. Antidepressants for the negative symptoms of schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006, Issue 3.
 69. Sasaki T., Hashimoto T., Niitsu T. et al. Treatment of refractory catatonic schizophrenia with low dose aripiprazole. *Annals General Psychiatry*. 2012; 11 (1): 12.
 70. Singh S.P., Singh V., Kar N. et al. Efficacy of antidepressants in treating the negative symptoms of chronic schizophrenia: meta-analysis. *British Journal Psychiatry*. 2010; 197 (3): 174–179.
 71. Singh V., Singh S.P., Chan K. Review and meta-analysis of usage of ginkgo as an adjunct therapy in chronic schizophrenia. *International Journal Neuropsychopharmacology*. 2010; 13 (2): 257–271.
 72. Stark A.D., Jordan S., Allers K.A. et al. Interaction of the novel antipsychotic aripiprazole with 5-HT1A and 5-HT 2A receptors: functional receptor-binding and in vivo electrophysiological studies. *Psychopharmacology (Berl)*. 2007; 190 (3): 373–382.
 73. Tacke B., Freistein H., Kempf H. et al. Pilot study of 2-pyrrolidon-acetamid (generic name: piracetam) (article in German). *Pharmakopsychiatrie Neuropsychopharmacologie*. 1975; 8 (2): 82–89.
 74. Vörös V., Tényi T. Use of aripiprazole in the treatment of catatonia (article in Hungarian). *Neuropsychopharmacologia Hungarica*. 2010; 12 (2): 373–376.
 75. Wang P., Si T. Use of antipsychotics in the treatment of depressive disorders. *Shanghai Archives Psychiatry*. 2013; 25 (3): 134–140.

Сведения об авторе

Данилов Дмитрий Сергеевич — доктор медицинских наук, заведующий отделением Клиники психиатрии им. С.С. Корсакова Университетской клинической больницы № 3 ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, ведущий научный сотрудник Научно-образовательного клинического центра «Психическое здоровье» ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. E-mail: clinica2001@inbox.ru

Генерализованное тревожное расстройство: современные теоретические модели и подходы к диагностике и терапии. Часть 1

Залуцкая Н.М.,

ФБГУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт
им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ

Резюме. В предлагаемом обзоре обсуждаются вопросы распространенности генерализованного тревожного расстройства во взрослой популяции, клинические и диагностические аспекты ГТР. описан феномен патологического беспокойства как преимущественно вербально-лингвистического феномена. В статье кратко изложены имеющиеся модели развития ГТР, представляющие собой основу современных терапевтических подходов.

Ключевые слова: генерализованное тревожное расстройство, ГТР, патологическая тревога, симптомы, модель избегания беспокойства, модель нетерпимости неопределенности, мета-когнитивная модель беспокойства, модель эмоциональной дисрегуляции, основанная на приемлемости модель ГТР

Generalized anxiety disorder: Current theoretical models and approaches to diagnosis and therapy. Part 1

Zalutskaya N.M.

Saint-Petersburg V.M. Bekhterev psychoneurological research institute

Summary. In the present review, the prevalence of generalized anxiety disorder in the adult population, clinical and diagnostic aspects of GAD are discussed. The review describes the phenomenon of pathological anxiety as a predominantly verbal-linguistic phenomenon. Phenomenon of pathological anxiety is described as a predominantly verbal-linguistic phenomenon. The article summarizes the current models of development of GAD, which serve as a basis for modern psychotherapeutic approaches.

Keywords: generalized anxiety disorder, GAD, pathological worry, symptoms, avoidance model of worry, intolerance of uncertainty model, metacognitive model of worry, emotional dysregulation model, acceptance-based-model of GAD

Исторически сложилось так, что паническое и генерализованное тревожное (ГТР) расстройство, в прошлом составлявшие единый конструкт тревожного невроза, с введением в практику DSM-III (APA, 1980), а затем МКБ-10 (1994) стали представлять собой самостоятельные нозологические категории. Выделение этих вариантов тревожных расстройств произошло ввиду использования принципиально иного, чем ранее, атеоретического, ориентированного на симптомы подхода к принципам классификации психических расстройств, впервые примененного при разработке третьей версии DSM (APA, 1980). Этим, вероятно, и объясняется тот факт, что диагнозы «тревожный невроз» (Lieb et al., 2005) либо «вегетативная дистония» (Wittchen, Jacobi, 2004) до настоящего времени остаются гораздо более привычными и понятными (Lieb et al., 2005) как для врачей Европы, так и для специалистов нашей страны. Число официально зарегистрированных пациентов, имеющих диагноз ГТР, в европейских странах невелико, а диагностика генерализованного тревожного расстройства продолжает представлять существенные трудности для практических врачей. Между тем данные эпидемиоло-

гических исследований демонстрируют высокую распространенность ГТР как в течение жизни, так и для периода в 12 месяцев. Так, этот показатель у жителей европейских стран составляет от 4,3% до 5,9% и от 0,2% до 4,3% (в среднем 1,7%) соответственно. Таким образом, примерно 5,9 миллиона взрослых жителей Европы ежегодно переносят ГТР (Wittchen, Jacobi, 2011), при этом на момент обследования признаки данного расстройства обнаруживают от 1,5% до 3% популяции (Kessler et al., 2004). ГТР представляет собой самый распространенный вариант (>50%) тревожных расстройств у лиц, обращающихся за помощью в первичную медицинскую сеть, занимая второе по частоте встречаемости место после депрессии (Üstün, Sartorius, 1995). Что касается данных о его распространенности у жителей России, то критериям диагностики генерализованного тревожного расстройства (МКБ-10, 1994) соответствует психическое состояние 6,1% жителей крупного промышленного города (Чуркин А.А., 2010). Вместе с тем зарегистрированных психиатрической службой РФ больных ГТР крайне мало, по усредненным данным амбулаторных подразделений психиатрических служб четырех территорий нашей

страны, его распространенность составляет 3,5 на 100 тыс. населения (0,035%), при этом 99,0 % из них получают лишь консультативную помощь (Чуркин А.А., 2010).

Хотя генерализованное тревожное расстройство отнесено к разделу «Невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства» (F4) МКБ-10 (1994), его наличие детерминирует высокий уровень использования ресурсов и услуг системы здравоохранения (Wittchen, 2002). Так, пациенты с ГТР составляют значительную долю лиц, обратившихся за профессиональной медицинской помощью (48,2%, Wittchen, 2002), эти показатели возрастают почти вдвое при наличии сопутствующего психического заболевания (67,9%, Wittchen, 2002). Подобного рода закономерность обусловлена, вероятно, характерным для данной патологии хроническим течением с эпизодами обострения симптоматики в периоды стресса (DSM-IV-TR, 2000; Stein, 2003). С возрастанием симптоматики может приобретать персистирующий характер (Wittchen, 2002), а наличие сопутствующего психического заболевания предопределяет более неблагоприятный исход (Bruce et al., 2005). В целом ГТР имеет низкую вероятность наступления ремиссии, выздоровление наступает достоверно реже, чем в случае большого депрессивного расстройства (Bruce et al., 2005; Yonkers et al., 2000), его наличие ассоциировано со значительным снижением трудоспособности, при этом развитие эмоциональных и когнитивных симптомов тревоги приводит к пропуску рабочих дней у 67 %, соматических — у 47 % больных (Wittchen, 2005). Присутствие симптомов ГТР снижает качество жизни пациентов (Lieb et al., 2005), в особенности, в отношении показателей «общее состояние здоровья», «психическое здоровье», «ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием» и «жизненная активность» (субшкалы SF-36, Wittchen et al., 2002).

ГТР ассоциировано с высокой стоимостью медицинских услуг. Анализ базы данных ретроспективных жалоб, содержащей сведения о более чем 44 000 проживающих в США, показал, что общие медицинские расходы для одного человека с диагнозом, относящимся к категории тревожных расстройств, составили примерно 6475\$ (Marciniak, 2005), при этом затраты на пациента с ГТР оказались в среднем на 2138\$ выше (Marciniak, 2005). Результаты German National Health Interview свидетельствуют о самом высоком уровне превышения расходов на лечение ГТР по сравнению с другими тревожными расстройствами (Andlin-Sobocki, 2005).

Вместе с тем, несмотря на высокую частоту обращаемости за общей медицинской и специализированной психиатрической помощью, 56,3 % пациентов не получают «даже минимально адекватной терапии» (Wang, 2005), по другим данным, только один из четырех пациентов получает адекватное (достаточное) медикаментозное лечение, при этом примерно 40 % больным предписывается прием анксиолитиков, только 25 % пациентов получают

их в минимальной дозировке и рекомендуемой регуляторными органами длительности (Baldwin et al., 2012). Менее трети пациентов адекватно лечатся посредством психотерапии и лекарственных препаратов. Целевая когнитивная терапия применяется редко (Wittchen, Jacobi, 2006). Все эти данные свидетельствуют, очевидно, не только о наличии проблем распознавания данной патологии, но и о существующих сложностях выбора верной терапевтической тактики, что дает основания вновь вернуться к обсуждению диагностических и терапевтических вопросов.

Генерализованное тревожное расстройство как остаточная категория впервые появилось в DSM-III (APA, 1980) после выделения панического расстройства в самостоятельную нозологическую единицу. К ГТР следовало относить состояния хронической, стойкой тревоги (беспокойства), протекавшие без развития панических атак, а наличие другого психического расстройства, сопровождавшегося тревогой, исключало этот диагноз. В DSM-III-R (APA, 1987) генерализованному тревожному расстройству был придан статус дискретного с четко определенными критериями диагностики, при этом признак «чрезмерное беспокойство о двух или более обстоятельствах» был обозначен в качестве основного. МКБ-10 (1994) в целом следует критериям DSM и обозначает основным симптомом ГТР тревогу, которая носит генерализованный и стойкий характер, но не ограничивается какими-либо определенными средовыми обстоятельствами и даже не возникает с явной предпочтительностью в этих обстоятельствах (т. е. она является «нефиксированной»). У больного должны быть первичные симптомы тревоги большинство дней за период, по крайней мере, несколько недель подряд, а обычно несколько месяцев. Эти симптомы обычно включают:

а) опасения (беспокойство о будущих неудачах, ощущение волнения, трудности в сосредоточении и др.);

б) моторное напряжение (суетливость, головные боли напряжения, дрожь, невозможность расслабиться);

в) вегетативную гиперактивность (потливость, тахикардия или тахипноэ, эпигастральный дискомфорт, головокружение, сухость во рту и пр.).

Следует отметить, что тревога и страх являются естественной реакцией человека на опасность, сигнализируют о ней, создают условия для формирования ответа в форме борьбы или бегства в несущих угрозу обстоятельствах, т. е. детерминируют способность быстро реагировать на них, и, следовательно, необходимы для выживания. Человек, благодаря существующим у него опасениям, получает возможность экстренно или заблаговременно сгенерировать решение проблемы либо вовсе попытаться ее избежать. Таким образом, возникающие в ситуации угрозы тревога и страх представляют собой своего рода подготовку к опасности, что находит свое выражение на всех уровнях функционирования индивидуума. В когнитивной и эмоциональной сферах в реакцию

на угрозу вовлечены мысли, внимание, память и эмоциональные переживания, примером чего могут служить суженное восприятие соответствующих опасности раздражителей, сужение мыслей и чувств, селективное научение и вспоминание. На поведенческом уровне характерными являются реакции бегства или избегания, на соматическом уровне — реакции вегетативной нервной системы с такими симптомами, как сердцебиение, потливость, затруднение дыхания, дрожь, учащенное мочеиспускание и т. п. (Wittchen, Jacobi, 2004).

В основе развития всех тревожных расстройств, несмотря на разнообразие их клинической картины, лежат стойкие нарушения **и сбой в регуляции системы «тревога-стресс-реакция»** (Wittchen, Jacobi, 2004), следствием чего становится несоразмерность развивающегося беспокойства существующей опасности, приводящая к существенным ограничениям социального функционирования. Тревога теряет свойство «реальной», приобретая свою собственную динамику, поддерживающую существование того или иного варианта тревожных расстройств. Не только беспокойство в ситуациях, которые в действительности не несут угрозы, но и выраженная тревога ожидания приводят к ограничениям повседневной жизни, и, как следствие, к развитию сопутствующих эмоциональных проблем.

Целый ряд исследований посвящен вопросу наличия различий в отношении содержания беспокойства у пациентов с ГТР и контрольной группы, в частности, в отношении учебы, семьи/межличностных отношений, финансов, болезни/здоровья/травм, общих тем, в том числе незначительных или повседневных (Borkovec et al., 1991; Craske et al., 1989; Dugas et al., 1998; Hoyer et al., 2001; Roemer et al., 1997; Sanderson, Barlow, 1990). Данные исследований феномена беспокойства у лиц, не имеющих клинической картины тревожного расстройства, показали, что 38% респондентов (студенты и работающие взрослые) ежедневно хотя бы раз в сутки испытывали беспокойство, 19% — 1 раз в 2–3 дня, и 15% — один раз в месяц (Tallis et al., 1994). 11% респондентов отмечали, что их опасения были мимолетны и длились меньше одной минуты, 48% оценили типичную продолжительность беспокойства от 1 до 30 минут, 18% — от 10 до 60 минут, 11% — от 1 до 2 часов. Беспокойство часто было вызвано предстоящими событиями или межличностными взаимодействиями, как правило, возникало ранним утром или в поздние вечерние часы и было направлено преимущественно на будущие реальные события. Эти переживания, как правило, воспринимались опрошенными как эго-синтонные.

Установлено, что межличностные отношения представляют собой частую тему беспокойства как у лиц контрольной группы, так и у пациентов с ГТР (Borkovec et al., 1991; Craske et al., 1989; Dugas et al., 1998; Hoyer et al., 2001; Roemer et al., 1997; Sanderson et al., 1990). Что касается вопроса о здоровье, то данные исследований оказались неожиданно противоречивыми: Craske et al. (1989)

сообщили, что здоровье является наиболее распространенной темой беспокойства пациентов с генерализованным тревожным расстройством, однако в большинстве других исследований обнаружено, что она является редкой как у пациентов с ГТР (Borkovec et al., 1991; Dugas et al., 1998; Roemer et al., 1997; Sanderson et al., 1990), так и у лиц без него (Craske др., 1989; Roemer et al., 1997).

Возможный разброс данных о характере тем беспокойства, вероятно, связан с различием демографических показателей исследуемых выборок, поскольку содержание размышлений меняется в зависимости от актуальных жизненных условий. Например, у пожилых людей темой беспокойства чаще является болезнь (Diefenbach et al., 2001), а у учащихся — учеба и межличностные отношения (Borkovec et al., 1983). Лица старших возрастных категорий, страдающие ГТР, отличаются по тематике беспокойства от молодых с той же патологией, однако не выявляют различий по сравнению с данными обследования пожилого контроля (Diefenbach et al., 2001). Наиболее частая находка исследований — наличие достоверных различий между контрольной группой и пациентами с ГТР в отношении наличия беспокойства о незначительных, повседневных проблемах, таких как автомобильные поломки или точность. В то время как только от 0 до 20 процентов опрошенных из контрольной группы беспокоятся о незначительных проблемах (Borkovec др., 1991; Craske et al., 1989; Hoyer et al., 2001), 91% обследованных пробандов испытывают беспокойство о малозначительных обстоятельствах (Sanderson, Barlow, 1990).

Хотя исследования тем беспокойства обнаружили достоверные различия между пациентами с ГТР, страдающих генерализованным тревожным расстройством, и здорового контроля лишь в отношении повседневных тем, ГТР-пробанды сообщали о достоверно большем количестве тем беспокойства, чем лица из контрольной группы (Borkovec et al., 1991; Diefenbach et al., 2001; Dugas et al., 1998; Hoyer et al., 2001; Roemer et al., 1997). Кроме того, по сравнению с контрольной группой они описывали более длительные эпизоды беспокойства (Craske et al., 1989; Hoyer et al., 2001), испытывая его значительную часть из 24-часового временного интервала. Так, в исследовании, проведенном Hoyer et al. (2001) пробанды с ГТР сообщали, что в среднем находятся в состоянии беспокойства 381 минуту в сутки, при этом данный показатель в контрольной группе составил 103 минуты. Лишь в немногих случаях лица, страдающие генерализованным тревожным расстройством, могут связать развитие беспокойства с конкретной причиной (Craske et al., 1989). Беспокойство воспринимается больными ГТР как навязчивое (Craske et al., 1989; Hoyer et al., 2001) или чрезмерное (Hoyer et al., 2001), субъективно менее контролируемое (Borkovec et al., 1983; Craske et al., 1989; Hoyer et al., 2001), они чаще, чем здоровые, пытаются удержать свои опасения под контролем, однако чувствуют себя малоуспешными в попытках редуцировать их по-

средством корректирующих или превентивных мероприятий (Craske et al., 1989; Hoyer et al., 2001). Лица с ГТР сообщают о своих эмоциях как более интенсивных и приводящих в замешательство (Holaway et al., 2006), а также испытывают в период беспокойства больше телесных симптомов, чем представители контрольной группы (Hoyer et al., 2001).

Таким образом, характерными признаками патологического беспокойства являются большая длительность и стойкость, как правило, отсутствие связи с конкретным триггером, большое количество тем переживаний, в особенности, касающихся повседневных, малозначительных проблем, направленность в отдаленное будущее, восприятие больным беспокойства как навязчивого и малоконтролируемого, выраженная ассоциация с возникновением соматических симптомов, значительное обременение и социальные ограничения для больного. Как и нормальное беспокойство, патологическое представляет собой попытку выработки решения проблемы, которая, однако, воспринимается страдающим человеком как недостаточно успешная.

Хотя основным симптомом ГТР считается тревога, пациенты нередко жалуются на наличие таких симптомов как повышенное потоотделение, сердцебиение, мышечное напряжение и нарушения сна (Borkovec et al., 1983; Hoehn-Saric et al., 2004; Wilhelm et al., 2001; Wittchen, Hoyer, 2001). Современные теоретические подходы к тревоге и ГТР постулируют, что восприятие физиологической активации вносит лепту в формирование и поддержание тревоги. Беспокойство негативно усиливается и тем самым поддерживается посредством снижения физиологической активации (Borkovec et al., 2004). Другая идея заключается в том, что соматические симптомы, ассоциированные с тревогой и страхом, интерпретируются пациентами как подтверждение валидности метакогнитивных убеждений о беспокойстве (Wells et al., 1994; Wells, 1997). Хотя теоретические представления о беспокойстве и ГТР придают центральное значение физиологической активации, тем не менее данные психофизиологических исследований не демонстрируют ее повышение у лиц, страдающих данной патологией (Borkovec et al., 1983; Wilhelm et al., 2001). Мышечное напряжение является единственным периферическим физиологическим параметром, значения которого повышены у лиц с ГТР как в покое, так и в период стресса (Hazlett et al., 1994; Hoehn-Saric et al., 1997). Исследования, направленные на изучение восприятия телесных симптомов, показали, что самоотчеты о физиологическом состоянии часто не коррелируют с синхронным повышением значений физиологических параметров (Pennebaker, 1982). Эта находка может, по крайней мере, частично объясняться тем, что пациенты склонны обращать внимание скорее на фазные изменения физиологической системы, чем на абсолютные, тонические состояния (Pennebaker, Skelton, 1981).

Доминирование соматических симптомов в клинической картине заболевания, а также имеющийся у пациентов страх стигматизации и проблемы идентификации ими имеющихся симптомов как относящихся к патологии психической сферы (Kartal, 2011) приводят к тому, что лишь меньшая часть пациентов с ГТР обращается к врачам вследствие идентификации у себя психических и психологических проблем (Wittchen, 2002). Так, например, исследование распространенности генерализованного тревожного расстройства и депрессии у пациентов первичной медицинской сети показало, что только 13% больных предъявили тревогу в качестве своей основной жалобы (Wittchen, 2002). Оториноларингологические, сердечно-сосудистые и ревматологические жалобы являются первыми тремя наиболее распространенными классами симптомов, вызвавшими необходимость обращения за медицинской помощью (Ansseau et al., 2004). Особого внимания заслуживают сердечно-сосудистые и желудочно-кишечные проявления ГТР, поскольку их неверное истолкование приводит к трудностям дифференциальной диагностики и возрастанию затрат на потенциально не требуемые и потенциально опасные для больного исследования для уточнения диагноза. Так, ГТР как первичный диагноз может быть поставлен 20% пациентов с атипичной болью в груди, 55% пациентов с болями в груди при нормальном состоянии коронарных артерий и 50% пациентов, обращающихся за оценкой состояния сердца (Roy — Byrne, Wagner, 2004). Высокая распространенность ГТР характерна и для пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (Roy — Byrne, Wagner, 2004). Хроническая невропатическая боль, которой страдает большая часть пожилых людей, в значительной степени ассоциирована с депрессией и тревогой и часто предшествует установлению диагноза ГТР (Beesdo et al., 2009). Симптомы физической боли часто сопровождаются ГТР у пациентов первичной медицинской сети Испании (Romera et al., 2010). В целом целый ряд соматических заболеваний обнаружил выраженную ассоциацию с тревогой, к их числу относятся (Wittchen, Jacobi, 2004):

- кардиоваскулярные: грудная жаба/стенокардия, аритмии, застойная миокардиопатия, гиповолемия, инфаркт миокарда;
- эндокринные: карциноид, гиперкортицизм, гипер-гипокальциемия, гипергипотиреозидизм, феохромоцитомы;
- неврологические: эпилепсия, органическое головокружение, массивное кровотечение, постконтузионный синдром, энцефалопатия;
- метаболические: гиперкалемия, гипонатриемия, гипертермия, гипогликемия, гипоксия, порфирия;
- гастроинтестинальные: пептическая язва;
- иммунологические: анафилаксия, системная красная волчанка.

Вопрос о причинах и механизмах развития и поддержания патологической тревоги и беспокойства при ГТР остается открытым. Хотя этот

феномен может возникать в рамках всех тревожных расстройств, его наибольшая выраженность наблюдается в клинической картине генерализованного тревожного расстройства (Brown et al., 1993; Hoyer et al., 2001)

Феномен беспокойства впервые оказался в фокусе научного интереса при разработке тестов оценки тревожности (Deffenbacher, Deitz, 1978; Liebert & Morris, 1967), а также при исследовании психологических аспектов нарушений сна (Borkovec, 1979). С начала 1980-х годов психологические исследования сконцентрировали внимание на беспокойстве как таковом. Как уже отмечалось выше, в DSM-III-R (APA, 1987) беспокойство было обозначено в качестве основного признака ГТР.

Одно из первых определений понятия «беспокойство» принадлежит Borkovec et al. (1983), авторы полагали, что оно «представляет собой цепь мыслей и образов, несущих негативную аффективную нагрузку и относительно неконтролируемых, и является попыткой решения психической проблемы, чей исход не определен, однако предполагает возможность развития одного или нескольких негативных последствий. Следовательно, беспокойство тесно связано с процессом страха». Последовавшие за этим исследования привели к формулированию нескольких моделей развития ГТР, получивших впоследствии эмпирическое подтверждение.

Модель избегания беспокойства (МИБ), предложенная Borkovec (1994; Borkovec et al., 2004), базируется на двухступенчатой теории страха Mowrer's (1947), а также использует некоторые идеи Foa & Kozak (1986), Foa et al. (2006), касающиеся переработки эмоций. Беспокойство в рамках МИБ представляет собой вербально-лингвистический, мыслительный и, в меньшей степени, образный процесс, выполняющий функции когнитивной реакции избегания в ответ на содержащую опасность информацию. Беспокойство ингибирует образную, а также ассоциированную с ней эмоциональную и соматическую активацию, препятствуя эмоциональному процессингу страха, что теоретически необходимо для успешного протекания процессов привыкания к нему и его последующего угасания (Foa & Kozak, 1986; Foa et al., 2006). Однако, с другой стороны, усиление соматического и эмоционального переживания может приводить к более эффективному процессингу эмоциональных сигналов. Привыкание к страху и его угасание становятся возможным через подтверждение целому спектру сигналов страха, включая собственно угрожающий стимул, ответ на него и также потенциальный смысл стоящего за ним (Foa & Kozak, 1986). Поэтому беспокойство может рассматриваться, с одной стороны, как неэффективная когнитивная попытка решения проблемы и тем самым удаления воспринимаемой угрозы, но в то же время как способ избегания неприятных соматических и эмоциональных переживаний, которые естественным образом возникают в процессе столкновения со страхом (Borkovec et al., 2004).

В соответствии с МИБ катастрофические ментальные образы, вносящие свою лепту в процесс беспокойства, сменяются вызывающей меньший дистресс и сопровождающейся меньшей соматической активацией вербально-лингвистической активностью. Таким образом, беспокойство отрицательно подкрепляется вследствие удаления неприятных и пугающих образов (Borkovec, 1994; Borkovec et al., 2004). Кроме того, беспокойство может подкрепляться положительными убеждениями, например, в том, что оно полезно для решения проблем, улучшает производительность и позволяет избежать негативные последствия. Укрепление положительных убеждений происходит тогда, когда ожидаемые негативных событий не происходят или же эффективно перерабатываются, что в свою очередь приводит к подкреплению беспокойства.

Borkovec и его коллеги исследовали возможные этиологические факторы ГТР (Borkovec et al., 2004; Sibrava, Borkovec, 2006). Так, по их мнению, плохие навыки межличностного общения способствуют его поддержанию (Sibrava, Borkovec, 2006), а психотравмирующие события, происшедшие в раннем детстве, равно как и ненадежные стили привязанности могут иметь следствием развитие ГТР (Borkovec et al., 2004). Ненадежный стиль привязанности (Bowlby, 1982) создает основу для восприятия мира как несущего опасность, а пациенты с ГТР не имеют достаточных ресурсов, чтобы справиться с неопределенностью событий. Это может привести к проблемам диффузной тревоги в детстве, которая сохраняется во взрослых отношениях (Cassidy et al., 2009; Sibrava, Borkovec, 2006).

Обнаружены доказательства того, что беспокойство представляет собой прежде всего словесно-лингвистический, а не образный процесс (Behar, Borkovec, 2005; Borkovec, Inz, 1990), оно, по-видимому, гасит соматическое возбуждение как в состоянии покоя (Hoehn-Saric, McLeod, 1988; Lyonfields et al., 1995), так и при последующем воздействии связанных с угрозой явлений (Behar, Borkovec, 2005; Peasley-Miklus, Vrana, 2000). Пациентам, страдающим ГТР, как правило, требуется большее, чем здоровым людям, время, чтобы вернуться к базовому уровню возбуждения после воздействия стрессора (Hoehn-Saric et al., 1989), что свидетельствует об их пролонгированной гипореспонсивности. Беспокойство у лиц с ГТР усиливается посредством наличия преувеличенных положительных представлений о нем (Borkovec, Roemer, 1995). В частности, пациенты считают, что беспокойство служит отвлечением от более значимых эмоциональных тем, что доказывает, что оно используется в качестве стратегии избегания эмоционального процессинга. Ненадежный стиль привязанности чаще встречается у лиц с ГТР по сравнению со здоровыми (Eng, Heimberg, 2006), что, впрочем, не является специфичным для данной патологии и встречается и при других психических расстройствах. Кроме того, наличие ГТР ассоциировано с воспринимаемым отчуждением от родителей и ровесников в колледже у

студентов (Viana, Rabian, 2008) и подростков (Hale et al., 2006).

Пациенты с ГТР фокусируют большую часть своего беспокойства на межличностных проблемах (Roemer et al., 1997). Значительная часть пациентов сообщает, что они «слишком хорошо воспитаны и нередко эксплуатируемы в рамках своих отношений» (Salzer et al., 2008), что, вероятно, свидетельствует о проблемах привязанности. Следует отметить, что наличие межличностных проблем, для оценки которых использовался Inventory of Interpersonal Problems Circumplex Scales; Alden et al., 1990), служит предиктором неблагоприятного результата когнитивно-поведенческой терапии у пациентов с ГТР (Borkovec et al., 2002).

Модель нетерпимости неопределенности (МНН) предполагает, что пациенты с ГТР считают неопределенные или двусмысленные ситуации «стрессовыми и огорчающими» (Dugas, Koerner, 2005) и переживают в ответ на них хроническое беспокойство. Кроме того, они обнаруживают убежденность в том, что последнее может служить более эффективному преодолению вызывающих опасения событий или вовсе их предотвратит (Borkovec, Roemer, 1995; Davey et al., 1996). Беспокойство, наряду с сопровождающим его чувством тревоги, создает условия негативной проблемной настроенности (НПН) и когнитивного избегания, которые, в свою очередь, обуславливают его поддержание. НПН предполагает: 1) недостаток уверенности в своей способности решать проблемы, 2) восприятие проблемы как угрозы, 3) легкое возникновение чувства разочарования при столкновении с проблемой и 4) пессимизм в отношении результатов своих усилий в разрешении проблем (Koerner, Dugas, 2006). Все это, в свою очередь, поддерживает беспокойство и тревогу.

МНН постулирует, что эти факторы (нетерпимость неопределенности, когнитивное избегание, положительные представления о беспокойстве, негативная проблемная настроенность) отличают лиц с ГТР от здоровых и пациентов с другим психическим расстройством (Dugas et al., 2005), нетерпимость неопределенности и негативная проблемная настроенность являются предикторами тяжести симптомов ГТР у госпитализированных пациентов (Dugas et al., 2007), кроме того, что по этому признаку лица с генерализованным тревожным расстройством достоверно отличаются от пациентов с другими тревожными расстройствами (Ladouceur et al., 1999).

Дальнейшее развитие теоретических представлений о генерализованном тревожном расстройстве привело к выделению различных типов беспокойства в зависимости от их свойств и функций и разработке метакогнитивной модели беспокойства. Wells (1994, 1997, 2004) видел различия между возникновением беспокойства и его негативной оценкой на основе негативных метаубеждений. Он различал тип 1 беспокойства, которое касается как внешних, так и внутренних некогнитивных событий, и тип 2 беспокойства, или «беспокойство о беспокойстве». По мнению Wells

(Wells, 1999), «беспокойство — это цепь катастрофизирующих мыслей, т. е. преимущественно вербальный процесс, состоящий из размышлений над потенциально опасными ситуациями, имеющих характер навязчивых и поддающихся контролю, однако часто воспринимаемых индивидуумом как неконтролируемые, и индивидуальных копинг-стратегий. Беспокойство связано с мотивацией избежать или предотвратить потенциальную опасность. Его можно рассматривать как копинг-стратегию, однако оно само может попасть в фокус озабоченности индивидуума».

Модель эмоциональной дизрегуляции (МЭД) включает четыре центральных компонента (Mennin et al., 2004). Первый предполагает, что лица, страдающие ГТР, переживают эмоциональное гипервозбуждение или испытывают более интенсивные отрицательные и положительные эмоции, чем большинство других людей, однако в большей степени это касается «негативных эмоциональных состояний» (Turk et al., 2005). Второй констатирует, что лица с ГТР хуже понимают свои эмоции, чем большинство здоровых. Третий отражает наличие более негативного отношения, чем у других людей, к эмоциям в целом (например, восприятие их угрожающими). Четвертое постулирует наличие при ГТР мальадаптивной эмоциональной регуляции, «которая в результате оставляет людей в эмоциональных состояниях, которые еще хуже, чем те, которые изначально нужно было урегулировать» (Mennin et al., 2004).

Первый компонент (интенсивность эмоций) предполагает, что пациенты с ГТР имеют более низкий порог переживания эмоций, чем здоровые, эмоции возникают у них легче и быстрее, но не являются более сильными, кроме того, они выражают их чаще, чем контроль, в особенности это касается переживаний негативного характера (Mennin et al., 2005). Второй компонент (плохое понимание эмоций) объединяет проблемы в их описании и идентификации, а также в доступе и применении полезной информации, которую они передают (Mennin et al., 2005). Сочетание первого и второго факторов, как предполагается, индуцирует развитие тревожности и чувства дискомфорта при возникновении сильных эмоций, что создает петлю обратной связи. Наконец, эта последовательность завершается четвертым, который констатирует, что лица с ГТР предпринимают неудачные или мальадаптивные попытки минимизировать или сверхконтролировать эмоции либо ненадлежащим образом выражают эмоциональное возбуждение (например, чрезмерное беспокойство, подавление эмоций, эмоциональные вспышки). Таким образом, в этой модели беспокойство играет фундаментальную роль как неэффективная стратегия совладания. Однако эта последовательность событий (Mennin et al., 2005) может протекать и в обратном направлении (мальадаптивные стратегии регуляции эмоций потенцируют негативные эмоции), тем самым порождая двунаправленный цикл эмоциональной дизрегуляции и негативного аффекта.

Данные исследований подтверждают, что люди с ГТР испытывают более выраженные негативные эмоции, чем здоровые (Mennin et al., 2005; Salters-Pedneault et al., 2006) или лица с другими психическими расстройствами, включая депрессивное (Mennin et al., 2007) и социальную фобию (Mennin et al., 2007, Turk et al., 2005). Кроме того, исследования констатируют, что по сравнению с контролем у пациентов, страдающих генерализованным тревожным расстройством, затруднены идентификация, описание и понимание своих эмоций (Mennin et al., 2005, 2007). Имеющиеся данные подтверждают мнение, что лица с ГТР обнаруживают повышенный уровень опасений в отношении интенсивных эмоций по сравнению со здоровым контролем (Mennin et al., 2005; Salters-Pedneault et al., 2006; Turk et al., 2005). Наконец, результаты показывают, что они чаще используют эмоциональные стратегии копинга (эмоциональные всплески, подавление эмоций) по сравнению со здоровым контролем (Mennin et al., 2007) и пациентами с другими психическими расстройствами, в том числе депрессивным и социальной фобией (Mennin et al., 2007).

Основанная на приемлемости модель ГТР (ОПМ) предполагает наличие четырех основных компонентов: а) внутренние переживания, б) проблемные отношения с внутренними переживаниями, в) избегание переживаний и г) поведенческие ограничения (Roemer & Orsillo, 2002, 2005; Roemer et al., 2005). Согласно этой модели, проблемные отношения с внутренними переживаниями (мысли, чувства или телесные ощущения) состоит из двух конкретных аспектов, а именно: 1) отрицательное реагирование на внутренние переживания, и 2) слияние с ними. Первый охватывает любые негативные мысли (например, суждение об эмоциональных ответах как об экстремальных или нежелательных) или метаэмоции (например, страх страха), которые могут возникнуть, когда человек испытывает внутренние переживания. Когда это происходит, он ощущает трудности контроля, принятия и интерпретации эмоций.

Вторая проблема, слияние с внутренними переживаниями, влечет за собой «запутывание» или «слияние» с негативной реакцией на них. Другими словами, у человека имеются представ-

ления, что эти транзиторные негативные реакции на внутренние переживания являются перманентными и, таким образом, являются определяющей характеристикой индивидуума.

Третий компонент этой модели, избегание переживания, определяется как активное и/или автоматическое избегание внутренних переживаний, которые воспринимаются угрожающими или негативными. Примерами служат беспокойство о возможных будущих событиях или беспокойство о мелочах с целью избежать более серьезных тем. Последний компонент модели, поведенческое ограничение, выражается в уменьшении участия в важных событиях или деятельности, которую человек считает значимой, например, проведении времени с семьей. Пациенты часто генерализуют избегание внутренних переживаний на другие активности в жизни, являющиеся для них ценными.

Следует отметить, что независимое использование термина беспокойства вне его связи с тревогой не раз подвергалось критике (O'Neill, 1985). Вместе с тем, исследования беспокойства как когнитивного компонента тревоги расширяют его понимание (Borkovec, 1985). И хотя провести различие между беспокойством и тревогой довольно трудно, поскольку запуск когнитивных или соматических компонентов тревожной реакции очень быстро приводит к возникновению других составляющих (Pružinský, Borkovec, 1990), следует отметить, что тревога как компонент ответа на стресс является достаточным, но не необходимым условием возникновения беспокойства (Levy & Guttman, 1976). Так, у студентов его развитие в большей степени ассоциировано с ориентированным на проблемы стилем совладания, а наличие тревожных личностных черт, напротив, обнаруживает выраженную связь со стратегиями избегания и дефицитом уверенности в решении проблемы (Davey et al., 1992).

В заключение хотелось бы подчеркнуть, что хотя большинство исследований, посвященных клиническим аспектам ГТР, относится к концу прошлого — началу нынешнего столетия, они не потеряли своей актуальности, а применяемые в настоящее время терапевтические подходы основываются на предложенных в этот период этиопатогенетических моделях.

Литература

1. Всемирная организация здравоохранения. Международная классификация болезней (10-й пересмотр). — СПб, «Оверлайд», 1994. — 202 с.
2. Чуркин А.А. Результаты эпидемиологического исследования распространенности ГТР среди населения крупного промышленного города. Доклад на экспертном совещании по вопросам диагностики и терапии ГТР 25.03.2010
3. Alden, L. E., Wiggins, J. S., Pincus, A. L. (1990). Construction of circumplex scales for the Inventory of Interpersonal Problems. *Journal of Personality Assessment*, 55, 521-536.
4. Andlin-Sobocki P, Wittchen H-U Cost of anxiety disorders in Europe. — *Eur.J.Neurol.*, 2005; 12: 9-44.
5. Anseau M., Dierick M., Buntinx F, Cnockaert P, De Smedt J., Van Den Haute M., Vander Mijnsbrugge D. (2004). High prevalence of mental disorders in primary care. *Journal of Affective Disorders*. Vol.78, No.1, (January 2004), pp. 78. 49-55, ISSN 0165-0327.
6. Beesdo K., Hoyer J., Jacobi F, Low N.C., Hufler M., Wittche H.U. Association between generalized anxiety levels and pain in a community sample: evidence for diagnostic specificity. *J Anx Disord* 2009; 23: 684-93.
7. Behar, E., & Borkovec, T. D. (2005). The nature and treatment of generalized anxiety disorder. In: B. O. Rothbaum (Ed.), *The nature and treatment*

- of pathological anxiety: essays in honor of Edna B. Foa (pp. 181–196). New York: Guilford.
8. Borkovec, T. D. (1979). Pseudo(experiential)-insomnia and idiopathic (objective) insomnia: Theoretical and therapeutic issues. *Advances in Behaviour Research and Therapy*, 2, 27–55.
 9. Borkovec, T. D. (1985). Worry: A potentially valuable concept. *Behaviour Research and Therapy*, 23, 481–482.
 10. Borkovec, T. D. (1994). The nature, functions, and origins of worry. In: G. Davey & F. Tallis (Eds.), *Worrying: perspectives on theory assessment and treatment* (pp. 5–33). Sussex, England: Wiley & Sons
 11. Borkovec, T. D., Inz, J. (1990). The nature of worry in generalized anxiety disorder. *Behaviour Research and Therapy*, 28, 153–158.
 12. Borkovec, T. D., Roemer, L. (1995). Perceived functions of worry among generalized anxiety disorder subjects: distraction from more emotionally distressing topics? *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 26, 25–30.
 13. Borkovec, T. D., Alcaine, O. M. & Behar, E. (2004). Avoidance theory of worry and generalized anxiety disorder. In R.G. Heimberg & C. L. Turk (Eds.), *Generalized anxiety disorder: Advances in research and practice* (pp. 77–108). New York: Guilford Press.
 14. Borkovec, T. D., Alcaine, O. M., Behar, E. (2004). Avoidance theory of worry and generalized anxiety disorder. In: R. Heimberg, C. Turk, & D. Mennin (Eds.), *Generalized anxiety disorder: advances in research and practice* (pp. 77–108). New York, NY, US: Guilford Press
 15. Borkovec, T. D., Newman, M. G., Pincus, A. L., Lytle, R. (2002). A component analysis of cognitive-behavioral therapy for generalized anxiety disorder and the role of interpersonal problems. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 70, 288–298.
 16. Borkovec, T. D., Robinson, E., Pruzinsky, T. DePree, J. A. (1983). Preliminary exploration of worry: Some characteristics and processes. *Behaviour Research and Therapy*, 21, 9–16.
 17. Borkovec T. D., Shadick R. N., & Hopkins M. (1991). The nature of normal and pathological worry. In R.M. Rapee D. H. Barlow (Eds.), *Chronic anxiety: Generalized anxiety disorder and mixed anxiety-depression* (pp. 29–51). New York: Guilford Press.
 18. Bowlby, J. (1982). *Attachment and loss*. New York: Basic Books.
 19. Brown T. A., Moras K., Zinbarg R. E. & Barlow D. H. (1993). Diagnostic and symptom distinguishability of generalized anxiety disorder and obsessive-compulsive disorder. *Behavior Therapy*, 24, 227–240.
 20. Bruce S.E., Yonkers K.A., Otto M.W. Influence of psychiatric comorbidity on recovery and recurrence in generalized anxiety disorder, social phobia and panic disorder: 12-year prospective study. *Am.J.Psychiatry*, 2005, 62, p.1179-1187.
 21. Cassidy J., Lichtenstein-Phelps J., Sibrava N. J., Thomas, C. L., & Borkovec T. D. (2009). Generalized anxiety disorder: connections with self-reported attachment. *Behavior Therapy*, 40, 23–38.
 22. Craske, M. G., Rapee, R. M., Jackel, L. & Barlow, D. H. (1989). Qualitative dimensions of worry in DSM-III-R generalized anxiety disorder subjects and nonanxious controls. *Behaviour Research and Therapy*, 27, 397–402.
 23. Davey, G. C. L., Hampton, J., Farrell, J. Davidson, S. (1992). Some characteristics of worrying: Evidence for worrying and anxiety as separate constructs. *Personality and Individual Differences*, 13, 133–147.
 24. Davey, G. C. L., Tallis, F., Capuzzo, N. (1996). Beliefs about the consequences of worrying. *Cognitive Therapy and Research*, 20, 499–520
 25. Deffenbacher, J. L. & Deitz, S. R. (1978). Effects of test anxiety on performance, worry, and emotionality in naturally occurring exams. *Psychology in the Schools*, 15, 446–450.
 26. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 3rd edition. 1980. Washington, DC: American Psychiatric Association.
 27. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 3rd edition, revised. 1987. Washington, DC: American Psychiatric Association.
 28. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th edition, Vol. 886. 1994. Washington, DC: American Psychiatric Association
 29. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th-Text Revision ed.)*. American Psychiatric Association. (2000). Washington, DC.
 30. Diefenbach, G. J., Stanley, M. A. Beck, J. G. (2001). Worry content reported by older adults with and without generalized anxiety disorder. *Aging and Mental Health*, 5, 269–274.
 31. Dugas, M. J., Freeston, M. H., Ladouceur, R., Rhûaume, J., Provencher, M. D. & Boisvert, J.-M. (1998). Worry themes in primary GAD, secondary GAD, and other anxiety disorders. *Journal of Anxiety Disorders*, 12, 253–261.
 32. Dugas, M. J., Gagnon, F., Ladouceur, R., & Freeston, M. H. (1998). Generalized anxiety disorder: a preliminary test of a conceptual model. *Behaviour Research and Therapy*, 36, 215–226.
 33. Dugas, M. J., Koerner, N. (2005). Cognitive-behavioral treatment for generalized anxiety disorder: current status and future directions. *Journal of Cognitive Psychotherapy*, 19, 61–68.
 34. Dugas, M. J., Marchand, A., Ladouceur, R. (2005). Further validation of a cognitive-behavioral model of generalized anxiety disorder: diagnostic and symptom specificity. *Journal of Anxiety Disorders*, 19, 329–343.
 35. Dugas M. J., Savard P., Gaudet A., Turcotte J., Laugesen, N., Robichaud, M., et al. (2007). Can the components of a cognitive model predict the severity of generalized anxiety disorder? *Behavior Therapy*, 38, 169–178
 36. Eng, W., & Heimberg, R. G. (2006). Interpersonal correlates of generalized anxiety disorder: self versus other perception. *Anxiety Disorders*, 20, 380–387.
 37. Foa E. B., & Kozak M. J. (1986). Emotional processing of fear: exposure to corrective information. *Psychological Bulletin*, 99, 20–35.

38. Foa, E. B., Huppert, J. D., Cahill, S. P. (2006). Emotional processing theory: an update. In: B. O. Rothbaum (Ed.), *Pathological anxiety: emotional processing in etiology and treatment*. New York: Guilford Press.
39. Hale, W. W., Engels, R., & Meeus, W. (2006). Adolescent's perceptions of parenting behaviors and its relationship to adolescent generalized anxiety disorder. *Journal of Adolescence*, 29, 407-417
40. Hazlett, R. L., McLeod, D. R. Hoehn-Saric, R. (1994). Muscle tension in generalized anxiety disorder: Elevated muscle tonus or agitated movement? *Psychophysiology*, 31, 189-195.
41. Hoehn-Saric, M. D., McLeod, D. R., Funderburk, F. & Kowalski, P. (2004). Somatic symptoms and physiologic responses in generalized anxiety disorder and panic disorder. An ambulatory monitor study. *Archives of General Psychiatry*, 61, 913-921.
42. Hoehn-Saric, R., Hazlett, R. L., Pourmotabbed, T. McLeod, D. R. (1997). Does muscle tension reflect arousal? Relationship between electromyographic and electroencephalographic recordings. *Psychiatry Research*, 71, 49-55
43. Hoehn-Saric, R., McLeod, D. R., Zimmerli, W. D. (1989). Somatic manifestations in women with generalized anxiety disorder. *Archives of General Psychiatry*, 46, 1113-1119.
44. Hoehn-Saric, R., McLeod, D. R., Zimmerli, W. D. (1989). Somatic manifestations in women with generalized anxiety disorder. *Archives of General Psychiatry*, 46, 1113-1119.
45. Holaway, R. M., Rodebaugh, T. L., Heimberg, R. G. (2006). The epidemiology of worry and generalized anxiety disorder. In G.C.L.Davey, A. Wells (Eds.), *Worry and its psychological disorders: Theory, assessment and treatment* (pp. 3-20). Chichester: Wiley.
46. Hoyer, J., Becker, E. S. Roth, W. T. (2001). Characteristics of worry in GAD patients, social phobics, and controls. *Depression and Anxiety*, 13, 89-96.
47. Kartal M. Challenges and Opportunities in Diagnosis and Management of Generalized Anxiety Disorder in Primary Care in: *Anxiety and Related Disorders* Edited by Ágnes Szirmai, 2011, p. 71-86.
48. Kessler, R. C., Walters, E. E., Wittchen, H.-U. (2004). Epidemiology. In R.G.Heimberg, C. L. Turk, & D. S. Mennin (Eds.), *Generalized anxiety disorder: Advances in research and practice*. (pp. 29-50). New York: Guilford Press.
49. Koerner, N., Dugas, M. J. (2006). A cognitive model of generalized anxiety disorder: the role of intolerance of uncertainty. In: G. Davey & A. Wells (Eds.), *Worry and Its Psychological Disorders: theory, Assessment and Treatment* (pp. 201-216). West Sussex, England: Wiley and Sons.
50. Ladouceur, R., Dugas, M. J., Freeston, M. H., Rheaume, J., Blais, F., Boisvert, J. M., et al. (1999). Specificity of generalized anxiety disorder symptoms and processes. *Behavior Therapy*, 30, 191-207.
51. Levy, S. & Guttman, L. (1976). Worry, fear and concern differentiated. *Israel Annals of Psychiatry and Related Disciplines*, 14, 211-228.
52. Lieb R., Becker E., Almaturo C. The epidemiology of generalized anxiety disorder in Europe. *European Neuropsychopharmacology*, (15) 2005, pp.445-452
53. Liebert, R. M. & Morris, L. W. (1967). Cognitive and emotional components of test anxiety: A distinction and some initial data. *Psychological Reports*, 20, 975-978.
54. Lyonfields, J. D., Borkovec, T. D., & Thayer, J. F. (1995). Vagal tone in generalized anxiety disorder and the effects of aversive imagery and worrisome thinking. *Behavior Therapy*, 26, 457-466.
55. Marciniak M.D., Lage M.J., Dunayevich E. The cost of treating anxiety: the medical and demographic correlates than impact total medical costs.- *Depress. Anxiety*, 2005; 35: 1761-1772.
56. Mennin, D. S., Heimberg, R. G., Turk, C. L., Fresco, D. M. (2005). Preliminary evidence for an emotion dysregulation model of generalized anxiety disorder. *Behaviour Research and Therapy*, 43, 1281-1310.
57. Mennin, D. S., Holaway, R. M., Fresco, D. M., Moore, M. T., Heimberg, R. G. (2007). Delineating components of emotion and its dysregulation in anxiety and mood psychopathology. *Behavior Therapy*, 38, 284-302
58. Mennin, D. S., Turk, C. L., Heimberg, R. G., & Carmin, C. (2004). Focusing on the regulation of emotion: a new direction for conceptualizing generalized anxiety disorder. In: M. A. Reinecke D. A. Clark (Eds.), *Cognitive therapy over the lifespan: evidence and practice* (pp. 60-89). New York: Cambridge University Press
59. Mowrer, O. H. (1947). On the dual nature of learning: a re-interpretation of "conditioning" and "problem solving". *Harvard Educational Review*, 17, 102-148.
60. O'Neill, G. W. (1985). Is worry a valuable concept? *Behaviour Research and Therapy*, 23, 479-480.
61. Peasley-Miklus, C., Vrana, S. R. (2000). Effect of worrisome and relaxing thinking on fearful emotional processing. *Behaviour Research and Therapy*, 38, 129-144.
62. Pennebaker, J. W. Skelton, J. A. (1981). Selective monitoring of physical sensations. *Journal of Personality and Social Psychology*, 41, 213-223.
63. Pennebaker, J. W. (1982). *The psychology of physical sensations*. Springer-Verlag.
64. Pruzinsky, T. Borkovec, T. D. (1990). Cognitive and personality characteristics of worriers. *Behaviour Research and Therapy*, 28, 507-512.
65. Roemer, L., Molina, S. Borkovec, T. D. (1997). An investigation of worry content among generally anxious individuals. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 185, 314-319.
66. Roemer, L., Orsillo, S. M. (2002). Expanding our conceptualization of and treatment for generalized anxiety disorder: integrating mindfulness/acceptance-based approaches with existing cognitive behavioral models. *Clinical Psychology: Science and Practice*, 9, 54-68.
67. Roemer, L., Orsillo, S. M. (2005). An acceptance-based behavior therapy for generalized anxiety disorder. In: S. M. Orsillo L. Roemer (Eds.), *Acceptance and mind-fulness-based approaches to*

- anxiety: conceptualization and treatment (pp. 213–240). New York: Springer.
68. Roemer, L., Orsillo, S. M. (2007). An open trial of an acceptance-based behavior therapy for generalized anxiety disorder. *Behavior Therapy*, 38, 72–85.
 69. Romera I, Fúrnandez-Púrez S, Montego BL, Caballero F, Caballero L, Arbesú JB, Delgado-Cohen H. Generalized anxiety disorder, with or without co-morbid major depressive disorder, in primary care: prevalence of painful somatic symptoms, functioning and health status. *J Affect Disord* 2010;127:160e8.
 70. Roy-Byrne PP, Wagner A. Primary care perspectives on generalized anxiety disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*. Vol.65, No.13, (2004), pp. 20–26
 71. Salters-Pedneault, K., Roemer, L., Tull, M. T., Rucker, L., Mennin, D. S. (2006). Evidence of broad deficits in emotion regulation associated with chronic worry and generalized anxiety disorder. *Cognitive Therapy and Research*, 30, 469–480
 72. Salzer, S., Pincus, A. L., Hoyer, J., Kreische, R., Leichsenring, F., Leibing, E. (2008). Interpersonal subtypes within generalized anxiety disorder. *Journal of Personality Assessment*, 90, 292–299.
 73. Sanderson, W. C. & Barlow, D. H. (1990). A description of patients diagnosed with DSM-III-R generalized anxiety disorder. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 178, 588–591.
 74. Sibrava, N. J., & Borkovec, T. D. (2006). The cognitive avoidance theory of worry. In: G. C. L. Davey & A. Wells (Eds.), *Worry and its psychological disorders: theory, assessment and treatment* (pp. 239–258). West Sussex, England: Wiley & Son
 75. Stein M.B. Attending to anxiety disorders in primary care. — *J.Clin.Psychiatry*, 2003; 64:35–39
 76. Tallis, F., Davey, G. C. L., Capuzzo, N. (1994). The phenomenology of non-pathological worry: A preliminary investigation. In G.C.L.Davey & F. Tallis (Eds.), *Worrying: Perspectives on theory, assessment and treatment* (pp. 61–89). Oxford: John Wiley & Sons.
 77. Turk C. L., Heimberg R. G., Luterek J. A., Mennin D. S., Fresco, D. M. (2005). Emotion dysregulation in generalized anxiety disorder: a comparison with social anxiety disorder. *Cognitive Therapy and Research*, 29, 89–106.
 78. Üstün T.B., Sartorius N. *Mental illness in general health care, an international study*. Chichester, John Wiley and Sons on behalf of the World Health Organization, 1995.
 79. Viana A. G., Rabian B. (2008). Perceived attachment: relations to anxiety sensitivity, worry, and GAD symptoms. *Behaviour Research and Therapy*, 46, 737–747.
 80. Wells, A. (1994). A multi-dimensional measure of worry: development and preliminary validation of the anxious thoughts inventory. *Anxiety, Stress & Coping*, 6, 289–299.
 81. Wells, A. (1994). Attention and the control of worry. In G.C.L.Davey & F. Tallis (Eds.), *Worrying: Perspectives on theory, assessment and treatment* (pp. 91–114). Oxford: John Wiley & Sons.
 82. Wells, A. (1997). *Cognitive therapy of anxiety disorders: A practice manual and conceptual guide*. Chichester: Wiley.
 83. Wells, A. (1997). *Cognitive therapy of anxiety disorders: a practice manual and conceptual guide*. Chichester, UK: Wiley.
 84. Wells, A. (1999). A cognitive model of generalized anxiety disorder. *Behaviour Modification*, 23, 526–555.
 85. Wells, A. (2004). A cognitive model of GAD: meta-cognitions and pathological worry. In: R. G. Heimberg, C. L. Turk, & D. S. Mennin (Eds.), *Generalized anxiety disorder: Generalized anxiety disorder: advances in research and practice* (pp. 164–186). New York: Guilford
 86. Wilhelm, F. H., Trabert, W. & Roth, W. T. (2001b). Physiologic instability in panic disorder and generalized anxiety disorder. *Biological Psychiatry*, 49, 596–605.
 87. Wittchen H-U, Hoyer J. Generalized Anxiety Disorder: Nature and Course. (2001). *Journal of Clinical Psychiatry* Vol. 62, No.11, (2001), pp. 15–18, ISSN: 1555–2101.
 88. Wittchen H-U, Kessler RC., Beesdo K., Krause P, Höfler M., Hoyer J. Generalized anxiety disorder and depression in primary care: prevalence, recognition, and management. *J. Clin.Psychiatry* 2002, 63 (suppl.8), p. 24–34
 89. Wittchen H.U, Jacobi F. *Gesundheitberichtstattung. Heft 21. Angststörungen*, Robert-Koch-Institut, 2004, 26 с.
 90. Wittchen H.U, Jacobi F. Size and burden of mental disorder and other disorders of the brain in Europe 2010. — *Eur. Nueropsychopharmacol.* 2011;21: 655–79.
 91. Wittchen H.U. Generalized anxiety disorder: prevalence, burden, and cost to society.- *Depress.Anxiety*, 2002; 16: 162–171.
 92. Yonkers K. A., Dyck I. R., Warshaw M. G. Keller M. B. (2000). Factors predicting the clinical course of generalised anxiety disorder. *British Journal of Psychiatry*, 176, 544–549.

Сведения об авторе

Залуцкая Наталья Михайловна — г.м.н., ведущий научный сотрудник, ФБГУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ.

E-mail: nzalutskaya@yandex.ru

*Равновесие
достижимо!*



ВАЛЬПАРИН® ХР

ВАЛЬПРОЕВАЯ КИСЛОТА

ЛАМИТОР®

ЛАМОТРИДЖИН



**ВАЛЬПАРИН® ХР, ЛАМИТОР® -
ОСНОВА ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ
БИПОЛЯРНЫХ АФФЕКТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ**

Нормотимики в лечении терапевтически резистентных депрессий: противорезистентная терапия или влияние на скрытую биполярность?

Мазо Г.Э.

ФБГУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В. М. Бехтерева» МЗ РФ

Резюме. Депрессивные состояния, расцененные в качестве терапевтически резистентных, представляют собой гетерогенную группу. Нераспознанная и неадекватно леченная биполярность может быть причиной терапевтической резистентности при депрессиях, расцененных как униполярные. Это предположение подкрепляется данными об эффективности применения стабилизаторов настроения для аугментации антидепрессивной терапии при терапевтически резистентных депрессиях.

Ключевые слова: терапевтически резистентные депрессии, биполярная депрессия, стабилизаторы настроения.

The use of mood stabilizers in the treatment of treatment-resistant depression: antiresistant therapy or influence on the hidden bipolarity?

Mazo G.E.

St.Petersburg V.M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute

Summary. Regarded as therapeutically resistant depression represent a heterogeneous group. An undiagnosed and therefore inadequately treated bipolarity may be an important cause of drug resistance in depression diagnosed as unipolar. Additional evidence for such a connection may be the efficacy of mood-stabilizing drugs in the augmentation of antidepressants in treatment-resistant depression.

Key words: treatment resistant depression. Bipolar depression. Mood stabilizers.

Введение

Вопрос поиска противорезистентной терапии при невозможности достигнуть ремиссию в случаях применения монотерапии антидепрессантами у пациентов с депрессивным расстройством широко обсуждается в научной литературе. Интерес определяется высокой выявляемостью терапевтической резистентности у этой категории пациентов. Исследования последних лет показали, что у двух третей пациентов не удается достичь ремиссии при использовании инициального антидепрессанта и только у 15–33% из них успешно применение альтернативных терапевтических подходов (Cain R.A., 2007; Berlim M.T., Fleck M.P., Turecki G., 2008). Эти неутешительные цифры определяют остроту поиска новых возможностей для ведения пациентов с терапевтически резистентными депрессиями. При этом за последнее десятилетие на фармакологическом рынке не зарегистрирован ни один антидепрессант с принципиально новым механизмом действия. При отсутствии значимого прогресса многие крупные фармацевтические компании сократили научные исследования и инвестиции в соответствующие разработки (цитата по: Д.Н. Кучменко, В.Л. Козловский, 2014). В этой ситуации большинство исследований, направленных на оптимизацию лечения пациентов с терапевтически резистентными депрессиями (ТРД), нацелено на разработку аугментационных стратегий, предполагающих применение препаратов, не относящихся к группе тимоаналептиков,

но потенцирующих эффективность используемых антидепрессантов. В настоящее время в качестве аугментационных средств рассматриваются препараты из различных групп. Такой подход может представлять не только практический интерес, но на основании оценки его эффективности в ряде случаев уточняются механизмы формирования депрессивных состояний, а в определенных случаях высказываются предположения о причинах развития терапевтической резистентности.

Сложности дефиниции терапевтически резистентных депрессий

Разработка и постоянное усовершенствование критериев ТРД нацелены на гомогенизацию данной группы пациентов. Такой подход является перспективным для изучения механизмов формирования терапевтической резистентности, что в будущем может дать ответ на вопрос: является ТРД специфическим типом депрессивных состояний (Antonijevic I.A., 2006; Мазо Г.Э., Крижановский А.С., 2012). Но, несмотря на предложения различных подходов и введение в критерии не только показателей, определяющих ответ на применяемые терапевтические вмешательства, но и клинических характеристик, в настоящее время эта группа включает в себя разнообразные как по психопатологическим характеристикам, так и по особенностям течения состояния, что позволяет говорить о спектре терапевтической резистентности (Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г., 2012, 2013).

Ситуация усложняется и диагностическими трудностями. Концепция ТРД изначально была разработана только для униполярного (рекуррентного) депрессивного расстройства (Fava M., 2003; Nemeroff C.B., 2006; Berlim M.T., Fleck M.P., Turecki G., 2008; Kennedy S., Lam R., Nutt D., Thase M., 2007). Адекватность диагноза рассматривается в качестве базовой характеристики для регистрации ТРД. Однако современные диагностические инструменты, в частности МКБ-10, весьма несовершенны. При этом основные критерии, необходимые для регистрации депрессивного эпизода, едины как при рекуррентной, так и при биполярной депрессии. Результат — частые диагностические ошибки у пациентов, первоначально расцененных в рамках рекуррентного депрессивного расстройства, проявляющих резистентность к антидепрессивной терапии (Nemeroff C.B., 2006).

Диагностические трудности, связанные с выявлением биполярной депрессии, широко обсуждаются в научной литературе (Goldberg J.F., Harrow M., Whiteside J.E., 2001; Мосолов С.Н., 2008; Mosolov S., Ushkalova A., Kostukova E. et al., 2014). Причины кроются как в том, что биполярное расстройство часто манифестирует депрессивными фазами, так и в трудностях, сопряженных с ретроспективной оценкой перенесенных в прошлом маниакальных и гипоманиакальных состояний. При этом у пациентов с историей терапевтически резистентных депрессий, инициально расцененных в рамках рекуррентного расстройства, впоследствии биполярное расстройство регистрируется существенно чаще, чем в общей популяции депрессивных больных, т.е. до 80% случаев (Sharma V., Khan M., Smith A., 2005).

Необходимо акцентировать внимание и на том, что выделение заболеваний биполярного спектра базировалось на недостаточной терапевтической эффективности антидепрессантов при лечении биполярной депрессии (Akiskal H.S., Mallya G., 1987). Последующие исследования неоднократно подтверждали этот факт. Результатом изучения этого вопроса стало ограничение использования антидепрессантов для лечения биполярной депрессии, а их применение признано корректным только в сочетании со стабилизаторами настроения (Мосолов С.Н., 2008; Goodwin G.M., 2009; Nivoli A.M. et al., 2011). При этом именно стабилизаторы настроения — препараты первого выбора в терапии депрессивной фазы биполярного расстройства как первого, так и второго типа.

В научной литературе опубликованы исследования, нацеленные на поиск связи терапевтической резистентности и скрытой биполярности. В исследование TRES-DEP (Rybakowski J.K., Angst J., Dudek D. et al., 2010) были включены пациенты, расцененные в рамках рекуррентного депрессивного расстройства. Из них 569 составили группу терапевтически резистентных, а 462 пациента с адекватным ответом на терапию. Группы были сопоставимы по основным демографическим показателям. Для оценки скрытой биполярности использовались Mood Disorder

Questionnaire (MDQ) и Hypomania Checklist-32 (HCL-32). Было выявлено, что биполярность существенно чаще регистрировалась в группе пациентов с терапевтически резистентными депрессивными состояниями (43,9 vs 30,0%, $P < 0,001$). В этом же исследовании было показано, что терапевтическая резистентность чаще регистрируется у пациентов с началом заболевания в молодом возрасте и большим индексом эпизодов, что также рассматривается в качестве критериев вероятной биполярности (Dudek D., Rybakowski J.K., Siwek M. et al., 2010). В обзоре 196 исследований, проведенных в период с 1998 по 2008 г., показана высокая выявляемость скрытой биполярности в популяции пациентов, расцененных как терапевтически резистентные (Correa R., Akiskal H., Gilmer W. et al., 2010). С этих позиций интерес представляет проведение анализа аугментации стабилизаторами настроения (нормотимиками) антидепрессивной активности при регистрации терапевтической резистентности при депрессии.

Применение стабилизаторов настроения при терапевтически резистентных депрессиях

Литий — первый стабилизатор настроения, который в течение многих лет используется в лечении терапевтически резистентных депрессий. Первоначально карбонат лития был известен как препарат, обладающий тиреостатической активностью, и использовался в эндокринологии для терапии легких форм гипертиреоза. В 1949 году австралийский врач Джон Кейд продемонстрировал, что назначение лития вызвало снотворный эффект у больных с маниакальным синдромом. *Изучение эффективности карбоната лития как препарата, обладающего противорезистентной активностью у пациентов с депрессией, началось с 1968 года, когда было проведено открытое исследование, в которое было включено 24 биполярных пациента (Zall H., Therman P.G., Myers J.M., 1968). В настоящее время, несмотря на появление атипичных антипсихотиков и широкое использование антиконвульсантов, этот препарат не утратил своего места при ведении пациентов с биполярным расстройством (Wilting L., Souverein P.C., Nolen W.A. et al., 2008).*

Применение лития при монополярной депрессии в сочетании с антидепрессантами впервые было описано de Montigny в 1983 году. Эффективность аугментации литием была обнаружена при применении широкого спектра антидепрессантов, включая ТЦА (Bschor T., Canata B., Muller-Oerlinghausen B. et al., 2001; Bauer M., Forsthoef A., Baethge C. et al., 2003), СИОЗС (Joffe R.T., 1998) и СИОЗСН (Bertschy G., Ragama-Pardos E., Ait-Ameur A. et al., 2003). В метаобзоре исследований, посвященных этой проблеме (Bauer M., Adli M., Bschor T., 2010), было отмечено, что в настоящее время в научной литературе описано 30 открытых исследований и 10 двойных слепых рандомизированных исследований. Таким образом, назначение

карбоната лития для аугментации действия антидепрессантов у пациентов с терапевтически резистентными депрессиями рассматривается как метод лечения, имеющий убедительную доказательную базу, соответствующую первому уровню доказательности, и широкое распространение в клинической практике (Bauer M., Forsthoff A., Baethge C. et al., 2010; Lam R.W., Kennedy S.H., 2009).

Вместе с тем, несмотря на большое количество исследований в этом направлении, в настоящее время точный механизм действия солей лития в качестве аугментационного препарата остается неизвестным (Ferrier N., Ferrie L.J., Macritchie K.A., 2006).

При изучении предикторов эффективности аугментации карбонатом лития наиболее убедительные результаты были получены о корреляции признаков биполярности с эффективностью такого терапевтического подхода (Rybakowski J., Matkowski K., 1992; Sugawara H., Sakamoto K., Harada T., Ishigooka J., 2010). Это дает основание сделать предположение, что в ряде случаев аугментационная активность лития определяется не только его противорезистентной активностью, а в определенных случаях решающее значение имеет его возможность влиять на биполярный паттерн, который по ряду причин не был учтен при диагностической оценке пациента.

Основные проблемы аугментации литием связаны с его побочными эффектами, которые могут ограничивать применение этого метода противорезистентной терапии. Литий имеет узкий терапевтический индекс и вызывает много побочных эффектов. Причем побочные эффекты могут развиваться как на фоне повышенной концентрации лития в крови, так и при нормальном ее значении (Ferrier N., Ferrie L.J., Macritchie K.A., 2006), что определяет необходимость регулярного мониторинга не только концентрации лития, но и функционирования щитовидной железы и почек. Именно это определяет интерес к изучению возможности применения других стабилизаторов настроения, использование которых более безопасно и не сопряжено с необходимостью проведения дополнительных лабораторных исследований, удорожающих терапевтический процесс.

Другой препарат, который рассматривается как препарат первого выбора в качестве монотерапии при биполярном расстройстве, — это вальпроат натрия, применение которого при этом расстройстве изучается с 1970 года (Lambert et al., 1971). Этот препарат в качестве монотерапии имеет преимущество по эффективности и переносимости по сравнению с литием при купировании маниакальных эпизодов (Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Федотов Д.Д., 2009; Bowden C.L., Mosolov S., Hranov L. et al., 2010). Но использование вальпроата натрия для купирования биполярной депрессии в течение многих лет не рассматривалось в качестве рекомендуемого метода лечения. Это связано с тем, что, как правило, предположения о целесообразности вальпроата в этой фазе бипо-

лярного расстройства базировались на проведении открытых исследований. Возможно, это и определяет факт отсутствия данных о возможности применения вальпроата натрия при лечении терапевтически резистентных депрессий (Rybakowski J.K., 2012; Perucca P., Mula M., 2013). Но интерес к использованию вальпроата в качестве монотерапии при биполярной депрессии существенно возрос в последние годы. Он совпал с публикацией в 2010 году на эту тему двух независимых мета-обзоров (Smith L.A., Cornelius V.R., Azorin J.M. et al., 2010; Bond D.J., Lam R.W., Yatham L. N., 2010). На основании анализа исследований, репрезентативных с точки зрения доказательной медицины, в обеих публикациях была показана эффективность применения монотерапии вальпроатом при биполярной депрессии. Как дополнительное преимущество этого препарата Smith L.A. с соавт. (2010) выделяют анксиолитическую активность. Эти данные открывают возможность для оценки возможности использования вальпроата натрия в терапии и терапевтически резистентных депрессивных состояний.

Антидепрессивный эффект карбамазепина известен с середины 80-х годов (Post et al., 1986; Аксенова И.О., Вовин Р.Я. с соавт., 1987). Но из-за недостатка клинических исследований (8 открытых, 4 небольших контролируемых) карбамазепин в настоящее время рассматривается в качестве препарата второй/третьей линии при терапии биполярной депрессии (Ушкалова А.В., Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н., 2012). Имеется несколько открытых исследований, положительно оценивающих возможность применения карбамазепина для аугментации действия антидепрессантов (De la Fuente and Mendlewicz, 1992, Navarre et al., 1994)). Наиболее репрезентативным является двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, включающее 89 пациентов, демонстрирующее эффективность карбамазепина для лечения униполярной депрессии (Zhang et al., 2008). Авторы исследования декларируют исключение биполярных пациентов, но при этом специализированных скрининговых шкал, нацеленных на выявление скрытой биполярности, не используется. Но терапевтический эффект карбамазепина более доказан именно при лечении биполярной, а не униполярной депрессии (Matkowski and Rybakowski, 1992).

В течение последних почти 20 лет в качестве стабилизатора настроения рассматривается ламотридин. Необходимо отметить, что способность препарата влиять на аффективную симптоматику отмечалась и в более ранних исследованиях при анализе его применения у больных эпилепсией (Smith D., Baker G., Davies G. et al., 1993). Со второй половины 90-х годов была доказана эффективность ламотридина при лечении биполярного расстройства (Kotler M., Matar M.A., 1998; Calabrese J.R., Bowden C.L., Sachs G.S. et al., 1999).

Ламотридин — стабилизатор настроения, имеющий наиболее выраженную тропность к редукции депрессивной симптоматики (Ketter and

Calabrese, 2002), что делает его препаратом выбора при биполярной депрессии, протекающей в рамках биполярного расстройства второго типа. Но имеются данные о возможности использования препарата при терапевтически резистентной депрессии для аугментации действия антидепрессантов. Ретроспективный анализ терапии 34 пациентов показал целесообразность использования ламотриджина в сочетании с антидепрессантами при регистрации терапевтической резистентности (Guitierrez et al., 2005). Ряд открытых исследований показали сравнимую эффективность ламотриджина и лития в качестве аугментационного препарата при регистрации ТРД (Rybakowski and Tuszewska, 2006, Schindler and Anghelescu, 2007, Ivkovics et al., 2009). Анализ аугментации действия антидепрессантов ламотриджином показал, что терапевтического эффекта удается достичь при высоких дозах последнего при длительности терапии не менее 8 недель (Zavodnick and Ali, 2012). Длительность периода, необходимого для реализации терапевтического потенциала, вероятнее всего, определяется необходимостью медленной титрации препарата. Чаще всего для достижения терапевтической дозы необходимо не менее 4 недель. Доказана целесообразность использования ламотриджина у пациентов с ТРД, включая случаи с коморбидной тревогой и пограничными личностными расстройствами (Zavodnick and Ali, 2012).

Но эффективность присоединения ламотриджина к антидепрессантам не была подтверждена в плацебо контролируемом исследовании, в котором изначально не включались пациенты с признаками биполярности и психотическими депрессиями (Santos et al., 2008). Это исследование еще раз дает возможность артикулировать вопрос: преодоление резистентности или влияние на биполярность?

Заключение

Вопрос о возможном биполярном диатезе терапевтически резистентных депрессий неоднократно поднимался в научной литературе. При этом основными аргументами, на который опирались исследователи, всегда были:

- высокая выявляемость заболеваний биполярного спектра в популяции пациентов, изначально расцененных в рамках рекуррентного депрессивного расстройства и проявляющих резистентность к монотерапии антидепрессантами;
- низкая эффективность антидепрессантов в популяции пациентов с биполярной депрессией.

Но результативность использования стабилизаторов настроения — препаратов первого выбора для терапии биполярной депрессии, в сочетании с антидепрессантами также дает возможность предположить наличие в этой группе пациентов скрытой биполярности. Необходимо признать, что приведенные в статье факты о результативности нормотимиков дают лишь косвенные подтверждения о купировании биполярности у пациентов, проявляющих терапевтическую резистентность. Для подтверждения влияния нормотимиков прежде всего на скрытую биполярность необходимо проведение специальных исследований с применением инструментов, позволяющих выявить вероятностный биполярный паттерн. Обзор существующих подходов к выявлению скрытой биполярности приведен в статье Симуткина Г.Г. (2012). Раннее выявление скрытой биполярности с применением Mood Disorder Questionnaire (MDQ) и Hypomania Checklist-32 (HCL-32) имеет и практическое значение, так как позволит на ранних этапах назначать корректную терапию пациентам с заболеваниями биполярного спектра.

Литература

1. Аксенова И.О., Вовин Р.Я., Кнорр В., Кюне Г.Е. Роль антиконвульсантов в лечении аффективных психозов // Первый съезд психиатров социалистических стран. Материалы. — М.: Изд-во ВНИИ ОиСП им. В.П. Сербского, 1987. — С. 82–85.
2. Кучменко Д.Н., Козловский В.Л. Кетамин — атипичный антидепрессант или средство ургентной психотропной терапии? // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. — 2014. — № 1. — С. 3–9.
3. Мазо Г.Э., Крижановский А.С. Специфический нейробиологический профиль терапевтически резистентной депрессии: pro et contra // Журнал «Современная терапия психических расстройств», № 1, — 2012, С. 2–8.
4. Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г. Терапевтически резистентные депрессии. — Издание второе, дополненное. — СПб, Ладога, 2013, 372 с.
5. Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г. Терапевтически резистентные депрессии. — СПб, ООО «Береста». 2012, 448 с.
6. Мосолов С.Н. Биполярное аффективное расстройство: Диагностика и лечение. — М.: МЕДпресс-информ, 2008, 384 с.
7. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Федотов Д.Д. Сравнительная эффективность и переносимость профилактической терапии карбонатом лития и вальпроатом натрия у больных биполярным аффективным расстройством после купирования маниакального эпизода. — Психическое здоровье, № 11, 2009 г., с. 32–39.
8. Симуткин Г.Г. Современные инструменты скрининга биполярных аффективных расстройств (обзор литературы). — Обозрение психиатрии и медицинской психологии № 3, 2012, с. 34–41.
9. Ушкалова А.В., Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н. Современная терапия депрессивной фазы при биполярном аффективном расстройстве (обзор). — Журнал неврологии и психиатрии, № 11, 2012; Вып. 2, с. 67–74.
10. Akiskal H.S., Mallya G. Criteria for the "soft" bipolar spectrum: treatment implications. *Psychopharmacol Bull* 23, 1987, pp. 68–73.

11. Antonijevic I.A. Depressive disorders — Is it time to endorse different pathophysiologies? *Psychoneuroendocrinology*. 2006 Jan;31(1): pp. 1–15.
12. Bauer M., Forsthoef A., Baethge C. et al. Lithium augmentation therapy in refractory depression: Clinical evidence and neurobiological mechanisms. *Can J Psychiatry*. 2003; 48(7): pp. 440–446.
13. Bauer M., Adli M., Bschor T. Lithium's emerging role in the treatment of refractory major depressive episodes: Augmentation of antidepressants. *Neuropsychobiology* Volume 62, Issue 1, June 2010, pp. 36–42.
14. Berlim M.T., Fleck M.P., Turecki G. Current trends in the assessment and somatic treatment of resistant/refractory major depression: an overview. *Ann Med* 2008;40:pp. 149–59.
15. Bertschy G., Ragama-Pardos E., Ait-Ameur A. et al. Lithium augmentation in venlafaxine non-responders: an open study. *European Psychiatry* 18 2003, pp. 314–317.
16. Bond D.J., Lam R.W., Yatham L.N. Divalproex sodium versus placebo in the treatment of acute bipolar depression: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders* 124 (2010) pp. 228–234.
17. Bowden C.L., Mosolov S., Hranov L. et al. Efficacy of valproate versus lithium in mania or mixed mania: a randomized, open 12-week trial. *Int Clin Psychopharmacol*. 2010 Mar;25(2):pp. 60–67.
18. Bschor T., Canata B., Muller-Oerlinghausen B., Bauer M. Predictors of response to lithium augmentation in tricyclic antidepressant-resistant depression. *Journal of Affective Disorders* 2001, 64, pp. 261–265.
19. Cain R.A. Navigating the sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D) study: practical outcomes and implications for depression treatment in primary care. *Prim Care* 2007;34:pp. 505–19.
20. Calabrese J.R., Bowden C.L., Sachs G.S. et al. A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. *Lamictal 602 Study Group*. *J Clin Psychiatry* 1999;60:pp. 79–88.
21. Correa R., Akiskal H., Gilmer W. et al. (2010). Is unrecognized bipolar disorder a frequent contributor to apparent treatment resistant depression? *J Affect Disord* 127, pp. 10–18.
22. De la Fuente J.M., Mendlewicz J. (1992). Carbamazepine addition in tricyclic antidepressant-resistant unipolar depression. *Biol Psychiatry* 32, 369–374.
23. De Montigny C., Cournoyer G., Morissette R. et al. Lithium carbonate addition in tricyclic antidepressant-resistant unipolar depression, Correlations with the neurobiologic actions of tricyclic antidepressant drugs and lithium ion on the serotonin system. *Arch. Gen. Psychiatry* 40 1983, pp. 1327–1334.
24. Dudek D., Rybakowski J.K., Siwek M. et al. (2010). Risk factors of treatment resistance in major depression: association with bipolarity. *J Affect Disord* 126, pp. 266–271.
25. Fava M. Diagnosis and Definition of Treatment-Resistant Depression *Biol Psychiatry* 2003; 53:pp. 649–659.
26. Ferrier N., Ferrie L.J., Macritchie K.A. Old drug, new data Revisiting. Lithium therapy. *Advances in Psychiatric Treatment* 2006; 12: pp. 256–264.
27. Goldberg J.F., Harrow M., Whiteside J.E. Risk for bipolar illness in patients initially hospitalized for unipolar depression. *Am J Psychiatry* 2001; 158:pp. 1265–1270.
28. Goodwin G.M. Consensus Group. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised second edition — Recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2009; 23: pp. 346–388.
29. Guitierrez R.L., McKercher R.M., Galea J., Jamison K.L. (2005). Lamotrigine augmentation strategy for patients with treatment-resistant depression. *CNS Spectr* 10, pp. 800–805.
30. Ivkovic M., Damjanovic A., Jovanovic A. et al. M. (2009). Lamotrigine versus lithium augmentation of antidepressant therapy in treatment-resistant depression: efficacy and tolerability. *Psychiatr Danub* 21, pp. 187–193.
31. Joffe R.T. The use of thyroid supplements to augment antidepressant medication // *J. Clin. Psychiatry*. 1998. Vol. 59. Suppl. 5. 25–29.
32. Kennedy S., Lam R., Nutt D., Thase M. Treating depression effectively. Applying clinical guidelines. 2007.
33. Kotler M., Matar M.A. Lamotrigine in the treatment of resistant bipolar disorder. *Clin Neuropharmacol* 1998;21:pp. 65–7.
34. Lam R.W., Kennedy S.H., Grigoriadis S. et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. III. Pharmacotherapy. *Journal of Affective Disorders* 117, 2009, pp. 26–43.
35. Lambert P.A., Borselli S., Marcou G. et al. (1971). Action thymoregulatrice a long terme de Depamide dans la psychose maniaco-depressive. *Ann Med Psychol* 2, 442–447.
36. Matkowski K., Rybakowski J. (1992). Carbamazepine in the treatment of depressive syndromes (in Polish). *Psychiatr Pol* 26, pp. 251–258.
37. Mosolov S., Ushkalova A., Kostukova E. et al. Bipolar II disorder in patients with a current diagnosis of recurrent depression. *Bipolar Disord* 2014; 16: 000–000. © 2014 John Wiley & Sons A.S. Published by John Wiley & Sons Ltd. doi: 10.1111/bdi.12192.
38. Navarre C., Maurin C., Colonna L. (1994). Intérêt de la carbamazépine en association avec un antidépresseur insuffisamment efficace. A propos de quatre observations. *Encephale* 20, pp. 79–80.
39. Nemeroff C.B. New concepts in treatment-resistant depression. Presented at the American Psychiatric Association 159th Annual Meeting; May 20–25, 2006; Toronto, Ontario, Canada. Abstract 13A.
40. Nivoli A.M. et al. New treatment guidelines for acute bipolar depression: A systematic review / *Journal of Affective Disorders* 129 (2011), pp. 14–26.

41. Perucca P., Mula M. Antiepileptic drug effects on mood and behavior: Molecular targets/ *Epilepsy & Behavior* 26 (2013) pp. 440–449
42. Post R.M., Uhde T.W., Roy-Byrne P.P., Joffe R.T. (1986). Antidepressant effect of carbamazepine. *Am J Psychiatry* 143, pp. 29–34.
43. Rybakowski J., Tuszewska M. (2006). Lithium or lamotrigine augmentation in treatment-resistant depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 9, Suppl.1, pp. 232.
44. Rybakowski J., Matkowski K. Adding lithium to antidepressant therapy: factors related to therapeutic potentiation, *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2, 1992, pp. 161–165.
45. Rybakowski J.K. Antidepressant activity of mood stabilizers. *Clinical Neuropsychiatry* (2012) 9, 4, pp. 157–165
46. Rybakowski J.K., Angst J., Dudek D. et al. Polish version of the Hypomania Checklist (HCL-32) scale: the results in treatment-resistant depression. *Eur Arch Psychiat Neurol Sci.* 2010, 260; pp. 139–44.
47. Santos M.A., Rocha F.L., Hara C. (2008). Efficacy and safety of antidepressant augmentation with lamotrigine in patients with treatment-resistant depression: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Prime Care Companion J Clin Psychiatry* 10, pp. 187–190.
48. Schindler F., Angheliescu I.G. (2007). Lithium versus lamotrigine augmentation in treatment-resistant depression: a randomized, open-label study. *Int Clin Psychopharmacol* 22, pp. 179–182.
49. Sharma V., Khan M., Smith A. A closer look at treatment resistant depression: is it due to a bipolar diathesis? *Journal of Affective Disorders* 84, 2005, pp. 251–257.
50. Smith D, Baker G, Davies G, et al. Outcomes of add-on treatment with lamotrigine in partial epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34: pp. 312–22.
51. Smith L.A., Cornelius V.R., Azorin J.M. et al. Valproate for the treatment of acute bipolar depression: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders* 122 (2010) pp. 1–9
52. Sugawara H., Sakamoto K., Harada T., Ishigooka J. Predictors of efficacy in lithium augmentation for treatment-resistant depression. *Journal of Affective Disorders*, Volume 125, Issues 1–3, September 2010, pp. 165–168
53. Wilting L., Souverein P.C., Nolen W.A. et al. Changes in outpatient lithium treatment in the Netherlands during 1996–2005. *Journal of Affective Disorders* 111, 2008, pp. 94–99.
54. Zall H., Therman P.G., Myers J.M. Lithium carbonate: A clinical study. *Am. J. Psychiatry* 4, 1968, pp. 125.
55. Zavadnick A.D., Ali R. (2012). Lamotrigine in the treatment of unipolar depression with and without comorbidities: a literature review. *Psychiatr Q.* 2012 Sep; 83 (3): 371–83
56. Zhang Z.J., Tan Q.R., Tong Y. et al. (2008). The effectiveness of carbamazepine in unipolar depression: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Affect Disord* 109, pp. 91–97.

Сведения об авторе

Мазо Галина Элевна — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, руководитель Группы эндокринологической психиатрии НИПНИ им. В.М. Бехтерева, профессор кафедры психиатрии СПбГУ. E-mail: Galina-mazo@yandex.ru

Социально-психологические и медицинские аспекты злоупотребления алкоголем и его коррекция

Решетова Т.В., Решетов А.В.*, Троиц Е.Б. Ермолаева О.С.

ГБОУ ВПО «Северо-Западный Государственный Медицинский Университет имени И.И. Мечникова
Министерства здравоохранения России,

*Санкт-Петербургский Государственный университет.

Резюме. Метод «Help people» change позволяет выявить социально-психологические факторы — предикторы привычки к алкоголю, мобилизовать ресурсы самого человека и его окружения. Готовясь к запланированной беременности, только 9,8% забеременевших женщин и 12,9% не забеременевших подтверждает, что они вообще не употребляли алкоголь. Остальные 90,2% забеременевших женщин и 86,4% не забеременевших продолжали употреблять алкоголь в тех же количествах, что и всегда. По мнению врачей акушеров-гинекологов, во время беременности только 9,1% женщин вообще не употребляют алкоголь.

Метадоксил способствует восстановлению почти до нормального уровня активности ферментов, работающих при остром и хроническом воздействии алкоголя, участвующих в метаболизме этанола, сокращает время абстинентного синдрома. После детоксикации целесообразно воздействовать на триггеры алкоголизации с помощью курса психофармакологического лечения: при депрессии — триттико, при тревоге — адаптол, при астении — ноофен.

Ключевые слова: алкоголь, привычка, зависимость, психофармакотерапия, коррекция.

Social, psychological and medical aspects of the habit to alcohol and its correction

Reshetova T.V., Reshetov A.V. * Troik E.B., Ermolaeva O.S.

Summary. Method “Help people change” reveals the social and psychological factors — predictors of alcohol habits, helps to mobilize the resources of the person and his environment. Only 9.8% of women who become pregnant and 12.9% not pregnant confirmed that they are not consumed alcohol before a planned pregnancy. 90.2% of women who become pregnant and 87.1% not pregnant continued to drink alcohol in the same quantities as they always have. Opinion of Obstetricians and Gynecologists is: only 9.1% of women do not drink alcohol during pregnancy. Metadoxin helps restore almost to normal levels of enzyme activity, working in acute and chronic effects of alcohol involved in the metabolism of ethanol reduces the withdrawal syndrome. After detoxification is advisable to work on triggers the habit with the help of course of psychopharmacological treatment: depression-Trazodone, anxiety-Tetramethyltetraazabicyclooctandione, asthenia — Gammaaminobetaphenylbutirate hydrochloride.

Key words: alcohol, habit, addiction, psychopharmacological treatment, correction.

Введение

Говорят, что полезные привычки продлевают жизнь, а вредные — сокращают, хоть и делают ее приятнее. Однако любовь к конфетам или пиву только тогда не представляет опасности для человека, когда сознательно контролируется волей. Где лежит граница между желанием выпить вина и злоупотреблением алкоголем? О злоупотреблении алкоголем за последний год по критериям DSM-IV свидетельствует наличие хотя бы одного из нескольких критериев. Речь идет о возникновении после употребления алкоголя таких нарушений, как: неспособность выполнять свои социальные роли, опасность для здоровья вследствие выпивки, появление проблем с законом и, наконец, продолжение злоупотребления, несмотря на возникновение социальных, межличностных и других проблем, спровоцированных алкоголем.

С помощью алкоголя люди удовлетворяют свои самые разные индивидуальные потребности (в расслаблении, общении, храбрости, веселье...),

но эти потребности так и остаются неудовлетворенными, когда алкоголизация заканчивается. Спектр проблем, которые люди неправильно пытаются «решить» с помощью алкоголя, включает в себя не только социально-психологические, но и бессонницу, зуд, последствия нарушений в сексуальной сфере, агрессивность, снижение аппетита. Алкоголем пользуются для неправильной самопомощи при утрате, необщительности, простуде или диарее. Такой пестрый диапазон взглядов у населения свидетельствует о снижении критического, объективного восприятия возможностей подобной «терапии». Следует напомнить, что универсальность применения какого-либо средства «от всех болезней» тоже заставляет задуматься о зависимости, поэтому исследование причин и механизмов формирования алкоголизации разных слоев населения является актуальным.

Целью первого пилотного исследования была сравнительная оценка употребления алкоголя женщинами, планирующими беременность (непосредственно перед экстракорпоральным оплодотворением) и мнения врачей акушеров-гинеколо-

логов об употреблении алкоголя женщинами во время беременности.

Материал и методы

В формате фокус групп с участием 43 врачей акушеров-гинекологов была проведена оценка проблемы алкоголизации беременных женщин. С помощью структурированных интервью была получена информация об особенностях алкоголизации от 180 женщин — участниц программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) в рамках оказания высокотехнологичной помощи по федеральной квоте. Волевые качества (1) исследованных женщин сравнивались с аналогичными показателями контрольной группы 81 здоровых и показателями здоровых 15 лет назад.

Результаты исследования.

По мнению врачей, только 9,1% женщин вообще не употребляет алкоголь во время беременности. Половина врачей (51,5%) врачей полагают, что до 15% женщин во время беременности изредка употребляют алкоголь в малых количествах. 24,2% врачей считают, что 30–50% женщин изредка употребляют небольшие дозы алкоголя. Однако 15,2% врачей уверены, что иногда позволяют себе выпить 70–99% женщин. Хуже выглядит статистика злоупотребления алкоголем во время беременности. Лишь 12% врачей отрицают это явление в своей практике. 63,6% врачей полагают, что злоупотребляет алкоголем до 10% беременных, а 21% врачей считает, что злоупотребление касается 15–25% беременных женщин. При оценке патологии репродуктивной сферы 58,6% врачей отметили, что до 10% ее связаны с проблемами алкоголизации женщин. 42,4% врачей считают, что ситуация намного хуже: нарушения репродуктивной функции в 15–40% связаны с употреблением женщинами алкоголя. По мнению 33,4% врачей беременные женщины предпочитают употреблять крепкие алкогольные напитки, по мнению 66,6% врачей, женщины склонны отдавать предпочтение слабоалкогольным напиткам.

Результаты анализа информации, полученной непосредственно от женщин — участниц программы экстракорпорального оплодотворения (которые должны были бы готовиться к запланированной беременности), продемонстрировали, что последнее время вообще не употребляли алкоголь лишь 9,8% женщин, забеременевших и 12,9% не забеременевших. Следует сказать, что крепких напитков не употребляли 70,7% забеременевших женщин и 71,9% не забеременевших. Один раз в неделю употребляли алкоголь 7,3% забеременевших и 12,9% не забеременевших. Большинство женщин, несмотря на подготовку к беременности, продолжали употреблять алкоголь с частотой от 2–3 раз в месяц до 1 раза в 2–3 месяца: два-три раза в месяц употребляли алкоголь 29,3% забеременевших женщин и 20,3% не забеременевших. Один раз в месяц принимали

алкогольные напитки 19,5% забеременевших и 10,8% не забеременевших женщин. Один раз в три месяца позволяли себе выпить 22% забеременевших и 28,1% не забеременевших женщин. 0,7% не забеременевших женщин употребляли алкоголь **несколько раз в неделю**. Что касается предпочтений, то большинство женщин выбирало слабоалкогольные напитки (менее 8 градусов) и напитки средней крепости (9–30 градусов). Однако 68,2% забеременевших женщин и 53,9% не забеременевших выпивали за один прием 300–500 мл алкоголя средней и слабой крепости. В итоге употребляли алкоголь непосредственно перед своей запланированной (!) беременностью в тех же количествах, что и всегда, 90,2% забеременевших женщин и 87,1% не забеременевших.

Обсуждение

Понятно, что если женщина привыкла к употреблению алкоголя в предшествующей жизни, отказаться от вредной привычки во время беременности ей будет нелегко. Участницы программы ЭКО, у которых мотивация родить ребенка должна бы быть выше, чем у обычной женщины, запланировавшей и осуществившей рождение ребенка естественным путем, как показали предварительные результаты исследования, сознательно ухудшали условия развития своей яйцеклетки за счет отрицательного действия алкоголя. Известно, что последствия независимо от количества выпитого алкоголя, могут изменять генетический материал, что может стать причиной появления уродств и нарушений, вплоть до рождения «детей карнавала», негативно сказываться на формировании стрессовых систем у ребенка, вызывать развитие фетального алкогольного синдрома. Вместе с тем «Методические рекомендации», утвержденные Министерством здравоохранения РФ в 2013 году [2] демонстрируют, что считается «опасным уровнем в пересчете на чистый этанол для мужчин — более 20–30 г в день, для женщин — более 10–20 г в день». Полное исключение алкогольных напитков данный документ рекомендует только при артериальной гипертензии. Распространенность злоупотребления (а при беременности большинством акушеров злоупотреблением считается любое количество любого алкоголя) связано не только с силой вредной привычки, широтой рекламы, но и с феноменом снижения волевых качеств у населения за прошедшие 15 лет [3]. В настоящее время цифровые показатели волевых качеств [1]: способности «держать удар», реакции на неудачу достоверно снизились с $7,8 \pm 1,5$ балла до $5,7 \pm 0,4$; способности начать новое дело снизились с $8,5 \pm 1,6$ балла до $5,6 \pm 0,3$ балла; способности к реализации своих действий до конца уменьшились с $10,1 \pm 1,6$ балла до $8,2 \pm 0,3$ балла. Аналогичные показатели волевых качеств исследованных участниц программ экстракорпорального оплодотворения: реакция на неудачу: $5,6 \pm 1,1$ балла, способность начать новое дело $6,6 \pm 0,8$ балла, способность довести

дело до конца: $7,9 \pm 0,8$ балла достоверно не отличались от показателей контрольной группы. Клинически это выражалось в том, что женщины легко включали себя в программу экстракорпорального оплодотворения, но волевого ресурса к реализации дела до конца им не хватало. Такое общее снижение волевых качеств может быть связано не только с тем, что волевые характеристики человека базируются на биологических механизмах, но и с тем, что волевые качества формируются с помощью социальных факторов: речь прежде всего о правильном воспитании в семье и в обществе. В эпоху перемен у детей нет прежней безоговорочной веры в ценности родителей и государства. Если раньше в России были известны и хорошо продуманы общепризнанные способы реагирования в разных критических ситуациях (например, оскорбление — дуэль, несчастная любовь — отъезд в далекие края), то сейчас с индивидуализацией общества и способы реагирования тоже стали индивидуальными, порой не продуманными. Хотя и раньше в России был общеизвестен метод «Выпьем с горя, где же кружка? Сердцу будет веселей». Современные дети учат эти стихи еще в школе.

В типичном случае неконструктивного реагирования на стресс проблема порой решается нашим современником с помощью алкоголя просто потому что это доступнее всего. Существует даже миф о так называемом «специфическом российском пьянстве, как черте русской нации». Россию относят к странам с северным паттерном потребления алкоголя, но главным изменением в последнее десятилетие является увеличение потребления слабоалкогольных напитков, пива — которое дополняет потребление крепких напитков [4]. Несмотря на то что в организме есть матрица правильного поведения в стрессовой ситуации, порой побеждают и закрепляются в привычку близлежащие «способы» самопомощи: алкоголь, курение или сладости [5]. Так формируются устойчивые патологические системы в центральной нервной системе, обеспечивающие минутное выживание [6]. И так пьются, передают, продолжают курить те, у кого, возможно, и не было генетической предрасположенности к этому [7]. Особенно рискуют люди с врожденным или приобретенным дефектом функции стресс-лимитирующей системы. И здесь полезно напомнить, что подобное снижение эффективности ее функционирования в масштабах нации начинается с употребления алкоголя в количестве большем, чем 8 литров спирта на душу населения в год. Россия по данным ВОЗ в 2014 г. с показателем 15,76 литра спирта на душу населения занимает четвертое место. В списке традиционно мало пьющих стран не только арабские, но, например, Индия, Израиль, Индонезия, Сингапур [8].

Значимым фактором в формировании привычки является окружение пьющего человека: известно, что злоупотребляющий алкоголем человек часто является лишь носителем симптома, а внимание следует обращать на весь его ближний

круг. Нередко речь идет о заблокированных потребностях, причем часто это напрямую связано непосредственно с кем-то из близких, например, с супругом или супругой. Иногда трудно выдержать сравнение с более успешным родственником или сверстником. Осознавая все это, врач, консультируя пациента, не любит спрашивать о злоупотреблении алкоголем, потому что тогда (при качественном подходе к решению проблемы) в круг его работы может войти помимо самого пациента его семья. И там тоже не все будет просто из-за самых разных способов сопротивления семьи. Имея в своем составе пьющего человека и даже декларируя желание решить проблему, окружение пьющего отнюдь не всегда стремится к этому на самом деле. Сопротивление выражается в отрицании, что есть психосоциальная проблема: избегание встреч с кем-то, отказ сообщить всю информацию, надежда на врача или психолога-чудотворца (и перекладывание ответственности на него), декларирование, что «ничего не выйдет», или интерпретация проблемы семьи, как проблемы одного ее члена — доминирующего, устранившегося, враждебного, выпивающего. Сопротивление нельзя игнорировать, с ним нужно работать.

Бывают ситуации, когда жена сначала выступает как фактор, сдерживающий выпивку мужа, но затем часто — как поощряющий: без профессиональных знаний действовать на злоупотребление только системой запретов неэффективно, это вызывает протестные агрессивные реакции, а слегка выпивший муж представляется жене добрее. Друзья тоже нередко играют провокационную роль, не выдерживая сравнения с человеком, бросающим пить: в таких играх на самолюбии выигрышем является сохранение собственной самооценки. Предполагая такой разворот перспективы лечебного процесса, врач должен обладать значительными ресурсами (профессионализма, сил, времени, достойного вознаграждения) за увеличившийся фронт работ вследствие заданного им самим вопроса о вредных привычках. Всегда ли есть у врача или психолога мотивация его задавать? Гораздо спокойнее заниматься тем, что непосредственно составляет запрос больного: например, тревогой или депрессией. Даже когда врачу (психологу) очевидна взаимосвязь проблем больного с его привычкой к алкоголю, прямой вопрос задается не всегда. Почему? Пациент может солгать, эта тема может нарушить формирующий контакт. Врач (психолог) сам может быть не безгрешен, поскольку сам порой тоже не ведет полностью безопасный образ жизни. Печальная реальность нашего времени: алкоголизация для многих врачей является неадаптивным копинг-поведением, средством, которым они пытаются снизить эмоциональное напряжение. Причем обращение за психотерапевтической помощью медики считают маловероятным ввиду дефицита времени, финансов, длительности лечения, а «основное безрецептурное средство» (алкоголь) в формате «по требованию» представляется им быстроедействующим и доступным [9]. Формат «по

требованию» при соответствующих индивидуальных особенностях, может, несмотря на медицинские знания, незаметно превратиться во вредную привычку, а со временем перерасти в зависимость.

Пациент, в свою очередь, тоже бывает недоволен вопросами о вредных привычках, предполагая, что его начнут осуждать или перевоспитывать. Это особенно касается больных, ориентированных на сугубо психофармакологическое лечение. Если вопрос все же услышан, то за ним следуют размышления: зачем мне это? И ответ про здоровый образ жизни — это всего лишь промежуточная цель. Если достойной конечной цели у пациента нет (сохранить семью, получить достойную работу, уйти от опасности пищеводного кровотечения и т. п.) — трудно надеяться на эффективную работу.

ВОЗ неоднократно принимала многочисленные решения по поводу всемирной антиалкогольной политики [10, 11], но они не всегда выполняются на местах, хотя в нашей стране ограничение продажи алкоголя в ночное время и в мелких торговых точках снизило отравление суррогатами алкоголя на 23%. Какой бы ни была общественная и личная оценка употребления алкогольных напитков, их употребление содержит в себе определенный потенциал нанесения общественного и личного вреда здоровью как для пьющего, так и для других людей. Некоторые виды вреда возникают немедленно и сопряжены с травмами, а другие связаны с интоксикацией или повышенным содержанием алкоголя в крови. Третьи являются более долгосрочными, например, кумулятивный ущерб семье или работе и социальному положению, помимо хронического ущерба здоровью [11]. Для оценки степени риска экспертами ВОЗ была разработана шкала, позволяющая прогнозировать судьбу пациента в зависимости от степени злоупотребления алкоголем. Эта шкала является еще и краткой мотивационной технологией для осознания масштаба катастрофы при достаточно часто встречающейся у выпивающих людей анозононии. Известно, что 1 международная единица алкоголя соответствует 250 мл 4% пива, или 125 мл 8% вина, или 25 мл 40% водки (коньяка). Поскольку алкоголь кумулируется в жировой ткани, а в женском организме ее содержится больше, чем в мужском, степени риска злоупотребления алкоголем будут разные для мужчин и женщин. Если знать количество выпитого алкоголя (в международных единицах) за неделю, можно прогнозировать дальнейшие перспективы данного пьющего человека. Для женщин высокому риску злоупотребления соответствует алкоголизация более 35 международных единиц в неделю; для мужчин — более 50 единиц. Это значит, что в ближайший календарный год при таких темпах алкоголизации вероятно развитие серьезной патологии: инфаркта, суицида, переломов и т. д. Средней степени риска соответствует алкоголизация у женщин 14–35 международных единиц в неделю, у мужчин — 20–50 единиц. Это предполагает развитие в течение пяти лет такой патологии, как алкоголь-

ные кардиомиопатия и гепатоз, полиневропатия, ожирение. Умеренному риску соответствует алкоголизация менее 14 международных единиц в неделю для женщин и менее 20 единиц алкоголя для мужчин. Даже такое умеренное употребление алкоголя ведет за собой возможное развитие энцефалопатии, вегетативной дисфункции, возникновение проблем в семье и в сексе, нарушение репродуктивной функции, расстройства тревожно-депрессивного круга, бессонницу, головные боли, снижение социального функционирования. Если при умеренном риске не пить все недельное количество алкоголя за один прием или иметь в неделю 2–3 дня, свободных от алкоголя, риск — минимален. Если однократно выпить всю (пусть минимальную — до 14 единиц) дозу — прогноз хуже. Подсчет международных единиц алкоголя за неделю позволяет иногда увидеть, что люди «иногда пьющие» в сумме порой употребляют алкоголя больше, чем признанные алкоголики. Обращает на себя внимание, что люди с высокой толерантностью к алкоголю чаще расплачиваются за нее соматическими заболеваниями; люди с низкой — энцефалопатией. Появился термин «алкогольная полипатия» (сленговый медицинский диагноз, обозначающий поражение многих систем и органов при алкоголизме). От того, что предпочитает употреблять человек (пиво, водку, вино), зависит, какие системы и органы пострадают первыми. У многих людей есть неправильное убеждение, что употребление алкоголя хорошего качества гарантирует их от вреда, о котором писала ВОЗ. К сожалению, решающим фактором в этом случае выступает не столько качество алкоголя, сколько количество.

Как вычислить злоупотребляющего алкоголем человека, если он пришел с совершенно иными жалобами? При исключении других причин частый травматизм, повышение артериального давления без других классических признаков длительно существующей артериальной гипертензии (на электрокардиограмме, в анализах мочи, на глазном дне и т. п.); аварии, проблемы в семье и сексе, прогулы, масса жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта; энцефалопатия, полиневропатия, особенно на конечностях; токсические нарушения, нежелательные беременности, публичные скандалы, специфическое ожирение — все это, особенно в сочетании, свидетельствует о возможной алкогольной причине этих расстройств.

В скрининговой диагностике алкоголизма врач может пользоваться опросником БРВП Американской медицинской ассоциации [12], включающим в себя 4 вопроса:

«Пытались ли Вы когда-нибудь бросить пить?

Раздражает ли Вас, когда люди спрашивают о том, как Вы пьете?

Испытываете ли Вы чувство вины за то, как пьете?»

Похмелялись ли Вы когда-нибудь по утрам?

Один положительный ответ (кроме последнего, № 4) вызывает настороженность по поводу алкоголизма и требует дальнейшего расспроса.

Два или три утвердительных ответа указывают на большую вероятность наличия алкоголизма. По четырем положительным ответам можно диагностировать алкоголизм. Целесообразно предварить исследование следующей фразой: «Я не судья и не собираюсь вас судить, но нам надо знать, связан ли алкоголь с вашим теперешним состоянием? Почти все люди иногда выпивают. А вы?» [12].

Когда человек привыкает, что напряженность его стрессовой ситуации снижается от умеренных доз алкоголя, есть опасный шанс, что со временем и с увеличением проблемы соответственно вырастет и употребление алкоголя, а далее количество переходит в качество. Надо искать «запиваемые эмоции» и альтернативы алкоголю. Дневник употребления нередко помогает обрисовать ужас ситуации для пациента и масштаб предстоящих действий — для врача. Зависимость возникает как суррогатная замена радостей, когда у несильного человека с дефектом стресс-лимитирующей системы длительно невозможно удовлетворить потребности (в радости, в тепле, в удовольствии и т. п.). Зависимость от алкоголя характеризуется сильной потребностью принять алкоголь и повышением толерантности; игнорированием, неосознанием вреда и невозможностью отказаться от злоупотребления; снижением других интересов и качества жизни; появлением проблем в здоровье, правовом поле, отношениях, работе в связи с употреблением алкоголя; беспокойством, депрессией, бессонницей, дискомфортом и соматическими симптомами между приемами алкоголя и облегчением состояния от нового приема.

Если с медицинской помощью и психологической поддержкой от вредной привычки к алкоголю некоторые люди могут отказаться без выраженных тягостных последствий: без вегетативной дисфункции, без ломки, без депрессии; то работа с физической зависимостью от алкоголя требует специализированной комплексной помощи порой многих специалистов, и рассчитывать, что с этим справится врач общей практики, было бы опрометчиво. Если есть зависимость, разобратся этим может помочь специалист. Именно поэтому так важно увидеть признаки перехода вредной привычки в зависимость. Это частые мысли об алкоголе, приятные воспоминания об опьянении, поиск поводов выпить, оживление и подъем в стадии предвкушения, ложь и ожесточение к контролирующим близким; максимальная работоспособность, когда слегка пьян; ухудшение самочувствия в трезвом состоянии и при воздержании: слабость, раздражительность, трудности засыпания без алкоголя. Более грозные знаки — это одиночные выпивки (однако женское злоупотребление алкоголем часто и начинается в одиночку), unplanned выпивки, выпадение из памяти части событий во время алкоголизации; утрата рвотного рефлекса; использование алкоголя как «универсального лекарства», а порой и безуспешные попытки бросить пить.

При лечении алкогольной интоксикации очень важно использовать средства, ускоряющие расщепление самого алкоголя и продуктов его распада (ацетальдегида, ацетона, уксусной кислоты). Метадоксил способствует восстановлению почти до нормального уровня активности ферментов, работающих при остром и хроническом воздействии алкоголя, участвующих в метаболизме этанола, увеличивает скорость выведения ацетальдегида. У метадоксила в организме две основные точки приложения: это центральная нервная система и печень. Он участвует в обмене триптофана, из которого синтезируется серотонин; активирует холинергическую и ГАМКэргическую нейротрансмиттерные системы, участвует в метаболизме глутаминовой кислоты, нормализует продукцию ацетилхолина и дофамина. Последний эффект на клиническом уровне препятствует возникновению двигательного возбуждения, которое вызывается этанолом. В качестве цитопротектора метадоксил участвует в репаративных процессах в печени, увеличивает устойчивость гепатоцитов, замедляет формирование цирроза печени. Метадоксил способствует предупреждению структурной дегенерации клеток печени за счет замедления образования коллагена и фибронектина, предотвращает накопление триглицеридов в гепатоцитах, все это снижает риск развития цирроза и фиброза печени. Нормализация метаболизма метионина и цистеина играет важную роль в гепатопротекции и липидном обмене. При похмелье и в запое метадоксил отчетливо подавляет патологическую тягу к алкоголю; абстинентный синдром сокращается у 80% в среднем с 5–7 до 4 дней. Метадоксил выпускается в таблетках 500 мг и ампулах 300 мг для парентерального введения. При острой алкогольной интоксикации метадоксил вводят в дозе 600–900 мг внутривенно капельно 1–2 раза в сутки [13]. Возможно пероральное применение метадоксила по требованию для купирования умеренной алкогольной интоксикации по 500 мг 2–3 таблетки в первые сутки, 1–2 таблетки во вторые, по 1 таблетке в третьи. Возможно его использование и в качестве «банкетного средства». Это целесообразно для тех пациентов, которые по разным причинам не могут полностью отказаться от алкоголя. С профилактической целью назначают 1–2 таблетки по 500 мг перед банкетом и 1–2 таблетки по требованию — после. При алкогольном абстинентном синдроме метадоксил вводят в дозе 900 мг внутривенно капельно в течение 3–7 дней, в зависимости от тяжести состояния пациента, предпочтительно в первые 1–2 дня. Внутрь метадоксил назначают при терапии хронического алкоголизма за 15–30 минут до еды по 500 мг 2 раза в день, до 1500 мг в день. При лечении алкогольной болезни печени курс должен быть не менее 90 дней. Метадоксил часто используется в онкологии, и не только потому, что онкологические больные нередко, не найдя других способов адаптации к болезни, самостоятельно «успокаивают» себя алкоголем, вплоть до развития токсической энцефалопатии. Мембраностабилизирующий

эффект метадоксила позволяет восстанавливать соотношение насыщенных и ненасыщенных свободных жирных кислот. В результате повышается устойчивость гепатоцитов к действию перекисного окисления липидов, возникающего при воздействии гепатотоксических веществ. Поэтому метадоксил применяют и для коррекции гепатотоксического действия лекарственных средств, например нейролептиков или цитостатиков: в дозе 0,3 внутримышечно 3 раза в день или внутрь по 0,5 г трижды в день. В результате такого курса лечения в крови снижается уровень билирубина, трансаминаз, щелочной фосфатазы. У 73% больных подобный эффект сохранялся до 4–6 месяцев, что дает возможность эффективно провести химиотерапию [14]. Как при остром отравлении алкоголем, так и при абстинентном синдроме необходима верификация состояния и диагноза специалистом для того, чтобы не только провести детоксикацию, но и оказать комплексную помощь. И речь не только о соматическом лечении, психофармакологической коррекции тревожного или депрессивного расстройств, но и о социально-психологической поддержке. После детоксикации обязательно следует выяснить происхождение вредной привычки к злоупотреблению алкоголем и, помимо метаболической терапии, патогенетически подействовать на причины, снизить роль провоцирующих факторов: при тревоге — курсом адаптола 500 мг 3 раза в день 1 месяц, при депрессии — тритико 150 мг 1 раз в день 6–12 месяцев, при астении — ноофена 250 мг 3–6 раз в день 1 месяц. Все эти препараты отвечают принципам современной когнитивносберегающей психофармакотерапии, т. е. позволяют помочь человеку сохранить работоспособность, не прибегая к алкоголю, даже в условиях высокой психоэмоциональной нагрузки.

Ноофен — капсульная форма ноотропного препарата — аминокислоты — фенибута, главным побочным эффектом которого было местное раздражающее действие на слизистую оболочку желудка [15]. Ноофен — фенильное производное ГАМК, главного тормозного медиатора в центральной нервной системе. Это ноотропный препарат с мягким анксиолитическим эффектом, он хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер, не кумулируется в организме, в 80–95% метаболизируется в печени [16]. Ноофен уменьшает проявления астенического синдрома и тревожность, улучшает когнитивные функции. После трехнедельного курса лечения ноофеном у больных достоверно улучшалось самочувствие, уменьшалась головная боль, повышалась трудоспособность (особенно умственная), уменьшалась метеозависимость [17]. Ноофен улучшает внимание, память, особенно слухоречевую [18]. Помимо этого, он повышает устойчивость мозга к гипоксии и улучшает микроциркуляцию, причем действует мягко, не вызывая зависимости и синдрома отмены [19]. Применяют его 250–500 мг 3 раза в сутки после еды, до 2,5 г в сутки, курсом 2–3 недели. Ноофен применим при алкогольном

абстинентном синдроме: 250–500 мг 3 раза в день и на ночь 750 мг, с постепенным понижением суточной дозы до обычной. Для улучшения переносимости препарата дозу следует повышать по дуге, прибавляя +250 мг в сутки, начиная с вечернего приема [20]. В случае лечения пациента с вредной привычкой к злоупотреблению алкоголем применение ноофена предпочтительнее, чем фенибута, т. к. при любых сопутствующих расстройствах верхнего отдела пищеварительной трубки не желательно местное раздражающее побочное действие последнего. При болезнях «образа жизни» [21] лечение ноофеном будет более патогенетическим и более щадящим, чем, например, бензодиазепинами, из-за их гиперседации, возможности зависимости или другими, менее эффективными успокоительными средствами. По данным сравнительного исследования эффективности различных психотропных средств, у пациентов, принимавших ноофен, по сравнению с лицами контрольной группы, которые принимали фитопрепараты седативного действия («Новопассит», «Санасон», «Персен» и др). отмечалась достоверно более выраженная положительная динамика субъективных симптомов: исчезли ощущения жара, тремор, потливость и утомляемость [22]. Включение ноофена в комплексное лечение приводит к улучшению сна, концентрации внимания, что достоверно улучшает качество жизни после завершения курса лечения, у 60% больных отмечено улучшение общего самочувствия, у 83% активизировалась кратковременная память [23].

Для нашего современника необходимым является не только поддержание собственного здоровья, но и активное профессиональное долголетие [24]. С течением времени многие приходят к пониманию необходимости отказа от пагубной привычки, т. к. ее вредные последствия начинают сказываться и на здоровье, и на профессиональной деятельности. О готовности человека к изменениям, к отказу от вредной привычки свидетельствуют попытки воздержания; осознание увеличения вреда от алкоголя; не только самообвинения, но и искренние попытки плановой трезвой жизни. Именно для таких пациентов, которые привыкли надеяться на себя, а не на кого-то; для тех, кто САМ принимает решение распорядиться своей дальнейшей жизнью и готов принять на себя ответственность, существует «Help people change» — метод самодиагностики и самопомощи при вредных привычках, но не при физической зависимости [25]. Эта современная пошаговая технология на 2–3 занятия с больным (какой бы, кстати, вредной привычки дело не касалось, очень многие люди избавляются как от привычки к алкоголю или переяданию, так и от любви к шопингу или сигаретам). Данная краткосрочная социально-психологическая интервенция по внедрению новаций достаточно эффективна и, вместе с тем настолько доступна, что во всем мире ее с успехом могут применять и не врачи, и не психологи. Методика предполагает уважение права другого человека на свободу выбора (вплоть

до своей вредной привычки), но также включает в себя инструменты помощи в изменениях (если он сам попросил об этом) и мотивационные технологии, если очевидна медико-социальная необходимость изменений. Эта методика для тех, кто согласен работать над собой и имеет для этого сохранившийся ресурс волевых качеств. Но если пациент ожидает максимально быстрого, несложного (одним лекарством, за один прием), простого и дешевого лечения, полного выздоровления и безоблачной жизни дальше, у него есть риск стать жертвой непроверенных парамедицинских методов с использованием различных биодобавок с недоказанной эффективностью. В лучшем случае для таких людей, которые надеются на волшебную помощь извне, существуют разнообразные методики кодирования, но их эффект нередко держится не очень долго.

Исследование, проведенное в 2010 году, позволило оценить эффективность различных методов помощи умеренно выпивающим пациентам в соматической гастроэнтерологической клинике (26). В ходе исследования 3 групп таких больных пациенты первой группы получали только гастроэнтерологическое лечение, во второй дополнительно назначали триттико 150 мг в день и метадоксил 500 мг в день, а в третьей больным дополнительно проводилось в течение нескольких сессий обучение методам доступной самодиагностики агрессивности, тревоги, снижения настроения и способам самопомощи по методике Prochaska & DiClemente «Help people change» [25] чтобы помочь пациенту проработать причины алкоголизации и найти альтернативные пути. Результаты исследования показали, что в группе, получавшей психофармакотерапию, тревожность достоверно снизилась на 28,7%, а депрессия — на 32,8% от исходного уровня. Под действием метода «Help people change» (25), тревожность достоверно снизилась на 19,1%, депрессия на 15,5%. 44,4% из второй группы и 25% из третьей отметили снижение тяги к алкоголю, сократили его прием. В первой — контрольной группе, получавшей только гастроэнтерологическое лечение, изменения психического статуса были не достоверны. Проведенное исследование больных с соматической патологией на фоне умеренного употребления алкоголя продемонстрировало у 44,4% антикрейвинговое действие психофармакологического лечения, метод обучения пациентов был эффективен в 25% случаев. Разумеется, комплексное воздействие с помощью психофармакотерапии, психологической коррекции было бы максимально эффективным (27).

Прием триттико 1 месяц по 150 мг в день значительно снижает тягу к спиртному, а также депрессию, тревожность, дисфорию, тремор, бессонницу при абстиненции. При этом не возникает ни астении, ни снижения когнитивных функций (что очень важно для улучшения комплаенса), но происходит коррекция поведенческих расстройств агрессии, беспокойства. Триттико (тразодон) ингибирует индуцированный стрессом

симпатический выброс, это очень существенный аргумент для мотивации к лечению при тревожном ожидании неудачи, особенно, сексопатологических расстройств, которые были у 73% умеренно выпивающих больных. Триттико оказывает антагонистическое действие на альфа-1-адренорецепторы, положительно влияет на эректильную дисфункцию, повышает либидо, причем не только у мужчин, но и у женщин. Начав принимать триттико в стационаре, наши пациенты продолжили в амбулаторном формате принимать препарат еще 6–12 месяцев.

При подготовке к работе по методике «Help people change» [25] врач может столкнуться с недостаточной заинтересованностью пациента в изменениях, с бессознательным не-видением важности причинной роли алкоголя в его медико-социальных проблемах. Гендерные мотивационные технологии — разные, т. к., к сожалению, мало кто из пациентов стремится к пользе для здоровья. Женщин следует мотивировать с учетом фактора их внешности, мужчины эффективнее откликаются на аргументацию с учетом факторов работоспособности и секса. К кратким мотивационным технологиям относится и рассказ о себе: «Никто не ведет абсолютно безопасный образ жизни». Но здесь не следует забывать об одном из основных постулатов психотерапии: не разобравшись со своей проблемой, нельзя браться за коррекцию аналогичной ситуации у пациента. Однако, если своя аналогичная проблема уже успешно решена, эффективность помощи пациенту будет выше [25].

Как только пациент начал обдумывать необходимость перемен, он сталкивается с соотношением баланса «за» и «против» алкоголизации. Простейшую технологию принятия решения умному пациенту можно дать в качестве «домашнего задания», с примитивной личностью придется проводить анализ вместе, в беседе на тему «Что хорошего, пациент, Вы находите в своей привычке? А Ваши близкие? Что плохого? Что важнее? С чем хотели бы остаться?» Целесообразно, чтобы пациент все же записал САМ итоги на бумаге. Если у пациента много факторов «за» вредную привычку, остается только усиливать его мотивацию. Отсутствие мотивации, например, нежелание вести дневник, — противопоказание к дальнейшей коррекции! Но если преобладают факторы «против», пациент готов двигаться дальше.

На разных стадиях методики будут разные позиции контакта по отношению к пациенту с вредной привычкой. Директивность подхода будет меняться в зависимости от стадии методики, на которой находится человек: от спокойного устранения дефицита информации, мотивирования, до жесткого подхода при отсутствии аргументов «за» вредную привычку; от психологической поддержки до партнерских взаимоотношений.

На следующей стадии — подготовки к изменениям — особое внимание следует уделить поискам эмоциональной причины-предиктора вредной привычки и подбору альтернативных

способов поведения. Например, при напряженности, агрессии следует продумать легитимные способы ее канализации, приемлемые именно для данного конкретного пациента (от спорта до научной дискуссии), обучить пациента экспресс-методам самодиагностики агрессии и самопомощи в подобных ситуациях.

На стадиях выполнения и сохранения изменений основная ролевая активность в программе переходит к пациенту. Чтобы отойти от равноправных, партнерских отношений, важно решить вопросы условий дальнейшего контракта: определить зоны ответственности пациента и врача. Важно разработать реальный для данного больного план. При достаточных ресурсах, тылах и поддержке пациент выходит в стабильный и безопасный образ жизни без вредных привычек, где у него есть собственный список радостей, доступные способы снижения агрессии, релаксации, повышения тонуса.

Однако срыв бывает у 60% лиц, которые потом все же расстанутся со своей вредной привычкой. При срыве важно проверить: сохраняется ли мотивация? Если рассматривать срыв без самообвинений (как врачу, так и больному), а как обучающий опыт, если не смиряться с неудачей, то можно с использованием ресурсов определить пути предотвращения опасности будущего срыва, разработать более успешные стратегии конструктивного поведения в подобных ситуациях.

Если мотивация отказа от вредной привычки сохраняется, а человек срывается повторно, необходимо исключить прежде всего тревожные и депрессивные расстройства. Считается, что повторное употребление алкоголя сопровождается положительным дофаминергическим подкреплением в центральной нервной системе: в проводящем мезолимбическом пути от вентральной тегментальной области к прилежащему ядру вентрального стриатума [28]. При лечении, например, тревожного расстройства, целесообразно использовать адаптол — дневной транквилизатор без снотворного и седативного действия, с широким спектром клинической активности, который обусловлен его поливалентным механизмом действия: адаптол оказывает опосредованное ГАМКергическое действие, повышает содержание в головном мозге предшественника серотонина — триптофана, у него есть и умеренный дофаминергический эффект. Поэтому фармакологические свойства адаптола разнообразны [29]: он оказывает анксиолитическое, ноотропное, вегетостабилизирующее, гипополипидемическое, иммуномодулирующее действия. При лечении пациента, решившего отказаться от вредной привычки к алкоголю, при абстиненции особенно важным является не только противотревожное действие адаптола, но и предупреждение влечения к алкоголю в период ремиссии, коррекция вегетативной дисфункции. Применяют адаптол по 500 мг 2–3 раза в день курсом 1–2 месяца. Помимо этого препарат достоверно снижает уровень общего холестерина, обладает крайне низкой токсичностью,

т. к. является аналогом естественного метаболита организма, поэтому его можно применять с любыми лекарственными препаратами: он химически инертен. Адаптол не обладает снотворным эффектом, не вызывает привыкания, синдрома отмены. Это дневной транквилизатор, он улучшает внимание и умственную работоспособность. Такое комплексное анксиолитическое и противостеническое действие при сохранении работоспособности [30] создает оптимальный плацдарм для обучения пациентов и дальнейшей психологической коррекции.

Оригинальная методика «Help people change» [25] в формате групповой работы помогает найти причину, мобилизовать резервы и отказаться от вредной привычки, но индивидуальная психологическая коррекция представляется более эффективной.

Заключение

Помощь человеку с вредной привычкой можно и нужно осуществлять не только в индивидуальном формате, но и в масштабе страны. Средства культуры и массовой информации способны не только проводить санпросветработу и содействовать стабильности психики отдельного человека, но и всего общества. Вместо «катастрофического мышления», особенно в плане будущего, радио и телевидение могут работать в направлении формирования здорового образа жизни, позитивного мышления, и они должны осуществлять этот процесс в общегосударственном масштабе.

Выводы

1. Лишь 9,8% забеременевших женщин и 12,9% не забеременевших подтверждают, что вообще не употребляли алкоголь при подготовке к запланированной беременности.
2. Продолжали употреблять алкоголь непосредственно перед своей запланированной беременностью в тех же количествах, что и всегда, частотой от нескольких раз в неделю до 1 раза в 2–3 месяца 90,2% забеременевших женщин и 87,1% пациенток, у которых ЭКО оказалось неэффективным.
3. По мнению врачей акушеров-гинекологов, только 9,1% женщин вообще не употребляет алкоголь во время беременности.
4. Цифровые показатели волевых качеств у людей, считающих себя практически здоровыми, достоверно снизились за последние 15 лет. Исследованные женщины легко включают себя в программу ЭКО, но волевого ресурса к реализации дела до конца у них не хватает.
5. В настоящее время есть современные и доступные методы психодиагностики и помощи человеку, злоупотребляющему алкоголем. Методика «Help people change» позволяет выявить социально-психологические факторы — предикторы привычки к алкоголю, мобилизовать ресурсы самого человека и его окружения.

6. Метадоксил способствует восстановлению почти до нормального уровня активности ферментов, работающих при остром и хроническом воздействии алкоголя, участвующих в метаболизме этанола, сокращает время абстинентного синдрома.

7. После детоксикации целесообразно воздействовать на триггеры алкоголизации с помощью курса психофармакологического лечения: при депрессии — тритико, при тревоге — адаптол, при астении — ноофен.

Литература

1. Kuhl J., Goschke T., Kazen M. *A theory of self-regulation: Personality, assessment and experimental analysis.* — Osnabruck: Universität Osnabruck. — 1991. — 123 p.
2. Организация проведения диспансеризации и профилактических медицинских осмотров взрослого населения. Методические рекомендации. — М., 2013. — 83 с.
3. Решетова Т.В. Соколова О.В. Влияние астении тревоги депрессии на волевые качества больных ИБС // Сборник трудов Всероссийской Юбилейной науч.-практ. конф., посвящ. столетию со дня рождения академика А. Л. Мясникова. — СПб, 1999. — С. 164–165.
4. Горячева Н.В. Модель потребления алкоголя в России // Социологический журнал. — 2003. — №4. — С. 37.
5. Бехтерева Н.П. Мозг человека. Сверхвозможности и запреты // Тезисы докл. Всемирного неврол. конгресса «Итоги тысячелетия». — СПб, 2000. — С. 137.
6. Бехтерева Н. П., Камбарова Д. К., Поздеев В. К. Устойчивое патологическое состояние при болезнях мозга. — Л.: Медицина, 1978. — 240 с.
7. Бехтерева Н.П. Нейрофизиологические аспекты психической деятельности человека. — Л., Медицина, 1974. — 151 с.
8. *The Global status report on alcohol and health.* — Geneva. — 2014.
9. Решетова Т.В., Мазурок В.А., Березина Н.Н. и др. Вредные привычки у врачей: лечение и профилактика // Безопасность жизнедеятельности. — 2014. — № 4. — С.14–20.
10. Комитет экспертов ВОЗ по проблемам, связанным с потреблением алкоголя. Совещание 2-е. — Женева. — 2006 г. — 76 с.
11. Второй доклад . Комитет экспертов ВОЗ по проблемам, касающимся потребления алкоголя. — Женева. — 1980 (Серия технических докладов ВОЗ)
12. Решетов М.В. Особенности психики суицидентов // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Бехтеревские чтения». — СПб — Киров, 2003. — С. 121.
13. Ливанов Г. А., Бонитенко Е. Ю., Васильев С. А. Сравнительная оценка пробуждающего эффекта налоксона, аминистигмина, метадоксила и пикамилаона при острой тяжелой интоксикации алкоголем в эксперименте // Биомедицинский журнал. — 2004. — Т. 5. — С. 103
14. Сафронова С. А., Гершанович М. Л. Метадоксил в лечении гепатотоксического действия цитостатиков // Вопросы онкологии. — 2005. — №5.Т.51. — С. 599–600.
15. Бурчинский С. Г. Нейротропные средства в терапии астенического синдрома// Вестник фармакологии и фармации. — 2005. — № 5. — С. 9–13.
16. Бурчинский, С.Г. Михеев И.А. Нейрометаболическая фармакотерапия в геронтологии: цели, принципы, средства // Здоров'я України. — 2005. — № 3. — С. 55-61.
17. Хайтович М.В. Нарушение когнитивных функций у детей с вегетативными дисфункциями и их коррекция ноофеном// Педиатрия, акушерство и гинекология. — 2002. — №5. — С. 26–29.
18. Заваденко И.Л. Гиперактивность с дефицитом внимания: проблемы диагностики и лечения // Соціальна педіатрія. Розділ: «Медико-соціальні аспекти реабілітації у дітей з хронічним ураженням нервової системи». - Киев., 2001. — С. 301–306.
19. Бурчинський С. Г. Препарат Ноофен (Фенибут): властивості, перспективи застосування та місце серед нейротропних засобів // Ліки. — 2002. — № 1-2. — С. 1-4.
20. Захаров В.В., Вахнина Н.В. Дифференциальный диагноз и лечение когнитивных нарушений // РМЖ. — 2013. — № 10. — С. 518–523.
21. Яхно Н.Н., Преображенская И.С., Захаров В.В., и др. Распространенность когнитивных нарушений при неврологических заболеваниях (анализ работы специализированного амбулаторного приема) // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. — 2012. — № 2. — С. — 30–34.
22. Монастырский Ю.И., Серкова В.К., Кузьминова Н.В., и др. Опыт применения ноофена в лечении больных нейроциркуляторной дистонией // Украинский терапевтический журнал. — 2007. — № 4. — С.83–86.
23. Лукач О.И., Кузнецов В.В. Влияние ноофена на психоэмоциональную деятельность и церебральную гемодинамику у больных, перенесших ишемический инсульт //Украинский вестник психоневрологии. — 2003. — Т. 11. — С. 87–89.
24. Povoroznyuk V.V., Orlyk T.V., Kreslov E.A. Treatment of Men with Osteochondrosis of Cervical and Thoracic Spine and Vegetative Disorders// 13th International Pain ClinicCongress (May 29 — June 1, 2008). — Seoul. — 2008.
25. Prochaska, J., DiClemente C. Measuring the process of change// Paper presented at the annual meeting of the International Council of Psychologists. — Los Angeles. — 1981. — P. 234.
26. Решетова Т.В. «Основное безрецептурное средство» и его альтернатива в лечении расстройств поведения//Ученые записки СПбГМУ им И.П. Павлова. — 2010. — Т.17, № 2. — С. 119–120.

27. Решетова Т.В. Жигалова Т.Н. Психосоматические аспекты употребления алкоголя: диагностика и лечение // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. — 2007. — № 1-2. — С. 92-93.
28. Wise RA. Dopamine, learning and motivation// Nature Reviews Neuroscience. — 2004, P. 483-494.
29. Стаценко М.Е., Спорова О.Е., Колодяжная О.И., и др. Эффективность применения адантола в комплексной терапии у больных с тревожными расстройствами в раннем постинфарктном периоде // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. — 2009. — № 5. — С. 18-22.
30. Мокина Т.В., Антипенко Е.А., Густов А.В. Применение адантола при лечении астенического синдрома у больных дисциркуляторной энцефалопатией // Журнал неврологии и психиатрии. — 2009. — № 6. — С. 76-77.

Сведения об авторах

Т.В. Решетова — д.м.н., профессор, профессор кафедры психологии и педагогики Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург. reshetova_t@mail.ru

А.В. Решетов — магистрант Санкт-Петербургского государственного университета. reszetow@gmail.com

Е.Б. Троик — д.м.н., зав. кафедрой акушерства и гинекологии им. С.Н.Давыдова Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, СПб. troik_e@mail.ru

О.С. Ермолаева — аспирант кафедры акушерства и гинекологии имени С.Н. Давыдова. Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова СПб. osehbk@mail.ru

Ципралекс — 10 лет в России

эсциталопрам

Оптимальная комбинация эффективности и переносимости*



Пролечено более
300 миллионов
пациентов
в 100 странах мира**

* Cipriani et al, Lancet. 2009;373:746-58

** по данным Global IMS Health за 2013 год

ООО «ЛУНДБЕК РУС»
г. Москва, 2-й Крутицкий переулок, д.18, стр.1
Тел. (495) 380 31 97; факс (495) 380 31 96
e-mail: russia@lundbeck.com
www.lundbeck.ru



Cipralex®
escitalopram

РЕКЛАМА

Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование влияния вортиоксетина на когнитивные функции у взрослых пациентов с депрессивным расстройством

Роджер С. Макинтайр¹, Сорен Лофэвен² и Кристина К. Олсен²

A randomized, double-blind, placebo-controlled study of vortioxetine on cognitive function in depressed adults

Roger S. McIntyre¹, Soren Lophaven² and Christina K. Olsen²

¹ Mood Disorders Psychopharmacology Unit, University Health Network, University of Toronto, Toronto, ON, Canada

² H. Lundbeck A/S, Copenhagen, Denmark

Резюме. Изучалось влияние вортиоксетина в дозе 10 и 20 мг/день в сравнении с плацебо на когнитивные функции и тяжесть депрессивных расстройств у взрослых пациентов с умеренным или тяжелым рекуррентным большим депрессивным расстройством (БДР). Исследование имело двойнойслепой международный дизайн и продолжительность в 8 недель. Пациенты (18–65 лет, N=602) в двойныхслепых условиях были рандомизированы (в соотношении 1:1:1) на прием вортиоксетина в дозе 10 или 20 мг/сут или плацебо. Когнитивные функции изучались при помощи объективных нейропсихологических тестов, оценивающих исполнительные (эксекutive) функции, скорость обработки информации, внимание, обучение и память, а также при помощи субъективных методик оценки познавательной сферы. Первичным показателем, по которому оценивалась эффективность, было изменение за 8 недель фоновых значений композитных z-баллов, в который включались результаты теста шифровки символов (Digit Symbol Substitution Test — DSST) и теста Рея на вербальную память (Rey Auditory Verbal Learning Test — RAVLT). Депрессивные симптомы оценивались с использованием шкалы оценки депрессии Монтгомери-Асберг (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale — MADRS). Результаты предварительно разработанного анализа первичного показателя эффективности показали, что вортиоксетин в обеих дозировках статистически значимо превосходил плацебо, а среднее значение различий динамики основного параметра эффективности (композитного значения z-баллов) между активным препаратом и плацебо составило 0,36 (вортиоксетин 10 мг, $p < 0,0001$) и 0,33 (вортиоксетин 20 мг, $p < 0,0001$). Статистически значимое превосходство вортиоксетина над плацебо было продемонстрировано по большинству второстепенных показателей эффективности и по показателям субъективной оценки когнитивных функций. Различия с плацебо по общему баллу шкалы MADRS по завершении 8-й недели составили -4,7 (10 мг; $p < 0,0001$) и -6,7 (20 мг; $p < 0,0001$). При применении множественного регрессионного анализа (анализа пути) и по результатам анализа по подгруппам было показано, что благоприятный эффект вортиоксетина на когнитивное функционирование является в значительной степени прямым эффектом терапии. При применении вортиоксетина не возникало проблем, сопряженных с безопасностью. Вортиоксетин статистически значимо улучшал объективные и субъективные показатели оценки когнитивных функций у взрослых пациентов с рекуррентным БДР, и эти эффекты в значительной мере не зависели от антидепрессивного эффекта препарата.

Int J Neuropsychopharmacol. 2014 Oct;17(10):1557-67.
doi:10.1017/S1461145714000546

Введение

Большое депрессивное расстройство (БДР) является одним из наиболее распространенных психических заболеваний, которому часто сопутствует дефицит когнитивного функционирования (последний обзор на данную тему опубликован McIntyre et al., 2013). В систематике психических расстройств DSM-5 нарушения в когнитивной сфере (снижение мыслительной способности, трудности концентрации внимания и нерешительность) приведены в качестве одного из критериев диагностики большого депрессивного эпи-

зода (БДЭ). Помимо частых субъективных жалоб, у больных выявляется объективный дефицит показателей исполнительных функций, скорости переработки информации, внимания, обучения и памяти, как во время, так и после завершения БДЭ (Porter et al., 2007; Hammar and Ardal, 2009; Vaune et al., 2010).

В США расходы, связанные с БДР, составляют \$83 млрд. При этом значительную часть данной суммы составляют непрямые расходы, связанные с ухудшением психосоциального функционирования (в частности, производительности труда) (Greenberg et al., 2003). Предварительные данные

свидетельствуют о том, что когнитивная дисфункция является важной причиной функциональных нарушений (т.е. снижения производительности труда) у лиц с БДР (Buist-Bouwman et al., 2008). Кроме того, предполагается, что улучшение когнитивных функций существенно влияет на функциональное восстановление после БДЭ (Jaeger et al., 2006; Greer et al., 2010).

Вортиоксетин (1-[2-(2,4-диметил)-фенилсульфанил]-пиперазин-гидробромид, LuAA21004) – новый антидепрессант, который в дозе 20 мг/сут продемонстрировал эффективность в краткосрочных, продолжительностью 6-8 недель, исследованиях БДР у взрослых пациентов (Alvarez et al., 2012; Henigsberg et al., 2012; Boulenger et al., 2014). Предполагается, что основной механизм его действия заключается в сочетании прямого рецепторного действия и ингибирования обратного захвата серотонина (5-HT) (Bang-Andersen et al., 2011; Westrich et al., 2012). Исследования *in vitro*, проведенные на рекомбинантных клеточных линиях, показали, что вортиоксетин является антагонистом 5-HT₃, 5-HT_{1D} и 5-HT₇ рецепторов, парциальным агонистом 5-HT_{1B} рецепторов, агонистом 5-HT_{1A} рецепторов и ингибитором транспортера 5-HT (Bang-Andersen et al., 2011; Mørk et al., 2012; Westrich et al., 2012).

Эффективность вортиоксетина в дозе 5 мг/сут в отношении как симптомов депрессии, так и нарушенных когнитивных функций была продемонстрирована в плацебо-контролируемом 8-недельном исследовании в сравнении с дулоксетином у пациентов с БДР старше 65 лет (Katona et al., 2012). Данное исследование было проведено для изучения влияния вортиоксетина в сравнении с плацебо на тяжесть депрессивной симптоматики, а в рамках второстепенного анализа проводилась оценка изменения когнитивных функций.

Насколько нам известно, проводилось только одно крупное исследование, направленное в первую очередь на изучение действия традиционных антидепрессантов в сравнении с плацебо на когнитивные функции (Raskin et al., 2007). В этом исследовании было показано, что дулоксетин в сравнении с плацебо оказался статистически значимо более эффективным по степени улучшения композитного балла когнитивных функций (главным образом, за счет улучшения вербального обучения и памяти) у пациентов пожилого возраста (в возрасте ≥ 65 лет) с рекуррентной депрессией. Тем не менее, ввиду того, что нарушение когнитивных функций может иметь разные причины, результаты данного исследования были восприняты неоднозначно. В дальнейшем было проведено несколько исследований влияния антидепрессантов на не обусловленные аффективными симптомами, объективно оцениваемые когнитивные функции у пациентов зрелого (не пожилого) возраста. Однако данные исследования в целом были выполнены на маленьких популяциях пациентов, не имели группы плацебо и сравнивали терапевтический эффект с изначальными показателями (Biringier et al., 2009; McIntyre et al., 2013).

Настоящее исследование прежде всего нацелено на оценку эффективности вортиоксетина в дозах 10 и 20 мг/сут в сравнении с плацебо на когнитивные функции у взрослых (в возрасте ≤ 65 лет) с умеренным по тяжести или тяжелым депрессивным эпизодом в рамках рекуррентного течения БДР. В качестве основного параметра эффективности был выбран композитный показатель оценки когнитивных функций, состоящий из результатов теста Шифровки символов (Digit Symbol Substitution Test - DSST) и теста Рея на вербальную память (Rey Auditory Verbal Learning Test - RAVLT). Эти и другие похожие тесты направлены на изучение основных когнитивных сфер, пораженных у пациентов с депрессией, и продемонстрировали клиническую чувствительность при БДР в позднем возрасте (Raskin et al., 2007; Katona et al., 2012). Задачей настоящего исследования является расширение сферы использования данных методик, в том числе более широкого круга субъективных и объективных методов оценки когнитивных функций, на популяцию больных БДР зрелого возраста, а также анализ динамики депрессивной симптоматики, безопасности и переносимости терапии.

Методы

Пациенты

Данное исследование имело двойной слепой, рандомизированный, плацебо-контролируемый дизайн с применением фиксированных доз. В него были включены пациенты из 79 стационарных и амбулаторных центров, расположенных в 12 странах (Австралия, Канада, Финляндия, Франция, Германия, Латвия, Мексика, Сербия, Словакия, Южная Африка, Украина и США). Исследование было выполнено в период с декабря 2011 года по май 2013 года. Проведено исследование в соответствии со всеми требованиями Надлежащей клинической практики (ICH, 1996) и Хельсинкской декларации (WMA, 2008).

Рандомизация и лечение

Включенные в исследование пациенты были распределены на двойное слепое лечение по сгенерированным в компании H. Lundbeck A/S при помощи компьютера рандомизационным спискам с соблюдением всех требований по надлежащей рандомизации и возможности раскрытия кода исследования.

Процедуры исследования

После скринингового периода, длившегося до 10 дней, 602 отвечающие критериям включения пациента были рандомизированы в соотношении 1:1:1 на прием вортиоксетина в дозах 10 или 20 мг/день, либо плацебо. Продолжительность исследования составила 8 недель. В группе вортиоксетина в дозе 20 мг/день пациенты в течение первой недели принимали препарат в дозе 10 мг/день, а со 2-й по 8-ю неделю – 20 мг/день. Обследования пациентов проводились на момент начала исследования и по завершении 1-й, 4-й и 8-й недель. В случае досрочного завершения исследования, обследование

пациентов проводилось в максимально возможно короткие сроки после этого. Катамнестическое обследование терапевтической безопасности проводилось через 4 недели после полного или досрочного завершения периода лечения. Препараты исследования назначались в виде капсул с идентичным внешним видом. После рандомизации препарат исследования назначался перорально по 1 капсуле в день, предпочтительно утром.

В исследование включались пациенты в возрасте 18–65 лет с основным диагнозом по DSM IV-TR текущего БДР с продолжительностью текущего эпизода ≥ 3 месяцев (диагноз подтверждался при помощи Мини международного нейропсихиатрического интервью (Leclercbieretal., 1997)) и общим баллом по шкале оценки депрессии Монгмери-Асберг (MADRS) не ниже 26 во время скринингового и базового обследования. В исследовании использовались типичные для исследований депрессии критерии включения и исключения. В исследование не включались пациенты, в течение 2 недель до базового обследования принимавшие психотропные препараты, в том числе обратимые или необратимые ингибиторы моноаминоксидазы, ингибиторы обратного захвата серотонина (в случае флуоксетина – период увеличивался до 5 недель), ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина, трициклические антидепрессанты, обладающие психотропным действием вещества растительного происхождения, лекарственные средства, используемые для аугментации антидепрессивной терапии, любые другие антидепрессанты, пероральные формы антипсихотических или антиманиакальных препаратов, антагонисты дофаминовых рецепторов и любые анксиолитики.

Параметры эффективности

Эффект вортиоксетина (10 или 20 мг/день) в сравнении с плацебо на познавательные функции оценивался с использованием следующих нейропсихологических методик: теста шифровки (DSST – оценивает исполнительные функции, скорость обработки информации, внимание), RAVLT (обучение, память), теста связи чисел А/В (ТСЧ-А: скорость обработки информации; ТСЧ-В: исполнительные функции), теста Струпа (конгруэнтный и неконгруэнтный варианты: исполнительные функции), теста на скорость простой реакции (скорость обработки информации), теста на время реакции выбора (внимание). Данные тесты производились во время базового визита и по завершении 1-й и 8-й недель. В дополнение к этому использовались субъективные методики оценки когнитивного функционирования: опросник на воспринимаемый дефицит (PerceivedDeficitsQuestionnaire – PDQ), содержащий 4 подшкалы: внимание/концентрация внимания, воспроизведение памяти, планирование/организация деятельности и отсроченная память, которые оценивались во время базового обследования и по завершении 8 недель.

Оценка при помощи шкалы MADRS и шкалы Общего клинического впечатления — тяжесть заболевания (CGI-S) осуществлялась во время базового

визита и в конце 1, 4 и 8 недель, а при помощи шкалы Общего клинического впечатления – общее улучшение (CGI-I) – в конце 1, 4 и 8 недель. Также использовалась Колумбийская шкала тяжести суицидального поведения (C-SSRS).

Статистический анализ

Безопасность терапии оценивалась на популяции пролеченных пациентов (ППП), в которую вошли все рандомизированные пациенты, принявшие по крайней мере одну дозу исследуемого препарата. Анализ эффективности основывался на популяции для полного анализа (ППА), состоящей из тех пациентов ППП, у которых имелась хотя бы одна оценка основных оцениваемых параметров DSST и RAVLT (запоминание и отсроченное воспроизведение) после базового визита.

В рамках первичного анализа эффективности оценивалось изменение за 8 недель базовых значений композитного z-балла, представляющего собой равно взвешенную сумму показателей DSST и RAVLT и отражающего, таким образом, широкий диапазон когнитивных функций, включая исполнительные функции, внимание, скорость переработки информации, обучение и память. Показателям DSST присваивался вес 0,5, а значениям двух подшкал RAVLT (запоминание [обучение], и отсроченное воспроизведение [память]) – по 0,25. В этом исследовании впервые использовался композитный z-балл, и основанием для этого послужил апостериорный анализ исследования вортиоксетина при БДР у пожилых пациентов (Katonael., 2012). Анализ данного показателя проводился при допущении о случайном пропуске значений и выполнялся на ППА. В статистической модели в качестве фиксированного фактора выступала терапевтическая группа. Фоновые значения композитного z-балла использовались в качестве коварианты. Также в модель было включено взаимодействие между номером визита, терапевтической группой и фоновыми значениями z-баллов. Для анализа варибельности показателей у отдельных больных использовалась модель неструктурированной ковариационной матрицы. Для тех параметров эффективности, которые обнаруживались после завершения всех predetermined статистических процедур или находились за их пределами, приводились значения p без поправок на множественность сравнений. Статистически значимые различия в сравнении с плацебо регистрировались при $p < 0,05$. Любые оценки эффективности, в отношении которых не проводилось коррекции на множественность сравнений, считались второстепенными.

С учетом предполагаемой 20%-ной частоты досрочного выбытия пациентов из исследования для обеспечения ≥ 90 %-ной статистической мощности обнаружения различий хотя бы для одной из изучаемых доз и ≥ 85 %-ной мощности в отношении конкретной дозы в смешанную модель для повторных измерений (MMRM) необходимо было внести данные на в общей сложности 600 пациентов (по 200 в каждый рукав исследования).

Оценка безопасности и переносимости

Во время каждого визита, начиная с начала приема препарата, пациентам задавался общий вопрос (например, как вы себя чувствуете?). Регистрировались все выявляемые исследователем или сообщаемые спонтанно НЯ. В дальнейшем все НЯ описывались при помощи наиболее низкоуровневых терминов, приведенных в библиотеке терминологии MedDRA, версии 15.1. Частота возникновения отдельных НЯ в терапевтических группах сравнивалась с использованием точного критерия Фишера. Также оценивались результаты лабораторных анализов на безопасность, вес, индекс массы тела (ИМТ), ЭКГ и результаты физикального обследования. Потенциальные взаимосвязи между препаратом исследования и выраженностью суицидальных тенденций оценивались с использованием C-SSRS (US FDA, 2010). В рамках апостериорного анализа база данных исследования по безопасности просматривалась на предмет выявления терминологии, возможно, связанной с суицидальным поведением (Laughren, 2006).

Результаты*Популяция исследования*

Популяция ППП включала 598 пациентов после исключения 4 пациентов, которые не принимали препарат исследования. Средний балл по шкале MADRS на фоновом обследовании составил 31,6 балла, что указывает на наличие у больных умеренной или тяжелой депрессии. Во время базового обследования терапевтические группы не различались по демографическим или клиническим характеристикам (табл. 1).

Преждевременное завершение исследования

Терапевтические группы с активным препаратом не отличались от группы плацебо по доле пациентов, завершивших участие в исследовании досрочно. В связи с НЯ исследование полностью не завершили 4,1 % (плацебо), 2,6 % (вортиоксетин 10 мг) и 4,3 % (вортиоксетин 20 мг) больных. Примерно по 87 % пациентов в каждой группе принимали препарат исследования на протяжении 50–63 дней. Суммарная экспозиция препарата в каждой терапевтической группе составила приблизительно 28 пациенто-лет.

*Эффективность**Первичные параметры эффективности*

Первичный анализ эффективности продемонстрировал, что обе дозы вортиоксетина значительно превосходили плацебо по выраженности изменений за 8 недель фоновых показателей композитного z-балла (ППА, MMRM), при этом, среднее отличие от группы плацебо составило 0,36 [95%-ый доверительный интервал: 0,22; 0,50] (вортиоксетин 10 мг, $p < 0,0001$) и 0,33 [95%-ый доверительный интервал: 0,19; 0,47] (вортиоксетин 20 мг, $p < 0,0001$) (табл. 2).

Ключевые вторичные параметры эффективности

Обе дозы вортиоксетина значительно превосходили плацебо по показателям DSST (см. табл. 2).

В отношении показателя запоминание по методике RAVLT значения p для каждой из доз оказались $>0,025$, и на этом анализ был остановлен. Однако, по параметру отсроченное воспроизведение методики RAVLT значения p для каждой из доз вортиоксетина в сравнении с плацебо были $<0,025$.

*Вторичные параметры эффективности
Когнитивные функции*

По завершении 8 недель статистически отличия от плацебо ($p < 0,05$) регистрировались в отношении всех остальных показателей когнитивного функционирования (ТСЧ-А/В; тест Струпа [конгруэнтный и неконгруэнтный]; время простой реакции и реакция выбора), за исключением реакции выбора в группе вортиоксетина в дозе 20 мг (см. табл. 2). При проведении апостериорного анализа значения стандартизированного размера эффекта (d Коэна) в отношении нейropsихологических тестов (ППА, наблюдаемые случаи (т. е., дошедшие до конца пациенты)), для которых $p < 0,05$, оказались равны 0,51 и 0,52 (DSST), 0,23 (RAVLT [запоминание] 10 мг), 0,31 и 0,28 (RAVLT [отсроченное воспроизведение]), 0,29 и 0,35 (ТСЧ-В), 0,33 и 0,37 (конгруэнтный тест Струпа), 0,35 и 0,34 (неконгруэнтный тест Струпа), 0,29 и 0,29 (ТСЧ-А), 0,41 и 0,26 (время простой реакции), и 0,38 (реакция выбора, 10 мг) для вортиоксетина в дозе 10 и 20 мг, соответственно (рис. 1). Субъективная оценка PDQ и ее подшкалы на момент завершения исследования при обеих дозировках вортиоксетина достоверно отличались от плацебо ($p < 0,05$) (см. табл. 2).

Депрессивная симптоматика

Обе дозы вортиоксетина значимо отличались от плацебо по показателям шкал, отражающих тяжесть депрессивных расстройств, на что указывают изменения общего балла по шкале MADRS, показатели баллов по шкалам CGI-S и CGI-I, а также частоты наступления терапевтического ответа ($>50\%$ -ная редукция изначальных показателей общего балла по шкале MADRS или CGI-I ≤ 2) и становления ремиссии (общий балл по шкале MADRS ≤ 10 или балл по шкале CGI-S ≤ 2) (см. табл. 2). Статистически значимые отличия от плацебо по динамике фоновых значений общего балла по шкале MADRS в группе вортиоксетина в дозе 20 мг/день регистрировались, начиная с конца 1-й недели терапии, а в группе вортиоксетина 10 мг — начиная с конца 4-й недели. При изменениях вортиоксетина в дозе 20 мг данные изменения были более выраженными по сравнению с меньшей дозировкой (рис. 2). Аналогичные результаты были получены при использовании ковариационного анализа (ANCOVA) [наблюдаемые случаи и метод замены пропущенных значений прешествующими (LOCF)].

Разграничение эффектов на когнитивное функционирование и на депрессивные расстройства

После поправки на изменения показателей MADRS обе дозы вортиоксетина сохранили свое благоприятное влияние на когнитивное функционирование, что свидетельствует о не-

зависимости прокогнитивного эффекта препарата от его антидепрессивного действия. Предварительно запланированный анализ методом множественной регрессии (популяция ППА, ANCOVA, LOCF) продемонстрировал статистически значимый прямой эффект на композитный z-балл (первичный параметр эффективности) и на среднее отличие от плацебо-группы показателей DSST (ключевые вторичные параметры эффективности) с учетом коррекции на баллы по шкале MADRS как показатели выраженности депрессии (табл. 3).

Результаты множественного регрессионного анализа указывают на то, что в момент окончания исследования собственно эффект препарата на когнитивные функции составил от половины до двух третей от наблюдаемых изменений показателей когнитивного функционирования (композитный z-балл и DSST) (см. табл. 3).

Кроме того, выявляемая диссоциация между улучшением когнитивного функционирования и депрессивной симптоматики была подтверждена при проведении апостериорного анализа, по результатам которого по завершении исследования обе дозы вортиоксетина ассоциировались с улучшением когнитивных показателей (композитный z-балл и DSST) в подгруппах пациентов, не ответивших на терапию и не достигших ремиссии (см. табл. 3).

Также данные о прямом эффекте на первичный параметр эффективности были подтверждены и выявлением прямого эффекта препарата на показатели вторичных нейропсихологических методик. В отношении неконгруэнтного и конгруэнтного вариантов теста Струпа прямое влияние составило 70 и 84 %, соответственно, для вортиоксетина в дозе 10 мг и 58 и 80 %, соответственно, для вортиоксетина в дозе 20 мг в сравнении с плацебо. Непосредственный эффект вортиоксетина в дозе 10 мг в сравнении с плацебо на значения ТСЧ-А и В составил 60 и 71 %, соответственно, а в дозе 20 мг – 51 и 67 %, соответственно. В отношении времени простой реакции и реакции выбора прямой эффект вортиоксетина в дозе 10 мг в сравнении с плацебо составил 66 и 67 %, соответственно. В дозе 20 мг прямой эффект вортиоксетина в сравнении с плацебо на время простой реакции составил 26%. Оценить степень непосредственного влияния этой дозы на время реакции выбора оценить не представлялось возможным, поскольку в зависимости от проведения коррекции на динамику общего балла по шкале MADRS терапевтический эффект имел различный знак.

Безопасность и переносимость.

Связанные с лечением нежелательные явления (СЛНЯ)

За 8-недельный период исследования доля пациентов с СЛНЯ в группах плацебо (n=75), вортиоксетина в дозах 10 мг (n=90) и 20 мг (n=109) составила, соответственно, 38,3 %, 46,2 % и 52,7 %. Наиболее распространенными НЯ (с частотой

возникновения $\geq 5\%$ при применении вортиоксетина) явились тошнота (4,1, 16,4 и 20,8 % в группах плацебо, вортиоксетина 10 мг и 20 мг, соответственно) и головная боль (7,1, 8,2 и 12,6 %, соответственно). 22 пациента были исключены из исследования досрочно в связи с возникновением СЛНЯ. Основными причинами, приведшими к исключению в связи с СЛНЯ из исследования 52 пациентов, стали тошнота (1,9%) и головные боли (1,0%) (группа вортиоксетина в дозе 20 мг), а также нарушения внимания (1,0%) и депрессия (1,0%) (группа плацебо).

В исследовании не было зарегистрировано СЛНЯ, связанных с суицидальными тенденциями или аутоагрессивным поведением. Показатели опросника C-SSRS не обнаружили клинически значимой гетерогенности в различных руках исследования. Ни у одного из больных, включенных в исследование, не возникло клинически значимого суицидального поведения, а доли больных с суицидальными мыслями составили 11% (плацебо), 9,3% (вортиоксетин, 10 мг) и 13% (вортиоксетин 20 мг). Кроме того, во всех терапевтических группах отмечалось улучшение значения пункта 10 по шкале MADRS (суицидальные мысли).

О серьезных НЯ сообщили 4 пациента: 2 пациента в группе плацебо (холецистит и грыжа пищеводного отверстия диафрагмы) и 2 пациента в группе вортиоксетина в дозе 20 мг (гипертония и диабет I типа). За время исследования не возникло случаев смерти. Не отмечалось также клинически значимых изменений в показателях клинических лабораторных тестов, витальных функций, веса и ЭКГ. Их динамика также не различалась в терапевтических группах.

Обсуждение

Хотя считается, что антидепрессанты должны в некоторой степени улучшать когнитивное функционирование у пациентов с БДР, эти данные практически не изучались в условиях адекватных и качественно контролируемых исследований (Biringer et al., 2009; McIntyre et al., 2013). Данное исследование является первым крупным плацебо-контролируемым рандомизированным исследованием, в котором у взрослых пациентов (в возрасте <65 лет), страдающих рекуррентным депрессивным расстройством, обнаружены достоверное улучшение объективно оцениваемого когнитивного функционирования, оцениваемого в качестве первичного параметра эффективности. Вместе с тем при применении вортиоксетина отмечалось улучшение не только основного параметра эффективности, представляющего собой показатель, объединяющий в себе сразу несколько типов характерных для БДР нарушений когнитивного функционирования, но и второстепенных объективных и субъективных оценок когнитивных функций. В сравнении с плацебо более значительное улучшение при применении активного препарата отмечалось по всем показателям,

оценивающим исполнительные функции, внимание, скорость переработки информации, обучение и память.

Клиническая значимость статистического значимого эффекта вортиоксетина на результаты объективного нейропсихологического обследования подтверждалась величиной стандартизированных размеров эффекта, находящихся в диапазоне от 0,23 до 0,52 [d Коэна, Рис. 1], при $p < 0,05$ (клинически значимыми считаются значения, начиная с 0,2 (Cohen, 1988)). Данное исследование расширило сведения, полученные в отношении положительного эффекта вортиоксетина на когнитивные функции больных БДР в возрасте ≥ 65 лет (Katona et al., 2012), у которых вортиоксетин отличался от плацебо по показателям DSST и RAVLT, а стандартизированные размеры эффекта равнялись 0,25 для DSST, 0,27 для запоминания по RAVLT и 0,24 для отсроченного воспроизведения по RAVLT, что несколько ниже, чем значения, полученные в данном исследовании. Рассчитываемая величина наблюдаемого эффекта на когнитивные нарушения должны быть рассмотрены в контексте их изучения у пациентов с БДР.

Показатели размеры эффекта дефицита когнитивных функций, наблюдаемых у больных БДР, обычно на 0,2–0,6 ниже уровня нормы в зависимости от оцениваемой когнитивной сферы (Rund et al., 2006; Lee et al., 2012; Rock et al., 2013). Для сравнения, например, когнитивные нарушения при болезни Альцгеймера превышают таковые при БДР на несколько стандартных отклонений, а терапевтический эффект ингибиторов холинэстеразы держится на уровне размера эффекта в 0,3 (Rockwood, 2004), хотя результаты различных исследований следует сравнивать с осторожностью.

Практически нет данных о том, что современные антидепрессанты улучшают когнитивные функции независимо от их эффекта на депрессивные расстройства. В данном исследовании эффективность обеих доз вортиоксетина в отношении когнитивных нарушений было по большей части обусловлено непосредственным и независимым действием, а не эпифеноменом в результате обширного улучшения состояния при депрессии. О независимом характере наблюдаемого действия свидетельствуют результаты регрессионного анализа и анализа в подгруппах. В данном исследовании использовался расширенный вариант множественной линейной регрессии – анализ путей, – который ранее отождествлялся с моделированием причины и имеет собственные уникальные предположения и соглашения (Streiner, 2005). Благоприятное действие на когнитивные показатели отмечалось при применении обеих дозировок вортиоксетина и учитывало поправки на улучшение депрессивных проявлений состояния. Прямое действие вортиоксетина, применяемого в дозах 10 и 20 мг/день, определяло изменения композитного z-балла на 64 и 48 %, соответственно, и динами-

ку результатов теста DSST – на 66 и 56 %, соответственно. Эти результаты подтверждают данные предшествующей работы, в которой также предполагалось, что влияние вортиоксетина на когнитивные функции на две трети представляет собой прямое действие препарата (Katona et al., 2012). Кроме того, прямое влияние вортиоксетина было также зафиксировано и в тех группах пациентов, у которых не отмечалось наступления терапевтического ответа/становления ремиссии.

Тяжесть субъективно и объективно оцениваемых при помощи нейропсихологического тестирования когнитивных нарушений у больных аффективными расстройствами не высока (например, Svendsen et al., 2012; Naismith et al., 2007). В данном исследовании, помимо выявления эффективности вортиоксетина на отдельные объективные показатели когнитивного функционирования, показано влияние препарата на результаты его субъективной оценки при помощи таких методик, как PDQ (домены проспективной и ретроспективной памяти, внимание и его концентрация, планирование и организация деятельности). Последние дополняют череду свидетельств о клинической значимости наблюдаемых терапевтических сдвигов у пациентов с депрессивными расстройствами, и теперь имеются весомые доказательства наличия достоверных отличий от плацебо как объективных, так и субъективных показателей.

В соответствии с рекомендациями экспертов, в качестве основной задачи терапии депрессивных расстройств следует считать достижение ремиссии (Zimmerman et al., 2008). Само определение ремиссии является предметом жарких диспутов, и в исследованиях пока что, зачастую, используются искусственные критерии определенной степени редукции баллов по шкалам оценки тяжести симптомов. Тем не менее, пациенты, состояние которых отвечает таким суррогатным критериям, зачастую, не считают себя выздоровевшими, и значительная часть из них продолжает жаловаться на такие симптомы, как трудности концентрации внимания (Zimmerman et al., 2012). Поскольку улучшения в когнитивной сфере в значительной мере определяют функциональное восстановление после депрессии, представляется адекватным проведение объективного обследования когнитивных функций в условиях клинических исследований. Кроме того, опросы амбулаторных больных с БДР указывают на то, что в качестве основного требования к терапии является достижение хорошего психического здоровья, возврат к доболезненному уровню восприятия своего состояния и уровня функционирования (Zimmerman et al., 2012). А это указывает на необходимость использовать инструменты оценки, дополняющие обычные назначаемые клиницистами симптоматические шкалы. Регистрируемые в данном исследовании субъективные оценки пациентами своих когнитивных функций и результаты объективного нейропсихологического тестирования продемонстрировали улучшение когнитивного функцио-

нирования, которое не нашло отражение в динамике баллов по шкале MADRS, а значит, эти методики позволяют фиксировать те уникальные аспекты депрессии, которые не охватывают стандартные подходы.

Серотонинергическая система играет ключевую роль в регулировании настроения, но она также задействована в тонких механизмах реализации когнитивных функций, на что указывают результаты преclinical и клинических исследований (e.g. Vooujetal., 2005; Jensen et al., 2013). Так, имеются доказательства некоторых подтипов серотониновых рецепторов (например, 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₆ и 5-HT₇ рецепторы), среди которых имеются фармакодинамические мишени вортиоксетина, обладают способностью модулировать другие нейромедиаторные системы, участвующие в регулировании когнитивных функций (в частности, системы глутамата, ацетилхолина, гистамина, дофамина и норадреналина [Murk et al., 2013; Pehrson and Sanchez, 2013; Pehrson et al., 2013a]). С этими данными согласуются свидетельства, полученные в ЭЭГ-исследованиях у крыс, о том, что вортиоксетин активирует кортикальные ассоциативные зоны, связанные с познавательными процессами, и что агонистические влияния на 5-HT_{1A}-рецепторы и антагонизм в отношении 5-HT₃ и 5-HT₇-рецепторов участвует в формировании данных активирующих эффектов вортиоксетина (Sanchez et al., 2012).

Кроме того, в *in vitro* и *in vivo* электрофизиологических исследованиях вортиоксетина было выявлено, что в процессах активации кортикальных и гиппокампальных нейрональных сетей, вовлеченных в когнитивные процессы, играет роль дезингибирование вставочных ГАМКергических нейронов, и что ключевую роль в этих процессах, по всей видимости, играет антагонизм в отношении 5-HT₃ рецепторов (Dale et al., 2013; duJardin et al., 2013; Murk et al., 2013; Pehrson et al., 2013a,b). Наконец, преclinical исследования на животных, моделирующие эффект вортиоксетина на внимание, обучение, память и исполнительные функции (гибкость познавательных процессов), продемонстрировали, что вортиоксетин в диапазоне клинических доз обладает профилем, отличающимся от других антидепрессантов (эсциталопрама и дулоксетина), и потенциалом улучшать когнитивные функции (Sanchez et al., 2012; duJardin et al., 2013; Murk et al., 2013; Pehrson et al., 2013b).

Следует также отметить, что в дополнение к улучшению когнитивных процессов обе дозы вортиоксетина оказывали клинически значимое антидепрессивное действие, а также ассоциировались с наступлением терапевтического ответа и ремиссии, оцениваемых по степени редукции баллов шкалы MADRS и по шкале CGI. В ходе исследования выявлен дозозависимый характер эффектов вортиоксетина, проявляющийся в том, что более высокая доза препарата ассоциировалась с более выраженным улучшением общего по шкале MADRS, но не показателей когнитивных

функций. Это указывает на вовлеченность разных механизмов в реализацию антидепрессивного и прокогнитивного эффектов лекарственного вещества. Имеются доказательства того, что когнитивные функции при БДР изменяются независимо от аффективного состояния. В частности, за улучшением настроения не обязательно следует улучшение когнитивных показателей, и это отражает вовлеченность различного нейронального субстрата в механизмы контроля когнитивного функционирования и эмоционального состояния при депрессии (Harmer et al., 2002; Campbell and Macqueen, 2004; Murrrough et al., 2011). Данное исследование подтверждает данную точку зрения, поскольку влияние на когнитивные функции оказалось отдельным эффектом, не зависящим от редукции аффективных расстройств. Но это, в свою очередь ставит вопрос, заслуживающий отдельного изучения: возможна ли ситуация нормализации когнитивных функций в условиях неадекватного антидепрессивного ответа?

Наиболее часто встречающимися НЯ при применении вортиоксетина (с частотой возникновения $\geq 5\%$) были тошнота и головные боли. Частота случаев досрочного исключения из исследования в связи с НЯ не отличалась от таковой в группе плацебо. Таким образом, препарат обладает благоприятным профилем переносимости. Применение обеих дозировок вортиоксетина не вызвало за время исследования вопросов безопасности.

Ограничения данного исследования включают, но не ограничиваются нижеследующим: продолжительность исследования составила только 8 недель; пациенты, вошедшие в исследование, могут не отражать всю клиническую популяцию больных БДР; исключение больных с первым эпизодом и с более легкими состояниями, интерпретация результатов только в отношении двух дозировок.

Данное исследование является первым крупным рандомизированным исследованием, выполненным на популяции взрослых пациентов (≤ 65 лет), в котором были получены данные о благоприятном эффекте терапии БДР на композитный показатель когнитивных функций, являющийся первичным параметром эффективности, наряду с аналогичными изменениями результатов целого ряда нейропсихологических методик. Клиническая значимость выявленных закономерностей подтверждается степенью стандартизованных размеров эффекта и улучшением субъективной оценки когнитивных функций. В последующих работах представляется важным определить основные молекулярные/нейрональные мишени вортиоксетина у взрослых пациентов с диагнозом БДР, изучить возможное суммарное действие при комбинировании препарата с поведенческими стратегиями (например, когнитивной реабилитацией), а также изучить прокогнитивные эффекты вортиоксетина на популяции лиц, не страдающих депрессивными расстройствами (например, при резидуальных когнитивных симптомах после становления ремиссии).

Таблица 1. Демографические и фоновые характеристики изученных больных (ППП)

	Плацебо (n=196)	Вортиоксетин 10 мг (n=195)	Вортиоксетин 20 мг (n=207)
Женщины, n (%)	129 (65,8%)	134 (68,7%)	133 (64,3%)
Средний возраст±S.D.(лет)	45,6±12,1	45,4±12,2	46,1±11,8
Диапазон (лет)	19-65	18-65	18-65
Раса (% белых)	95,9%	93,8%	93,7%
Средняя продолжительность текущего эпизода депрессии (недель)	18	19	19
Число предшествующих эпизодов депрессии, среднее±S.D.(n)	2,4±2,0	2,3±1,7	2,6±2,1
Диапазон (n)	1-11	1-11	1-13
Баллы по шкалам и методикам (ППА), среднее±S.D.	(n = 194)	(n=193)	(n = 204)
Общий балл по шкале MADRS	31,3±3,8	31,6±3,8	31,7±3,5
CGI-S	4,55±0,63	4,60±0,62	4,62±0,58
DSST, правильные символы	42,4±14	42,0±13	41,6±13
RAVLT, запоминание	22,1±6	22,3±6	22,6±6
RAVLT, отсроченное воспроизведение	5,70±2,8	5,76±2,8	6,05±3,1
PDQ, общий балл	39,8±12	41,4±12	41,1±12
PDQ внимание/концентрация	11,9±3,3	12,4±3,4	12,4±3,2
PDQ проспективная память	7,32±3,2	7,85±3,3	7,61±3,4
PDQ планирование, организация	11,6±3,7	11,6±3,7	11,8±3,9
PDQ ретроспективная память	8,98±3,8	9,53±3,6	9,28±4,0
ТСЧ-А (сек)	48,7±25	46,5±24	46,2±27
ТСЧ-В (сек)	105±53	102±52	103±52
Тест Струпа, конгруэнтный (сек)	50,0±25	49,6±25	50,0±28
Тест Струпа, неконгруэнтный (сек)	85,7±39	85,0±41	83,6±41
Время простой реакции (log10, м/сек)	2,64±0,20	2,64±0,20	2,63±0,20
Реакция выбора (log10, м/сек)	2,78±0,14	2,78±0,14	2,78±0,14

Примечание. ППП, популяция пролеченных пациентов; CGI-S, шкала общего клинического впечатления – тяжесть заболевания; DSST, тест шифровки; ППА, популяция полного анализа; MADRS, шкала оценки депрессии Монтгомери-Асберг; PDQ, опросник воспринимаемого дефицита; RAVLT, тест Рея на вербальное запоминание; ТСЧ, тест связности точек; S.D., стандартное отклонение.

Таблица 2. Анализ эффективности, изменения фоновых значений за 8 недель, отличия от плацебо (среднее±стандартная ошибка [95%-ный доверительный интервал]) (ППА, MMRM)

	Плацебо (n=194)		Вортиоксетин 10 мг (n=193)		Вортиоксетин 20 мг (n=204)		
	Δфон	Δфон	Δплацебо	p	Δфон	Δплацебо	p
Первичные параметры эффективности							
Композитный z-балл (DSST/RAVLT (запоминание/отсроченное воспроизведение))	-0,24±0,05a	0,13±0,05	0,36±0,07 [0,22; 0,50]	<0,001	0,10±0,05	0,33±0,07 [0,19; 0,47]	<0,001
Основные вторичные параметры эффективности							
DSST, правильные символы	4,83±0,63	9,03 ±0,63	4,20±0,87 [2,50; 5,90]	<0,001	9,09 ±0,61	4,26±0,86 [2,57; 5,94]	<0,001
RAVLT,запоминание	3,06±0,34	4,08 ±0,34	1,02±0,46 [0,11; 1,93]	0,029	3,65±0,33	0,59±0,46 [-0,31; 1,50]	0,199
RAVLT, отсроченное воспроизведение	0,91±0,18	1,63±0,18	0,71±0,24 [0,24; 1,19]	0,003	1,56±0,17	0,65±0,24 [0,17; 1,12]	0,007
Вторичные параметры эффективности, когнитивные расстройства							
ТСЧ-А (сек)	-7,1±1,0	-10,8±1,0	-3,8±1,4 [-6,4; -1,1]	0,006	-10,9±1,0	-3,8±1,4 [-6,5; -1,1]	0,005
ТСЧ-В (сек)	-13,8±2,0	-21,4±2,0	-7,6±2,7 [-12,9; -2,2]	0,006	-22,8±1,9	-9,0±2,7 [-14,3; -3,7]	<0,001
Время простой реакции (log10,мсек)	-0,007±0,009	-0,053±0,009	-0,046±0,012 [-0,069; -0,022]	<0,001	-0,037±0,009	-0,029±0,012 [-0,053; -0,0055]	0,016
Реакция выбора (log10, мсек)	-0,015±0,007	-0,046±0,007	-0,032±0,009 [-0,049; -0,014]	<0,001	-0,023±0,006	-0,008±0,009 [-0,026; 0,0093]	0,355
Тест Струпа, конгруэнтный (сек)	-6,0±0,9	-10,0±0,9	-4,0±1,3 [-6,5; -1,5]	0,002	-10,4±0,9	-4,5±1,3 [-6,9; -2,0]	<0,001
Тест Струпа, неконгруэнтный (сек)	-10,9±1,5	-17,7±1,5	-6,8±2,0 [-10,8; -2,7]	0,001	-17,5±1,4	-6,5±2,0 [-10,5; -2,5]	0,001
PDQ, общий балл*	-7,8±0,9	-12,2±0,9	-4,4±1,2 [-6,8; -2,1]	<0,001	-13,5±0,9	-5,7±1,2 [-8,0; -3,4]	<0,001
PDQ внимание / концентрация*	-2,2±0,3	-3,7±0,3	-1,5±0,4 [-2,2; -0,8]	<0,001	-4,1±0,3	-1,9±0,4 [-2,6; -1,2]	<0,001
PDQ проспективная память*	-1,7±0,2	-2,4±0,2	-0,8±0,3 [-1,3; -0,2]	0,006	-2,5±0,2	-0,8±0,3 [-1,4; -0,3]	0,003
PDQ планирование, организация*	-2,3±0,3	-3,3±0,3	-1,0±0,4 [-1,8; -0,2]	0,012	-3,9±0,3	-1,6±0,4 [-2,3; -0,8]	<0,001
PDQ ретроспективная память*	-1,7±0,3	-2,6±0,3	-1,0±0,3 [-1,6; -0,3]	0,004	-3,0±0,2	-1,3±0,3 [-2,0; -0,7]	<0,001
Вторичные параметры эффективности, депрессивная симптоматика							
MADRS, общий балл	-10,9±0,6	-15,6±0,6	-4,7±0,9 [-6,4; -3,0]	<0,001	-17,6±0,6	-6,7±0,9 [-8,4; -5,0]	<0,001
CGI-I, балл b	2,85±0,08	2,24±0,08	-0,61±0,11 [-0,81; -0,40]	<0,001	1,99±0,07	-0,86±0,11 [-1,1; -0,65]	<0,001
CGI-S, балл	-1,15±0,08	-1,80±0,08	-0,65±0,12 [-0,88; -0,42]	<0,001	-2,00 ±0,08	-0,85±0,12 [-1,1; -0,62]	<0,001
MADRS,ответ(ППА, LOCF)b	29,4%	47,7%	-	<0,001	58,8%	-	<0,001
MADRS,ремиссия (ППА, LOCF)b	17,0%	29,5%	-	0,003	38,2%	-	<0,001
CGI-I,ответ (CGI-I 42)b	38,7%	61,7%	-	<0,001	70,1%	-	<0,001
CGI-S, ремиссия (CGI-S ≤2)b	19,6%	37,8%	-	<0,001	42,6%	-	<0,001

Примечание. А. Отрицательный знак среднего композитного z-балла в группе плацебо отражает, что когнитивные показатели пациентов в группе плацебо в среднем хуже, а не отражает ухудшение показателя за время лечения. В. Абсолютные величины. *ППА, ANCOVA, LOCF. ANCOVA: ковариационный анализ, CGI-I, шкала общего клинического впечатления - общее улучшение; CGI-S, шкала общего клинического впечатления - тяжесть заболевания; DSST, тест шифровки; ППА, популяция полного анализа; LOCF, метод замены пропущенных значений предшествующими; MADRS, шкала оценки депрессии Монтгомери-Асберг; MMRM, смешанная модель для повторных измерений; ОС, наблюдаемые случаи; PDQ, опросник воспринимаемого дефицита; RAVLT, тест Рея на вербальное запоминание; ТСЧ, тест связности точек.

Таблица 3. Изменение за 8 недель фоновых значений композитного z-балла и значений DSST (числа правильных символов) после коррекции на эффект на депрессивную симптоматику – динамику фоновых значений общего балла по шкале оценки депрессии Монгмери-Асберг (MADRS)

	Вортиоксетин 10 мг	Вортиоксетин 20 мг	
Показатель	Отличие от плацебо после 8 недель (ППА, LOCF)		
Все пациенты	n=193	n=204	
Эффект на композитный z-балл после коррекции на эффект на MADRS	0,23***	0,151	
Эффект на DSST после коррекции на эффект на MADRS	2,592	2,23**	
Прямой эффект терапии: % (95%-ный доверительный интервал) (ППА, LOCF)			
Композитный z-балл	64 (47; 82)	48 (23; 73)	
DSST, правильные символы	66 (47; 84)	56 (34; 78)	
Отличие от плацебо после 8 недель (ППА, MMRM)			
Нонреспондеры §	n=92	n=68	
Композитный z-балл		0,20*	0,28**
DSST, правильные символы		2,25*	2,88**
Пациенты без ремиссии (MADRS >10)	n=123	n=110	
Композитный z-балл		0,26**	0,28**
DSST, правильные символы		3,05**	3,53***

Примечание. * p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001 в сравнении с плацебо.
§ <50%-ное снижение фоновых показателей общего балла по шкале MADRS за 8 недель.

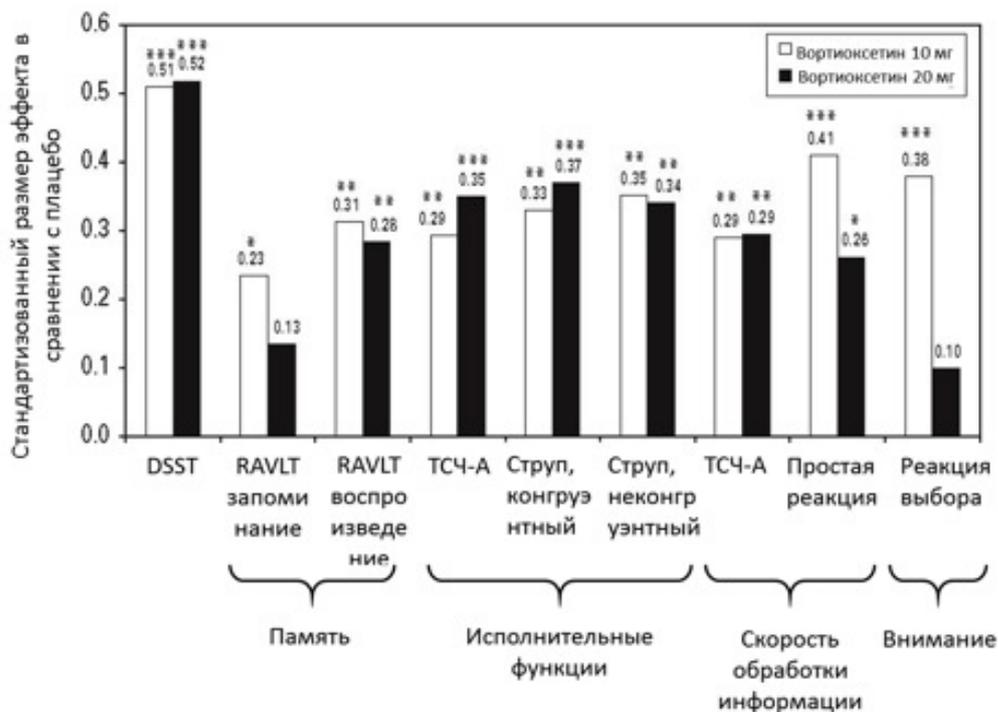


Рис. 1. Стандартизованный размер эффекта (dCohen) для нейропсихологических тестов (ППА, наблюдаемые случаи)

Примечание. DSST, тест шифровки; ППА, популяция полного анализа; RAVLT, тест Рея на вербальное запоминание; ТСЧ, тест связности чисел; Струп, тест Струпа. *p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001 в сравнении с плацебо. Значения p для ТСЧ, теста Струпа, простой реакции и реакции выбора не скорректированы на множественность сравнений.

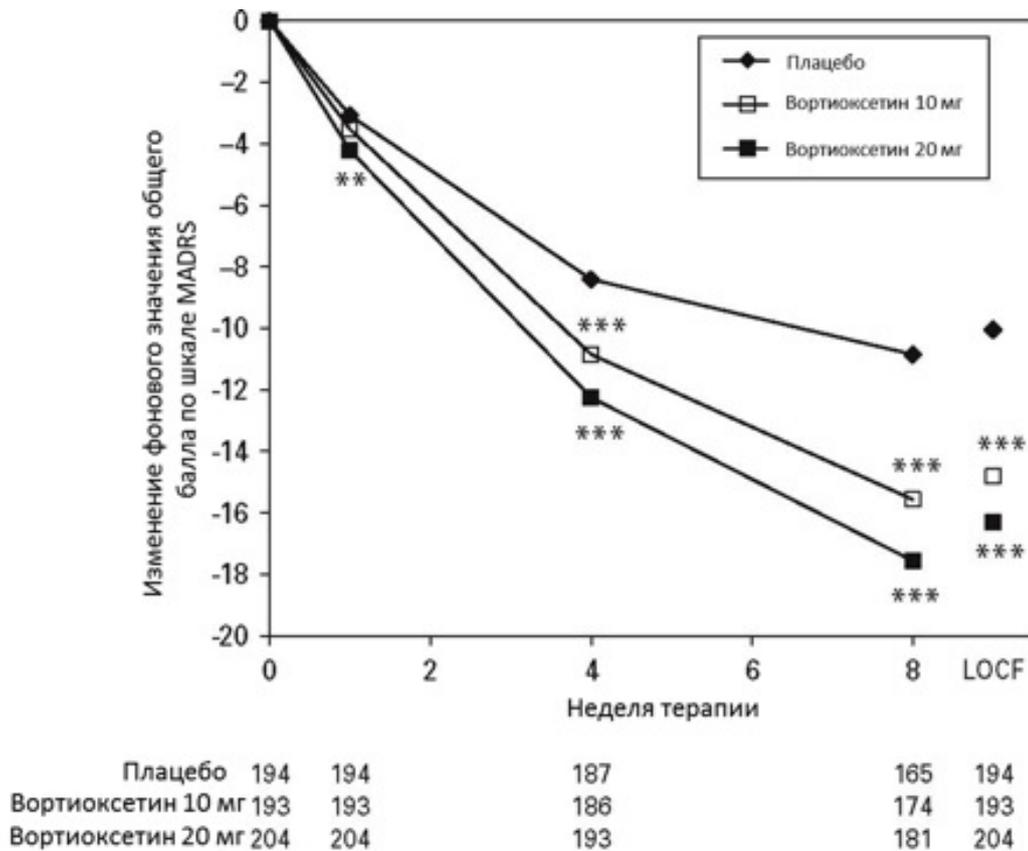


Рис. 2. Динамика фонового значения общего балла по шкале оценки депрессии Монтгомери–Асберг (MADRS) (ППА, MMRM на каждый визит и LOCF, ППА, ANCOVA).

Примечание. Среднее улучшение фоновых показателей общего балла по шкале MADRS за 8 недель составило -10,9 баллов (плацебо), -15,6 баллов (вортиоксетин 10 мг) и -17,6 балла (вортиоксетин 20 мг).

ANCOVA, ковариационный анализ; ППА, популяция полного анализа; LOCF, метод замены пропущенных значений предшествующими; MMRM, смешанная модель для повторных измерений. Числа пациентов в каждой терапевтической группе на каждом визите приведены под осью абсцисс. ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ в сравнении с плацебо. Значения p некорректированы на множественность сравнений.

Литература

- Alvarez E., Perez V., Dragheim M., Loft H., Artigas F. (2012) A double-blind, randomized, placebo-controlled, active-reference study of Lu AA21004 in patients with major depressive disorder (MDD). *Int J Neuropsychopharmacol* 15: 589–600.
- Bang-Andersen B., Ruhland T., Jorgensen M., Smith G., Frederiksen K., Jensen K.G., Zhong H., Nielsen S.M., Hogg S., Mork A., Stensbol T.B. (2011) Discovery of 1-[2-(2,4-dimethylphenylsulfanyl)phenyl]piperazine (Lu AA21004): a novel multimodal compound for the treatment of major depressive disorder. *J Med Chem* 54: 3206–3221.
- Baune B.T., Miller R., McAfoose J., Johnson M., Quirk F., Mitchel D (2010) The role of cognitive impairment in general functioning in major depression. *Psychiatry Res* 76: 183–189.
- Biringer E., Rongve A., Lund A. (2009). A review of modern antidepressants' effects on neurocognitive function. *Curr Psych Rev* 5: 164–174.
- Booij L, Van der Does AJ, Haffmans PM, Reidel WJ, Fekkes D, Blom MJ (2005). The effects of high-dose and low-dose tryptophan depletion on mood and cognitive functions of remitted depressed patients. *J Psychopharmacology* 19: 267–275.
- Boulenger J.P., Loft H., Olsen C.K. (2014) Efficacy and safety of vortioxetine (Lu AA21004), 15 and 20 mg/day: a randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced study in the acute treatment of adult patients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 29: 138–149.
- Buist-Bouwman M.A., Ormel J., de Graaf R., de Jonge P., van Sonderen E., Alonso J., Bruffaerts R., Vollebergh W.A.; ESEMeD/MHEDEA 2000 investigators (2008) Mediators of the association between depression and role functioning. *Acta Psychiatr Scand* 118:451–458.
- Campbell S., Macqueen G. (2004) The role of the hippocampus in the pathophysiology of major depression. *J Psychiatry Neurosci* 29: 417–426.
- Cohen J. (1988) *Statistical power analysis for the behavioral sciences, Second Edition*. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, Publishers.

10. Dale E, Zhang H, Plath N, Sanchez C (2013) Vortioxetine's (Lu AA21004) memory enhancing properties in preclinical rat models may involve an increase of pyramidal cell output - rat hippocampal slice study. *Biol Psychiatry* 73 (Suppl. 9):213S.
11. du Jardin KG, Jensen JB, Sanchez C, Pehrson AL (2014) Vortioxetine dose-dependently reverses 5-HT depletion-induced deficits in spatial working and object recognition memory: a potential role for 5-HT1A receptor agonism and 5-HT3 receptor antagonism. *Eur Neuropsychopharmacol* 24:160-171.
12. Greenberg PE, Kessler RC, Birnbaum HG, Leong SA, Lowe SW, Berglund PA, Corey-Lisle PK (2003) The economic burden of depression in the United States: how did it change between 1990 and 2000? *J Clin Psychiatry* 64:1465-1475.
13. Greer TL, Kurian BT, Trivedi MH (2010) Defining and measuring functional recovery from depression. *CNS Drugs* 24:267-284.
14. Hammar A, Ardal G (2009) Cognitive functioning in major depression - a summary. *Front Hum Neurosci* 3:26. doi:10.3389/neuro.09.026.2009.
15. Harmer CJ, Bhagwagar Z, Cowen PJ, Goodwin GM (2002) Acute administration of citalopram facilitates memory consolidation in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 163:106-110.
16. Henigsberg N, Mahableshwarkar A, Jacobsen P, Chen Y, Thase ME (2012) A randomized, double-blind, placebo-controlled 8-week trial of the efficacy and tolerability of multiple doses of Lu AA21004 in adults with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 73:953-959.
17. ICH Harmonised Tripartite Guideline E6: Guideline for Good Clinical Practice (1996) <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm073122.pdf>.
18. Jaeger J, Berns S, Uzelac S, Davis-Conway S (2006) Neurocognitive deficits and disability in major depressive disorder. *Psychiatry Res* 145:39-48.
19. Jensen JB, du Jardin KG, Song D, Budac D, Smagin G, Sanchez C, Pehrson AL (2013) Vortioxetine, but not escitalopram or duloxetine, reverses memory impairment induced by central 5-HT depletion in rats: evidence for direct serotonin receptor modulation. *Acta Neuropsychiatrica* 25 (Suppl. 1):20.
20. Katona C, Hansen T, Olsen CK (2012) A randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of Lu AA21004 in elderly patients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 27:215-223.
21. Laughren T (2006) Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Memorandum on Suicidality. 16-Nov-2006. <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4272b1-01-fda.pdf>.
22. Lecrubier Y, Sheehan DV, Weiller E, Amorim P, Bonora I, Sheehan KH, Janavs J, Dunbar GC (1997) The Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI). A short diagnostic structured interview: reliability and validity according to the CIDI. *Eur Psychiatry* 12:224-231.
23. Lee RS, Hermens DF, Porter MA, Redoblado-Hodge MA (2012) A meta-analysis of cognitive deficits in first-episode Major Depressive Disorder. *J Affect Disord* 140:113-124.
24. McIntyre RS, Cha DS, Soczynska JK, Woldeyohannes HO, Gallagher LA, Kudlow P, Alsuwaidan M, Baskaran A (2013) Cognitive deficits and functional outcomes in major depressive disorder: determinants, substrates, and treatment interventions. *Depress Anxiety* 30:515-527.
25. Mork A, Pehrson A, Brennum LT, Nielsen SM, Zhong H, Lassen AB, Miller S, Westrich L, Boyle NJ, Sanchez C, Fischer CW, Liebenberg N, Wegener G, Bundgaard C, Hogg S, Bang-Andersen B, Stensbol TB (2012) Pharmacological effects of Lu AA21004: a novel multimodal compound for the treatment of major depressive disorder. *J Pharm Exp Ther* 340:666-675.
26. Mork A, Montezinho LP, Miller S, Trippodi-Murphy C, Plath N, Li Y, Gulinello M, Sanchez C (2013) Vortioxetine (Lu AA21004), a novel multimodal antidepressant, enhances memory in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 105:41-50.
27. Murrrough JW, Henry S, Hu J, Gallezot JD, Planeta-Wilson B, Neumaier JF, Neumeister A (2011) Reduced ventral striatal/ventral pallidal serotonin1B receptor binding potential in major depressive disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 213:547-553.
28. Naismith SL, Longley WA, Scott EM, Hickie IB (2007) Disability in major depression related to self-rated and objectively-measured cognitive deficits: a preliminary study. *BMC Psychiatry* 7:32.
29. Pehrson AL, Sanchez C (2013) Serotonergic modulation of the glutamate neurotransmission as a strategy for treating depression and cognitive dysfunction. *CNS Spectr* Aug 1:1-13. doi:10.1017/S1092852913000540.
30. Pehrson AL, Cremers T, Betry C, van der Hart MGC, Jorgensen L, Madsen M, Haddjeri N, Ebert B, Sanchez C (2013a) Lu AA21004, a novel multimodal antidepressant, produces regionally selective increases of multiple neurotransmitters - a rat microdialysis and electrophysiology study. *Eur Neuropsychopharmacol* 23:133-145.
31. Pehrson AL, Li Y, Haddjeri N, Gulinello M, Sanchez C (2013b) Vortioxetine, a novel multimodal antidepressant, modulates GABA and glutamate neurotransmission via serotonergic mechanisms. *Eur Neuropsychopharmacol* 23 (Suppl. 2):S196-S197.
32. Porter RJ, Bourke C, Gallagher P (2007) Neuropsychological impairment in major depression: its nature, origin and clinical significance. *Aust NZ J Psychiatry* 41:115-128.
33. Raskin J, Wiltse CG, Siegal A, Sheikh J, Xu J, Dinkel JJ, Rotz BT, Mohs RC (2007) Efficacy of duloxetine on cognition, depression, and pain in elderly patients with major depressive disorder: an 8-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 164:900-909.

34. Rock PL, Roiser JP, Riedel WJ, Blackwell AD (2013) Cognitive impairment in depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 1-12. doi:10.1017/S0033291713002535.
35. Rockwood K (2004) Size of the treatment effect on cognition of cholinesterase inhibition in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75:677-685.
36. Rund BR, Sundet K, Asbjornsen A, Egeland J, Landro NI, Lund A, Roness A, Stordal KI, Hugdahl K (2006) Neuropsychological test profiles in schizophrenia and non-psychotic depression. *Acta Psychiatr Scand* 113:350-359.
37. Sanchez C, Robichaud PJ, Pehrson A, Leiser SC (2012) The effects of the multimodal antidepressant Lu AA21004 on attention and vigilance measured as EEG activity in the rat. *Eur Neuropsychopharmacol* 22 (Suppl. 2):S243-S244.
38. Streiner DL (2005) Finding our way: an introduction to path analysis. *Can J Psychiatry* 50:115-122.
39. Svendsen AM, Kessing LV, Munkholm K, Vinberg M, Miskowiak KW (2012) Is there an association between subjective and objective measures of cognitive function in patients with affective disorders? *Nord J Psychiatry* 66:248-253.
40. United States Food and Drug Administration (FDA) (2010) Guidance for industry: suicidality: prospective assessment of occurrence in clinical trials, September 2010. <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm315156.htm>.
41. Westrich L, Pehrson A, Zhong H, Nielsen SM, Frederiksen K, Stensbøl TB, Boyle N, Hentzer M, Sanchez C (2012) In vitro and in vivo effects of the multimodal antidepressant vortioxetine (Lu AA21004) at human and rat targets. *Int J Psychiatry Clin Pract* 16 (Suppl. 1):47.
42. World Medical Association (WMA) (2008) Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>.
43. Zimmerman M., McGlinchey J.B., Posternak M.A., Friedman M., Boerescu D., Attiullah N. (2008). Remission in depressed outpatients: more than just symptom resolution? *J Psychiatr Res* 42: 797-801.
44. Zimmerman M, Martinez J, Attiullah N, Friedman M, Toba C, Boerescu DA (2012) Why do some depressed outpatients who are not in remission according to the Hamilton depression rating scale nonetheless consider themselves to be in remission? *Depress Anxiety* 29: 891-895.

антидепрессант ФЕВАРИН®

Первый среди Селективных Ингибиторов
Обратного Захвата Серотонина¹

Верни жизни краски, чувствам — контроль!

- Лечение депрессий, профилактика рецидивов депрессий²
- Лечение обсессивно-компульсивных расстройств и тревожных состояний³
- Оптимальный выбор у пациентов с соматической патологией, пожилых⁴, детей и подростков с ОКР

(1) По данным «IMS health» Q4 2013, published online. (2) Инструкция по медицинскому применению препарата от 05.03.2013. (3) Houck C. Psychopharmacology Bulletin. 1998.V.34:225-227. (4) Jaquenoud E. et al. // Primary Care Psychiatry. — 1997. — V. 3: 175-181

Феварин® МНН: флувоксамин. **Фармакотерапевтическая группа:** антидепрессант. **Фармакологическое действие:** Исследования по связыванию с рецепторами показали, что флувоксамин является мощным ингибитором обратного захвата серотонина как *in vitro*, так и *in vivo* с минимальным средством к серотониновым рецепторам. Флувоксамин обладает высоким сродством к 5-HT_1 рецепторам, действуя как их агонист. **Показания:** депрессии различного генеза; обсессивно-компульсивные расстройства. **Противопоказания:** одновременный прием с тизанидином и ингибиторами моноаминоксидазы (ингибиторы МАО). Лечение флувоксамин может быть начато через 2 недели после прекращения приема необратимого ингибитора МАО; на следующий день после прекращения приема обратного ингибитора МАО (например, моклобемид, линезолид). Промежуток времени между прекращением приема флувоксамина и началом терапии любым ингибитором МАО должен составлять, как минимум, 1 неделю. Одновременный прием с препаратом ралтемовир. Гиперчувствительность к активному веществу или к любому из компонентов препарата. С осторожностью: печеночная и почечная недостаточность, судороги в анамнезе, эпилепсия, пожилой возраст, пациенты со склонностью к кровотечениям (тромбоцитопения), беременность, лактация. **Применение во время беременности и в период лактации:** Беременность. Эпидемиологические данные дают основания предположить, что применение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) при беременности, в особенности на последних месяцах беременности, может повысить риск персистирующей легочной гипертензии (ПЛГ) новорожденных. Не рекомендуется применение флувоксамина во время беременности, за исключением случаев, когда клиническое состояние женщины указывает на необходимость его применения. Были описаны отдельные случаи синдрома отмены у новорожденных после использования флувоксамина в конце беременности. У некоторых новорожденных после воздействия СИОЗС в третьем триместре беременности возникли затруднения кормления или дыхания, судорожные расстройства, нестабильная температура тела, гипогликемия, тремор, нарушения мышечного тонуса, синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости, цианоз, раздражительность, летаргия, сонливость, тошнота, трудности с засыпанием и непрерывный плач, что может потребовать более продолжительной госпитализации. Период лактации. Флувоксамин проникает в грудное молоко в небольших количествах. В связи с этим, препарат не должен применяться в период лактации. Фертильность. Флувоксамин не следует назначать пациентам, которые планируют беременность, за исключением случаев, когда клиническое состояние пациента требует назначения флувоксамина. **Способ применения и дозы.** Таблетки флувоксамина следует принимать внутрь, не разжевывая, запивая водой. Таблетка может быть разделена на две равные части. **Депрессия. Взрослые:** Рекомендуемая стартовая доза для взрослых составляет 50 или 100 мг (однократно, вечером). Рекомендуется постепенное повышение дозы до уровня эффективной. Эффективная суточная доза, составляющая обычно 100 мг, подбирается индивидуально в зависимости от реакции пациента на лечение. Суточная доза может достигать 300 мг. Суточная доза свыше 150 мг следует распределять на несколько приемов. Для профилактики рецидивов депрессии рекомендуется принимать по 100 мг препарата Феварин® один раз в день, ежедневно. **Дети:** Из-за отсутствия клинического опыта Феварин® не рекомендуется применять для лечения депрессии у детей до 18 лет. **Обсессивно-компульсивные расстройства (ОКР).** Взрослые: Рекомендуемая стартовая доза для взрослых составляет 50 мг препарата Феварин® в день в течение 3-4 дней. Эффективная суточная доза составляет, как правило, от 100 до 300 мг. Дозы следует повышать постепенно до достижения эффективной суточной дозы, которая не должна превышать 300 мг у взрослых. Дозы до 150 мг можно принимать однократно в сутки, желательно вечером. Суточные дозы свыше 150 мг рекомендуется распределять на 2 или 3 приема. **Дети старше 8 лет и подростки:** начальная доза составляет 25 мг/сут на один прием. Поддерживающая доза 50 – 200 мг/сут. При лечении ОКР у детей в возрасте от 8 до 18 лет суточная доза не должна превышать 200 мг. Суточные дозы свыше 100 мг рекомендуется распределять на 2 или 3 приема. **Синдром «отмены»** после прекращения применения флувоксамина: необходимо избегать резкой отмены препарата. При прекращении лечения флувоксамин следует постепенно снижать дозу в течение минимум 1-2 недель для снижения риска синдрома «отмены». В случае возникновения непереносимых симптомов после снижения дозы или после отмены лечения можно рассмотреть вопрос о возобновлении лечения в дозе, рекомендованной дозе. После впадения в анамнез, начать снижение дозы, однако более постепенно. **Лечение пациентов с печеночной или почечной недостаточностью** следует начинать с низких доз под строгим врачебным контролем. **Побочные действия:** анорексия, тревога, повышенная возбудимость, беспокойство, бессонница, сонливость, тремор, головная боль, головокружение, ощущение сердцебиения/тахикардия, боль в животе, запор, диарея, сухость во рту, диспепсия, тошнота, рвота, повышенное потоотделение, астения, недомогание. Синдром «отмены» после прекращения применения флувоксамина. Прекращение применения флувоксамина (особенно резкое) часто приводит к развитию синдрома отмены. По той причине, если лечение флувоксамин больше не требуется, рекомендуется постепенно снижать дозу до полной отмены препарата. Полный перечень побочных эффектов представлен в инструкции по применению. **Передозировка:** симптомы: как наиболее характерным симптомом относятся желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота и диарея), сонливость и головноекружение. Кроме того, имеются сообщения о нарушении сердечной деятельности (тахикардия, брадикардия, артериальная гипотензия), нарушении функции печени, судорогах и коме. Лечение: специфического антидота флувоксамина не существует. При передозировке рекомендуется промывание желудка, которое должно проводиться как можно раньше после приема препарата, а также симптоматическое лечение. Кроме того, рекомендуется многократный прием активированного угля, при необходимости назначение осмотических слабительных. Форсированный диурез или диализ не эффективны. Взаимодействие с другими лекарственными средствами. Флувоксамин нельзя применять в сочетании с ингибиторами МАО, включая минезолид из-за риска развития серотонинового синдрома. Флувоксамин может ингибировать метаболизм препаратов, которые метаболизируются определенными изоферментами цитохрома P450. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* показан мощный ингибирующий эффект флувоксамина на изоферменты цитохрома P450 1A2 и P450 2C19 и в меньшей степени на изоферменты цитохрома P450 2D6, P450 2D8, P450 2D6 и P450 3A4. Препараты, которые в значительной мере метаболизируются этими изоферментами, медленно выводятся и могут иметь более высокие концентрации в плазме крови, в случае одновременного применения с флувоксамин. Такие препараты следует назначать в минимальной дозе или снизить дозу до минимальной при одновременном применении с флувоксамин. Требуется тщательное наблюдение плазменных концентраций, эффектов или побочных действий, а также коррекция дозы этих препаратов, при необходимости. Это особенно значимо для препаратов, которые имеют узкий терапевтический диапазон. Пациенты, одновременно принимающие флувоксамин и препараты с узким терапевтическим диапазоном, подвергающиеся метаболизму изоферментами цитохрома, ингибирующим флувоксамин (такие как тизанид, нефиллин, метадон, моксетин, фенитоин, карбамазепин и циклоспорин), должны находиться под тщательным наблюдением. При необходимости рекомендуется коррекция дозы этих препаратов. В случае одновременного применения флувоксамина с серотонинергическими препаратами (такими как триптофан, трамадол, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и препараты вероэроба (продрябленного) могут усиливаться серотонинергические эффекты флувоксамина. Флувоксамин применяется в комбинации с препаратами лития для лечения тяжелых больных, плохо отвечающих на фармакотерапию. Следует отметить, что литий (и, возможно, также триптофан) усиливает серотонинергические эффекты препарата, и поэтому такого рода комбинационная фармакотерапия должна проводиться с осторожностью. При одновременном применении непрямыми антикоагулянтами и флувоксамин может увеличиться риск развития кровотечения. Такие пациенты должны находиться под наблюдением врача. Полная информация по взаимодействию препарата с другими лекарственными средствами представлена в инструкции по применению. **Особые указания:** как и при применении других психотропных препаратов, во время лечения препаратом Феварин® не рекомендуется употреблять алкоголь. **Ощущения/суицидальные мысли или клиническое ухудшение состояния:** депрессия связана с повышенным риском суицидальных мыслей, самоповреждений и попыток суицида (суицидальное поведение). Этот риск сохраняется до значительного улучшения состояния. Так как улучшение может не наступить в течение первых нескольких недель лечения или дольше, пациенты должны находиться под тщательным наблюдением до появления такого улучшения. Детская популяция: флувоксамин не должен применяться для лечения детей и подростков до 18 лет за исключением пациентов с обсессивно-компульсивным расстройством. Из-за недостатка клинического опыта применения флувоксамина у детей для лечения депрессии не может рекомендоваться. Лечение больных, страдающих печеночной или почечной недостаточностью следует начинать с низких доз и такие больные должны находиться под строгим врачебным контролем. В редких случаях лечение флувоксамин может привести к повышению активности печеночных ферментов, чаще всего сопровождающему соответствующими клиническими симптомами и в таких случаях Феварин® должен быть отменен. Расстройства нервной системы: необходимо проявлять осторожность при назначении препарата больным с судорогами в анамнезе. Следует избегать назначения флувоксамина у пациентов с нестабильной эпилепсией, а пациенты со стабильной эпилепсией должны находиться под строгим контролем. Лечение препаратом Феварин® должно быть прекращено, если возникают эпилептические приступы или их частота увеличивается. Нарушение со стороны органа зрения: сообщалось о случаях развития миопии при применении СИОЗС, таких как флувоксамин. Поэтому пациентам с повышенным внутриглазным давлением или пациентам группы повышенного риска острой закрытоугольной глаукомы флувоксамин следует назначать с осторожностью. Реакции отмены: при прекращении приема флувоксамина возможно развитие синдрома «отмены», хотя имеющиеся данные долговременных и клинических исследований не выявили возникновения зависимости от лечения флувоксамин. Наиболее частые симптомы, отмеченные в случае отмены препарата: головокружение, нарушения чувствительности (включая парестезии, зрительное расстройство и ощущение удара током), нарушения засыпания (включая бессонницу и яркие сновидения) возбуждение, раздражительность, спутанность сознания, эмоциональная лабильность, головная боль, тошнота или/или рвота, диарея, потливость, ощущение сердцебиения, тремор и тревога. Большинство этих симптомов имеют слабо или умеренно выраженный характер и купируются самостоятельно, однако у некоторых пациентов они могут быть тяжелыми или длительными. Подобные симптомы обычно возникают в течение первых нескольких дней после прекращения лечения. По этой причине рекомендуется постепенно снижать дозу флувоксамина перед полной отменой в соответствии с состоянием пациента. Маниакализация: флувоксамин следует с осторожностью использовать у пациентов с маниакализацией в анамнезе. При развитии у пациента маниакальной фазы следует прекратить применение флувоксамина. **Способность к управлению автомобилем и использованию машин и механизмов.** Феварин®, назначавшийся здоровым добровольцам в дозах до 150 мг, не влиял или оказывал незначительное влияние на способность к вождению автомобиля и управлению машинами. В то же время имеются сообщения о сонливости, отмечавшейся во время лечения флувоксамин. В связи с этим, рекомендуется проявлять осторожность до окончательного определения индивидуального ответа на препарат. **Условия отпуска из аптек** - по рецепту. Полная информация по препарату представлена в инструкции по применению. ИМП от 05.03.2013

ООО «Эбботт Лэбораториз»
125171, Москва, Ленинградское
шоссе, д. 16а, стр. 1.
Тел.: (495) 258-42-80,
факс: (495) 258-42-81,
www.abott-russia.ru

Abbott
A Promise for Life

Влияние фармакотерапии антидепрессантами на когнитивные функции при депрессивных расстройствах: возможности применения флувоксамина

Иванов М.В., Сорокина А.В.

Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева

Резюме. В настоящее время известно, что существенной чертой депрессивных расстройств являются когнитивные нарушения. В связи с этим необходим поиск препарата, обладающего не только антидепрессивным эффектом, но улучшающего когнитивные функции у пациентов с депрессивными расстройствами. Наиболее интересен флувоксамин, обладающий высоким сродством и мощным агонистическим действием в отношении σ_1 -рецепторов, регулирующих активность глутаматергической, дофаминергической, серотонинергической, норадреналинергической и холинергической систем, а также активирующих процессы роста и разветвления нейрональных окончаний, биосинтез BDNF (нейротрофического фактора мозга) и NGF (фактора роста нервов). Благодаря взаимодействию с σ_1 -рецепторами флувоксамин обладает антидепрессивными, нейротрофическими, антиапоптотическими, нейропротекторными свойствами и улучшает когнитивные исходы у пациентов с депрессивными расстройствами. Безопасность флувоксамина при его применении у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, благодаря взаимодействию с σ_1 -рецепторами миокарда, связана не только с отсутствием негативного воздействия на сердечно-сосудистую систему, но и с антигипертрофическим и кардиопротективным эффектами при сердечной недостаточности.

Ключевые слова: депрессивные расстройства, когнитивное функционирование, σ_1 -рецепторы, флувоксамин.

Effect of antidepressive therapy on cognitive functioning in depressive disorder: using the fluvoxamine

Ivanov M.V., Sorokina A.V.

St. Petersburg Psychoneurological Research Institute named after V.M. Bekhterev

Summary. In recent time cognitive impairments are known to be the essential feature of depressive disorder. In this connection we need to search a drug, that will have not only antidepressive effect, but also will enhance cognitive functioning in patients with depressive disorder. In this regard the fluvoxamine, having high affinity and great agonistic effect on σ_1 -receptors, is very interesting. σ_1 -receptors regulate activity of glutamatergic, dopaminergic, serotonergic, noradrenalinergic and cholinergic systems, and also activate processes of growth and branching of nerve terminals. Because of interaction with σ_1 -receptors, fluvoxamine have antidepressive, neurotrophic, neuroprotective properties and enhance cognitive outcomes in patients with depressive disorders. Also because of interaction with σ_1 -receptors of myocardium fluvoxamine have cardioprotective and antihypertrophic effects in heart failure and other cardiovascular disorders and safe for patients with cardiovascular disorders.

Key words: depressive disorder, cognitive functioning, σ_1 -receptors, fluvoxamine.

В настоящее время нарушение когнитивных функций рассматривается как неотъемлемая черта аффективных расстройств. У пациентов с большим депрессивным расстройством оно проявляется в виде психомоторных нарушений, снижения памяти и способности к умозаключениям, нарушений исполнительских функций и снижения обучаемости [11, 13, 15, 19, 40, 47, 52]. Суицидальное поведение также связываются с когнитивными нарушениями, особенно сложностями в разрешении проблем [14]. Необходимость поиска препарата, обладающего как антидепрессивной активностью, так и положительным влиянием на когнитивные функции, а также высокой степенью безопасности в отношении сердечно-сосудистой системы, что особенно актуально для пожилых пациентов, которые, как правило, страдают от комплекса проблем, включающих в

себя когнитивное снижение, сердечно-сосудистые заболевания и с трудом поддающиеся терапии депрессивные расстройства, привлекло внимание исследований к флувоксамину, обладающему рядом уникальных функций в связи с высоким сродством и мощным агонистическим действием по отношению к σ_1 -рецепторам.

По убеждению проф. I. Hindmarch (Великобритания), одним из ключевых звеньев формирования депрессии являются aberrantные когнитивные процессы (патология мышления, при которой страдает процесс организации информации), при этом патофизиологические механизмы когнитивных депрессивных расстройств связаны с гибелью клеток головного мозга, что подкрепляется рядом нейровизуализационных исследований [7]. Данные исследования демонстрируют, что повторяющиеся нарушения настроения связаны со значительным

снижением объема специфических регионов мозга, так же как и числа нейронов и глии [21, 41]. Снижение объема лобной коры, в большей степени затрагивающее орбитофронтальную и префронтальную кору, сопровождается уменьшением плотности и размера нейронов и глиальных клеток. Также для депрессий характерны снижение объема гиппокампа, уменьшение размеров и плотности расположения клеток зубчатой извилина и пирамидных нейронов поля СА3 гиппокампа [5] и изменения со стороны амигдалы [16, 44]. Предполагается, что гипертрофия амигдалы носит транзиторный характер и имеет место при первых депрессивных эпизодах, сменяясь гипотрофией в ходе дальнейшего течения заболевания [9]. Уменьшение же гиппокампа на 11% для серого вещества и 25% для белого вещества наблюдается уже после первого депрессивного эпизода. Предполагается, что снижение объема гиппокампа коррелирует с продолжительностью депрессивного эпизода [46]. В 3-летнем проспективном исследовании пациентов с большим депрессивным расстройством по сравнению с группой контроля было обнаружено значимое снижение плотности серого вещества, локализованное в гиппокампе, передней части поясной извилины, левом миндалевидном теле и правой дорсомедиальной префронтальной коре. Пациенты со стабильной ремиссией, по сравнению с пациентами без ремиссии, в течение указанного периода демонстрировали меньшую выраженность снижения объема левого гиппокампа, левой передней части поясной извилины, левой дорсомедиальной префронтальной коры и билатерально в дорсолатеральной префронтальной коре [20]. В СА3 области гиппокампа при повторяющихся стрессовых ситуациях или при хроническом повышении уровня кортикостероидов происходит атрофия дендритов нейронов [5, 36]. Предполагается, что длина дендритов гиппокампальных нейронов у пациентов с депрессией уменьшается не менее чем на 30–50%, т. е. число синаптических контактов и объем перерабатываемой информации сокращается на 1–2 порядка [6]. Функциональные изменения мозга при депрессии в виде снижения кровотока и метаболизма глюкозы также наблюдаются преимущественно в префронтальной коре, амигдале и гиппокампе [1, 17, 45].

В настоящее время данные о влиянии терапии антидепрессантами на когнитивные функции пациентов с депрессивными расстройствами представляются неоднозначными. С одной стороны, предполагается, что антидепрессанты осуществляют защиту гиппокампа от потери нейронов и делают обратимыми стресс-индуцированные атрофические изменения, подтверждая нейротрофическую теорию депрессии. Также терапия антидепрессантами рассматривается как средство восстановления нейрогенеза и нейрональной пластичности [18]. Предполагается, что антидепрессанты блокируют или делают обратимым стресс-индуцированное снижение экспрессии нейротрофического фактора (BDNF) в лимби-

ческой системе и других структурах, вовлеченных в патофизиологию депрессии [42]. Опыты на животных убедительно продемонстрировали, что антидепрессанты способны увеличивать пролиферацию пирамидных клеток в гиппокампе и рост апикальных дендритов, угнетенных вследствие хронического стрессового воздействия и гиперактивации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [4].

При сравнении когнитивных функций пациентов, продемонстрировавших ответ на терапию флувоксамином, и когнитивных функций пациентов, продемонстрировавших резистентность к данному лечению, с применением пересмотренной шкалы Векслера для оценки интеллекта взрослых (WAIS-R), лучшие результаты демонстрировали пациенты, ответившие на антидепрессивную терапию редуцией депрессивной симптоматики [35].

В то же время при проведении оценки негативного влияния психофармакологических лекарственных средств на когнитивные функции с использованием величины когнитивного нарушения (в %) и пропорционального коэффициента когнитивных нарушений (ПКН) обнаружилось, что ряд препаратов, включая антидепрессанты, обладает некоторым отрицательным влиянием на когнитивные функции. Наибольшая величина негативного влияния на когнитивные функции наблюдается у бензодиазепинов (лоразепам). Величина когнитивных нарушений значительно варьирует между отдельными препаратами среди антидепрессантов — от 1,2% у флувоксамина до 68% у миансерина.

При рассмотрении отдельных классов антидепрессантов наибольшие различия наблюдаются у селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС): флувоксамин практически не нарушает когнитивные функции (ПКН 0,08), а сертралин (ПКН 5,33) оказывает негативное воздействие на когнитивное функционирование, превышающее среднее для СИОЗС более чем в 5 раз [30].

Различия в когнитивных эффектах СИОЗС относятся к их взаимодействию с рецепторами и нейротрансмиттерами, не относящимися к серотониновой системе. Например, высокое сродство к $\alpha 1$ -адренорецепторам у сертралина приводит к нарушениям психомоторной координации, наиболее выраженным у пожилых пациентов. Пароксетин же обладает выраженной антихолинергической активностью и заметным сродством к транспортеру норадреналина. Соответственно, в клинических исследованиях обнаруживается нарушение памяти (нарушение мнемонического воспроизведения) при применении пароксетина в дозе 20 мг/сут, через 7 дней после начала лечения [43].

Также выраженное антихолинергическое действие трициклических антидепрессантов (ТЦА) приводит к нарушениям памяти и психомоторной координации, а их антигистаминергическое действие приводит к снижению психомоторного функционирования. Моклобемид же, в связи с

незначительным антихолинергическим и антигистаминергическим действием, оказывает минимальное негативное влияние на когнитивные функции. В целом так называемая поведенческая токсичность не зависит от класса препаратов, и существующие в этом отношении различия между антидепрессантами не зависят от группы, к которой они принадлежат [31].

Таким образом, нельзя полностью объяснить все клинические эффекты антидепрессантов только воздействием на моноаминергические системы мозга [10]. Антидепрессанты, механизм действия которых ограничивается влиянием на обратный захват нейротрансмиттера, его разрушением в синаптической щели и связыванием с рецепторами серотонин- и адренергической систем, эффективны только у части пациентов с депрессивными расстройствами [3]. А влияние антидепрессантов на внутриклеточные мишени и экспрессию генов, ответственных за биосинтез таких важнейших регуляторов интегративной деятельности мозга, как мозговой нейротрофический фактор (BDNF) и фактор роста нервов (NGF), также не зависит от их моноаминергических механизмов. **Поэтому особого внимания заслуживают нейрональные механизмы действия антидепрессантов, связанными с внутриклеточными рецепторами и белками-шаперонами, являющимися регуляторами нейрональной и межнейронной активности** [26]. Перспективным направлением является изучение σ -рецепторов, являющихся регуляторами различных ионных каналов, включая калиевые, кальциевые и хлорные, NMDA-рецепторов, высвобождения различных нейротрансмиттеров, транспорта липидов, передачи сигнала нейротрофического фактора головного мозга, миелинизации, нейроно- и синаптогенеза [7].

σ -рецепторы являются неопиоидными рецепторами эндоплазматического ретикула (ЭПР), участвующими в различных функциях головного мозга. Сегодня выделено два подтипа данного вида рецепторов — $\sigma 1$ и $\sigma 2$. В большей степени изучены аминокислотная последовательность и структура $\sigma 1$ -рецепторов.

$\sigma 1$ -рецепторы представлены в головном и спинном мозге, печени, поджелудочной железе, надпочечниках, миокарде и легких, то есть не являются нейронспецифическими. В центральной нервной системе $\sigma 1$ -рецепторы локализируются в обонятельной луковице, гипоталамусе, гиппокампе, коре головного мозга, перегородке, мозжечке, мосте и ядрах поясной извилины [12, 49]. Таким образом, $\sigma 1$ -рецепторы достаточно широко представлены в различных структурах центральной нервной системы, в особенности в зонах, ответственных за память, эмоции, сенсорное восприятие и тонкую моторику. $\sigma 1$ -рецепторы присутствуют в основном в нейронах, а также в олигодендроцитах [12, 38].

Структурно $\sigma 1$ -рецепторы являются интегральными мембранными белками с двумя трансмембранными доменами и длинным С-концом в просвете ЭПР. $\sigma 1$ -рецепторы экспрессируются

преимущественно в участках ЭПР, связанных с митохондриями, так как регулируют выход ионов Ca^{2+} из ЭПР в митохондрии [29]. Так как митохондриальный Ca^{2+} , полученный из ЭПР, служит ключевым активатором трех дегидрогеназ в цикле трикарбоновых кислот, $\sigma 1$ -рецепторы служат регуляторами продукции АТФ и энергии в клетке [26]. Внутрипросветный домен $\sigma 1$ -рецепторов в ЭПР обладает выраженной шаперонной активностью и предотвращает образование конгломератов различных белков. Сегодня наиболее актуально рассмотрение σ -рецепторов в качестве белков-шаперонов — универсальных регуляторов внутри- и внеклеточных функций в условиях клеточного стресса, направленных на реализацию адаптационных реакций как на клеточном, так и на системном уровнях [8, 26].

Уникальный механизм регуляции активации/инактивации $\sigma 1$ -рецепторов представляет собой образование белкового комплекса неактивного $\sigma 1$ -рецептора с ЭПР-специфичным белком BiP. Разъединение $\sigma 1$ -рецептора и BiP происходит при соединении σ -рецептора с агонистом, что в свою очередь вызывает активацию шаперонной функции $\sigma 1$ -рецептора [7].

Показано, что $\sigma 1$ -рецепторы регулируют ряд нейротрансмиттерных систем, включая глутаматергическую, дофаминергическую, серотонинергическую, норадреналинергическую и холинергическую систему. Модуляция глутаматергической системы посредством воздействия на NMDA-рецепторы влияет на нейрогенез посредством фактора роста нервов, инициирующего адаптивную нейропластичность в качестве защитной функции или реакции на стресс [24, 51]. Также существуют данные о том, что активация $\sigma 1$ -рецепторов способствует нейрональной дифференцировке и реализации выраженного антиапоптотического действия [27].

Данный тип рецепторов обладает способностью к миграции в область наружной нейрональной мембраны в составе липидных микрокомплексов при неблагоприятном воздействии на клетку (клеточном стрессе) или под влиянием фармакологического воздействия. Состав данных микрокомплексов представлен основными структурно-функциональными компонентами нейрональных мембран — сфинголипидами и холестерином. Таким образом, нормализуются биохимический состав мембран, их микровязкость, проницаемость для ионных токов, повышается их устойчивость к действию свободных радикалов, то есть реализуется нейропротекторное действие. Также крайне важно то, что через сигма-рецепторы обеспечивается активация процессов роста и разветвления нейрональных окончаний, непосредственно определяющих нейропластические возможности мозга, а также стимуляция биосинтеза BDNF (нейротрофического фактора мозга) и NGF (фактора роста нервов), что повышает трофический потенциал ЦНС [28].

$\sigma 1$ -рецепторы могут связываться с широким спектром различных лигандов, которые могут

быть как эндо- так и экзогенными. Эндогенные σ_1 -лиганды — это нейростероиды. Прогестерон является антагонистом σ_1 -рецепторов, а дегидроэпиандростерон — агонистом. Экзогенные σ_1 -лиганды представлены нейролептиками, антидепрессантами, противокашлевыми и антипаркинсоническими препаратами [7].

Среди всех СИОЗС наибольшим сродством к σ_1 -рецепторам в головном мозге крыс, а в дозе 50 — 200 мг - к σ_1 -рецепторам в головном мозге человека, обладает флувоксамин, являясь мощным агонистом σ_1 -рецепторов [26, 37]. Его показатели превышают аналогичные у сертралина (антагониста σ_1 -рецепторов), флуоксетина и пароксетина в 2, 5 и 20 раз соответственно [30]. К_i флувоксамина — 36 нмоль/л. Под K_i подразумевается константа диссоциации применительно к связыванию с рецепторами (receptorbinding), а также ингибированию энзимов. **Чем ниже K_i тем большее сродство к рецептору имеет данный лиганд.** Степень связывания флувоксамина с σ_1 -рецепторами является дозозависимой во фронтальной, париетальной и затылочной коре, головке хвостатого ядра, таламусе, мозжечке, причем даже однократный прием флувоксамина сопровождается связыванием препарата с σ_1 -рецепторами.

Флувоксамин способствует диссоциации σ_1 -рецепторов и ViP, что приводит к активизации шаперонной активности σ_1 -рецепторов, усилению нейритогенеза и улучшению когнитивных функций [7].

Соответственно, флувоксамин, являясь мощным агонистом σ_1 -рецепторов, оказывает благоприятное действие на модели психоза, депрессии, стресса, тревоги, обсессивно-компульсивного расстройства (ОКР) и агрессии у экспериментальных животных. У человека флувоксамин способствует уменьшению атрофии центральной нервной системы и восстановлению когнитивных функций. Соответственно, антидепрессивная терапия флувоксаминном может способствовать улучшению когнитивных исходов у пациентов с депрессией [32]. На фоне двухнедельного введения флувоксамина (20 мг/кг/сут) значимо улучшался индуцированный фенциклидином когнитивный дефицит [23, 34]. Сопутствующее введение NE-100, являющегося антагонистом σ_1 -рецепторов (1 мг/кг/сут) ингибирует эффект флувоксамина; это подтверждает, что действие флувоксамина опосредовано агонистическим эффектом на σ_1 -рецепторы [23]. Существуют данные о потенциальном опосредо-

ванном сигма-1-рецепторами влиянии флувоксамина на механизмы нейропластичности [22] за счет усиления индуцированного фактором роста нервов (ФРН) роста нейритов. По данным двойного слепого рандомизированного исследования флувоксамин значимо улучшает результаты исполнения теста замены цифровых символов ($p=0,02$ в сравнении с исходным уровнем) [39]. Результаты другого исследования, в котором проводилась терапия флувоксаминном большого депрессивного эпизода в течение 4 недель, указывают на формирование значимой симптоматической ремиссии с более высоким показателем теста IQ Векслера и более низкой частотой нарушения когнитивных функций у респондеров [35]. В клинической практике наблюдаются стимулирующие эффекты флувоксамина в отношении всех видов памяти, ориентации, внимания, способности к обучению, что нехарактерно для подавляющего большинства других антидепрессантов [2, 35].

На данный момент ведется изучение других агонистов σ_1 -рецепторов, к которым относится игмезин (J01783), OPC-14523 и SA4503. У данных веществ был обнаружен антидепрессантоподобный эффект, однако требуются дальнейшие исследования для рассмотрения возможностей терапии данными препаратами депрессивных расстройств с сопутствующими когнитивными нарушениями [51].

Помимо уникального влияния на когнитивные функции за счет взаимодействия с σ_1 -рецепторами в центральной нервной системе, взаимодействие флувоксамина с σ_1 -рецепторами миокарда приводит к реализации кардиопротективного эффекта и снижает выраженность гипертрофических процессов в миокарде при сердечной недостаточности, что было установлено в изучении моделей сердечной недостаточности у мышей [25, 50].

Таким образом, можно рассматривать флувоксамин как мощный агонист σ_1 -рецепторов, который может быть рекомендован пациентам с тяжелыми депрессивными расстройствами, психотической депрессией, коморбидными тревожными нарушениями. Также его применение оправдано при любых нарушениях когнитивных функций у пациентов с депрессивными расстройствами, которые ухудшают выполнение повседневных задач, и у пациентов, у которых риск снижения когнитивного функционирования может привести к несоблюдению режима лечения или увеличению вероятности несчастного случая.

Литература

1. Аведисова А.С. Нейропластичность и патогенез депрессии: новые данные // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2004. — Т. 6. — № 6.
2. Бурчинский С.Г. Депрессии и когнитивные нарушения: проблема выбора антидепрессанта // Укр. Вісн. Психоневрол. — 2009. — Т. 17, Вип. 1. — С. 37–40.
3. Бурчинский С.Г. Сигма-рецепторы и механизмы действия антидепрессантов: клинико-фармакологические аспекты // НЕЙРОNEWS (психоневрология и нейропсихиатрия). — 2012. — № 6. — С. 43–46.
4. Гусев Е.И., Боголепова А.Н. Роль процессов нейропластичности в развитии депрессивных расстройств // Трудный пациент. — 2010. — № 10.
5. Изнак А.Ф. Нейрональная пластичность и терапия аффективных расстройств // Психиатрия и психофармакология. — 2004. — Т. 5, № 5. — С. 187–190.

6. Изнак А.Ф. Нейропластичность и нейропротекция в патогенезе и терапии депрессий // *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева.* — 2006. Т. 3, № 3. — С. 48–57.
7. Медведев В.Э. Сигма-рецепторы: роль в лечении когнитивных расстройств // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* — 2012. — № 2. — С. 105 — 107.
8. Морозов П.В. Энигмасигма-рецепторов // *Психиатр. Психофармакотер.* — 2009. — Т. 11, № 2. — С. 56–58.
9. Поздеева Е.А. Гипотеза аффективных расстройств, основанная на нейропластичности. Новый взгляд на терапию депрессии // *Психиатрия и психофармакотерапия.* — 2007. — Т. 9, № 1. — С. 49–52.
10. Романов Д.В. Сигма-1-рецепторы как потенциальная мишень психофармакотерапии // *Психиатр. Психофармакотер.* — 2011. — Т. 13, № 6. — С. 42–45.
11. Янушко М.Г., Иванов М.В., Сорокина А.В. Когнитивные нарушения при эндогенных психозах: современные представления в свете дименсионального подхода // *Социальная и клиническая психиатрия.* — 2014. — Т. 24, В. 1. — С. 90 — 95.
12. Alonso G., Phan V., Guillemain I., Saunier M., Legrand A., Anoaï M., Maurice T. Immunocytochemical localization of the σ -1 receptor in the adult rat central nervous system // *Neuroscience.* — 2000. — Vol. 97. — P. 155 — 170.
13. Campbell S., MacQueen G. The role of the hippocampus in the pathophysiology of major depression // *J. Psychiatry Neurosci.* — 2004. — Vol. 29. — P. 417–426.
14. Crane C., Barnhofer T., Williams J.M. Reflection, brooding, and suicidality: a preliminary study of different types of rumination in individuals with a history of major depression // *Br. J. Clin. Psychol.* — 2007. — Vol. 46. P. 497–504.
15. DeLuca A.K., Lenze E.J., Mulsant B.H., et al. Comorbid anxiety disorder in late life depression: association with memory decline over four years // *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* — 2005. — Vol. 20. P. 848–854.
16. Drevets W.C. Neuroimaging and neuropathological studies of depression: implications for the cognitive-emotional features of mood disorders // *Curr. Opin. Neurobiol.* — 2001. — Vol. 11. — P. 240–249.
17. Drevets W.C. Neuroimaging studies of mood disorders // *Biol. Psychiatry.* — 2000. — Vol. 48. — P. 813–829.
18. Duman R.S., Malberg J., Thome J. Neural plasticity to stress and antidepressant treatment // *Biol. Psychiatry.* — 1999. — Vol. 46 (9). — P. 1181–1191.
19. Elderkin-Thompson V., Boone K.B., Hwang S., et al. Neurocognitive profiles in elderly patients with frontotemporal degeneration or major depressive disorder // *J. Int. Neuropsychol. Soc.* Vol. 10. — P. 753–771.
20. Frodl T.S., Koutsouleris N., Bottlender R., et al. Depression-related variation in brain morphology over 3 years: effects of stress? // *Arch. Gen. Psychiatry.* — 2008. — Vol. 65. — P. 1156–1165.
21. Hamidi M., Drevets W.C., Price J.L. Glial reduction in amygdala in major depressive disorder is due to oligodendrocytes // *Biol. Psychiatry.* — 2004. — Vol. 55. — P. 563–569.
22. Hashimoto K. Sigma-1 receptors and selective serotonin reuptake inhibitors: clinical implications of their relationship // *CNS Agents Med. Chem.* — 2009. — № 9. — P. 197–204.
23. Hashimoto K., Fujita Y., Iyo M. Phencyclidine-induced cognitive deficits in mice are improved by subsequent subchronic administration of fluvoxamine: role of sigma-1 receptors // *Neuropsychopharmacology.* — 2007. — Vol. 32. — P. 514–521.
24. Hashimoto K., Ishiwata K. Sigma receptor ligands: possible application as therapeutic drugs and as radiopharmaceuticals // *Curr. Pharm. Des.* — 2006. — Vol. 12. — P. 3857–3876.
25. Hashimoto K. Sigma-1 receptor chaperone and brain-derived neurotrophic factor: Emerging links between cardiovascular disease and depression // *Prog. Neurobiol.* — 2013. — Vol. 100. P. 15–29.
26. Hayashi T., Stahl S.M. The sigma-1 receptor and its role in the treatment of mood disorders // *Drugs Future* — 2009. — Vol. 34. — P. 137 — 146.
27. Hayashi T, Su T.P. An update on the development of drugs for neuropsychiatric disorders: focusing on the sigma 1 receptor ligand // *Expert Opin. Ther. Targets.* — 2008. — Vol. 12. — P. 45–58.
28. Hayashi T., Su T.P. Sigma-1 receptors at galactosylceramide-enriched lipid microdomains regulate oligodendrocyte differentiation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2004. — Vol. 101. — P. 14949 — 14954.
29. Hayashi T., Su T.P. Sigma-1 receptor chaperones at the ER-mitochondrion interface regulate Ca²⁺ signalling and cell survival // *Cell.* — 2007. — Vol. 131. — P. 595–610.
30. Hindmarch I. Оценка негативного влияния психофармакологических лекарственных средств на когнитивные функции // *Психиатрия и психофармакотерапия.* — Т. 12. — № 1. — С. 52 — 56.
31. Hindmarch I., Barwell F., Alford C.A. Behavioural toxicity of antidepressants. In *Antidepressants: 30 Years On.* — 1990. — Leonard BE, Spencer P (eds). Clinical Neuroscience Publishers: London. — P. 404–409.
32. Hindmarch I., Hashimoto K. Когнитивные функции депрессия: пересмотренные эффекты флувоксамина, агониста сигма-1-рецепторов // *Hum. Psychopharmacol Clin. Exp.* — 2010. — Vol. 25. — P. 193–200.
33. Hindmarch I. The behavioural toxicity of the selective serotonin reuptake inhibitors // *Int. Clin. Psychopharmacol.* — 1995. — Vol. 9. — P. 13–17.
34. Ishima T., Fujita Y., Kohno M., et al. Improvement of phencyclidine-induced cognitive deficits in mice by subsequent subchronic administration of fluvoxamine, but not sertraline // *Open Clin. Chem.* — 2009. — Vol. 2. — P. 7–11.

35. Mandelli L., Serretti A., Colombo C. et al. Improvement of cognitive functioning in mood disorder patients with depressive symptomatic recovery during treatment: an exploratory analysis // *PsychiatrClin-Neurosci.* — 2006. — Vol. 60. — P. 598 — 604.
36. McEwen B. Stress and hippocampal plasticity // *Curr.Opin.neurobiol.* —1999. -№5. -P. 205-216.
37. Narita N., Hashimoto K., Tomitaka S., et al. 1996. Interactions of selective serotonin reuptake et al. Interactions of selective serotonin reuptake inhibitors with subtypes of sigma receptor in rat brain // *Eur. J.Pharmacol.* — 1996. — Vol. 307. -P. 117-119.
38. Palacios G., Muro A., Vela J.M., Molina-Holgado E., Guitart X., Ovalle S., Zamanillo D. Immunohistochemical localization of the σ -1 receptor in the oligodendrocytes in the rat central nervous system // *Brain. Res.* — 2003 -Vol. 961. - P. 92 — 99.
39. Perez A., Ashford J.J. 1990. A double-blind, randomized comparison of fluvoxamine with mianserin in depressive illness // *Curr. Med. Res.Opin.* — №12. — P. 234-241.
40. Porter R.J., Gallagher P., Thompson J.M., et al. Neurocognitive impairment in drug-free patients with major depressive disorder // *Br. J. Psychiatry.* — 2003. -Vol. 182. -P. 214-220.
41. Rajkowska G., Miguel-Hidalgo J.J., Wei J. et al. Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression // *Biol. Psychiatry.* — 1999. — Vol. 45. -P. 1085-1098.
42. Schmidt H.D., Banasr M., Duman R.S. Future antidepressant targets: neurotrophic factors and related signaling cascades drug // *Discov. Today Ther. Strateg.* — 2008. -Vol.5 (3). — P. 151-156.
43. Schmitt J.A., Kruizinga M.J., Riedel W.J. Non-serotonergic pharmacological profiles and associated cognitive effects of serotonin reuptake inhibitors // *J. Psychopharmacol.* — 2001. -Vol. 15. — P. 173-179.
44. Sheline Y.I., Barch D.M., Donnelly J.M. et al. Increased amygdale response to masked emotional faces in depressed subjects resolves with antidepressant treatment: an fMRI study // *Biol. Psychiatry.* —2001. - Vol. 50. - P. 651-658.
45. Sheline Y.I. Sanghavi M., Mintun M.A., Gado M.H. Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression // *J.Neurosci.* — 1999. -Vol. 19. — P. 5034-5043.
46. Sheline Y.I., Wang P., Gado M.H., Csernansky J.G., Vannier M.W. Hippocampal atrophy in recurrent major depression // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1996. — Vol. 93. -P. 3908-3913.
47. Silva H., Larach V. Treatment and recovery rate in depression: a critical analysis // *World J. Biol. Psychiatry.* — 2000 - №1. -P. 119 — 123.
48. Spring B., Gelenberg A.J., Garvin R, et al. 1992. Amitriptyline, clovoxamine and cognitive function: a placebo-controlled comparison in depressed outpatients // *Psychopharmacology.* - Vol. 108. — P. 327-332.
49. Stahl S.M. 2005. Antidepressant treatment of psychotic major depression: potential role of the sigma receptor // *CNS Spectr.* — 2005. - №10. - P. 319-323.
50. Tagashira H. and Fukunaga K. Cardioprotective Effect of Fluvoxamine, Sigma-1 Receptor High Affinity Agonist // *YAKUGAKU ZASSHI.* — 2012. Vol. 132 (2). — P. 167 — 172.
51. Takebayashi M., Hayashi T., Su T.P. 2002. Nerve growth factor-induced neurite sprouting in PC12 cells involves sigma1-receptors: implications for antidepressants // *J.Pharmacol. Exp.Ther.* — 2002. — Vol. 303. -P. 1227-1237.
52. Thomas A.J., Gallagher P., Robinson L.J., et al. 2008. A comparison of neurocognitive impairment in younger and older adults with major depression // *Psychol. Med.* — 2008. — Vol. 30. P. 1-9.
53. Wadsworth E.J., Moss S.C., Simpson S.A., et al. 2005 Psychotropic medication use and accidents, injuries and cognitive failures // *Hum. Psychopharmacol.* — 2005. — Vol. 20. — P. 391-400.

Сведения об авторах

Иванов Михаил Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения биологической терапии психических больных ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева». E-mail: mikhailivanov@bekhterev.ru

Сорокина Анна Вениаминовна — аспирант отделения биологической терапии психических больных ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева». E-mail: laor@list.ru

КСЕОМИН

Самый удобный в хранении и применении ботулотоксин

- Единственный ботулотоксин, свободный от комплексообразующих белков
- Форма выпуска - 50 ЕД и 100 ЕД во флаконе:
 - удобное дозирование
 - оптимизация стоимости лечения
- Транспортировка и хранение при комнатной температуре ($\leq 25^{\circ}\text{C}$) до 3 лет
- Восстановленный раствор Ксеомина можно хранить при температуре от $+2$ до $+8^{\circ}\text{C}$ до 24 часов



Ксеомин. Регистрационное удостоверение № ЛСР-004746/08. Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения. **Состав (1 флакон):** ботулинический токсин типа А 50 ЕД (или 00 ЕД), сахароза 4,7 мг, сывороточный альбумин человека 1,0 мг. **Показания к применению:** блефароспазм, идиопатическая цервикальная дистония (спастическая кривошея) преимущественно ротационной формы, спастичность руки после инсульта, гиперкинетические складки (мимические морщины) лица. **Противопоказания:** Препарат противопоказан людям с аллергией к компонентам препарата, при нарушениях нервно-мышечной передачи. Препарат не вводят при повышенной температуре и острых инфекционных или неинфекционных заболеваниях. **Способ применения и дозы:** Препарат могут вводить только врачи, обладающие специальной подготовкой, а также опытом обращения с ботулиническим токсином. Дозировку и количество мест инъекций в мышцу врач устанавливает для каждого пациента индивидуально. Побочное действие: В редких случаях возможны побочные реакции в виде птоза, сухости глаз, дисфагии, мышечной слабости, головной боли, нарушения чувствительности, которая полностью обратима и имеет временный характер. **Производитель:** «Мерц Фарма ГмБХ и Ко.КГаА» D-60318, Германия, Франкфурт-на-Майне*

*Полная информация о препарате – в инструкции по медицинскому применению. Реклама

ООО «Мерц Фарма»

123317, Москва, Пресненская наб, 10, блок С «Башня на набережной».

Тел: (495) 653 8 555; факс: (495) 653 8 554

 **Ксеомин**
Ботулинический нейротоксин типа А
Свободный от комплексообразующих белков

Лечение тардивных нейролептических дискинезий

Захаров Д.В.¹, Михайлов В.А.¹, Хубларова Л.А.¹, Залялова З.А.²

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева

² ГОУ ВПО «Казанский медицинский университет», Консультативно-диагностический центр экстрапирамидной патологии и ботулинотерапии МЗ Республики Татарстан

Резюме. Поздняя нейролептическая дистония — одна из наиболее редких и вместе с тем наиболее тяжелых, трудно купируемых форм лекарственных дискинезий. В статье рассматриваются клинические особенности проявления и течения нейролептических осложнений, освещены способы оценки экстрапирамидных расстройств, вызванных лекарственными средствами. Также приведены литературные данные о способах коррекции тардивных дискинезий. Показано, что наиболее высокую эффективность метода наряду с максимальной безопасностью обеспечивает ботулинотерапия.

Ключевые слова: нейролептики, поздняя нейролептическая дискинезия, шкала аномальных непроизвольных движений, ботулинотерапия.

Treatment of tardive neuroleptic dyskinesia

Zaharov D.V., Mikhailov V.A., Hublarova L.A., Zalyalova Z.A.

Summary. Tardive neuroleptic dystonia is one of the most severe, poor responsive to treatment forms of medical dyskinesias. In this article we discuss the clinical features of the manifestations and course of neuroleptic complications, ways to assess extrapyramidal drug induced disorders. Here is literature data on the methods of tardive dyskinesia correction. It is shown that the highest efficiency of the method, along with maximum safety provides botulinotherapy.

Key words: neuroleptics, tardive dyskinesia, Abnormal Involuntary Movement Scale, Simpson -Angus scale, botulinotherapy.

Нейролептики могут вызывать практически весь спектр экстрапирамидных расстройств: паркинсонизм, дистонию, тремор, хорею, акатизию, тики, миоклонию, стереотипии. В большинстве случаев экстрапирамидные синдромы, возникшие на фоне приема того или иного препарата, после его отмены постепенно регрессируют. Но некоторые разновидности нейролептических дискинезий и дистоний носят стойкий характер и персистируют даже после отмены вызвавшего их препарата. По данным эпидемиологических исследований треть всех случаев экстрапирамидных синдромов объясняются использованием именно лекарственных средств (Jimenez Jimenez F.J., Orti-Pareja M., Ayuso-Peralta L., 1996; Marti Masso J.F., Poza J.J., 1996).

Нейролептические дискинезии — синдром, характеризующийся непроизвольными медленными (тоническими) или повторяющимися быстрыми (клонико-тоническими) движениями, вызывающими вращение, сгибание или разгибание туловища и конечностей с формированием патологических поз. (Fahn S., Burke R. 1995). Нейролептическая дистония — одна из наиболее редких, и вместе с тем наиболее инвалидизирующих форм нейролептической дискинезии.

Поздняя дистония/дискинезия нередко дебютирует и усиливается на фоне снижения дозы нейролептика, стойко сохраняясь после отмены в течение нескольких месяцев и даже лет [Marsden C.D., Mindham R.H., Maska A.V., 1986]. Частота встречаемости достигает 25 % у лиц принимающих нейролептики. Клиническая картина поздней дистонии и дискинезии часто характеризуется

оромандибулярной дискинезией (букко-лингво-мастикаторный синдром), иногда распространяющийся на все лицо, спастической кривошеей (ретроколлис), торсионной дистонией [Burke R., 1992]. Возможно вовлечение туловищной мускулатуры с развитием синдрома «Пизанская башня». Типичная дистоническая поза рук характеризовалась ротацией внутрь, разгибанием предплечья и сгибанием кисти. Центральные холинолитики не помогают больным, а часто усугубляют когнитивные и психоорганические дефициты (Fahn W.E., 1980). Назначение амантадина сульфата (ПК-Мерц) в инъекционной и таблетированных формах, несмотря на очевидные преимущества в профиле переносимости перед холинолитиками, к сожалению, не всегда дает желаемый результат. Актуальность нежелательных явлений, так называемых «корректоров дистонии», является второй чашей весов, влияющей на выбор терапии. Побочные эффекты у пациента, страдающего психическим заболеванием, зачастую приводят к более низкому комплаенсу, что, в свою очередь, нередко провоцирует обострение эндогенного процесса. (Fahn W.E., 1980; Fahn S., Burke R., 1995).

Все вышеперечисленное заставляет исследователей искать новые пути коррекции поздней дискинезии. Рандомизированных и контролируемых исследований оценивающих эффективность лечения поздней (тардивной) дистонии не проводилось. (M. Hallet, W. Poewe 2008). В современной литературе представлены данные ретроспективных анализов применения антихолинергических средств с эффективностью 39–46 %, бензодиазепинов с эффективностью 63–68 % (Burke et al,

1982; Kang, Burke and Fahn, 1986), использование амантадина сульфата (ПК-Мерц) в сравнении с центральными холинолитиками (Федорова Н.В., Ветохина Т.Н., 2008), а также использование глубокой стимуляции мозга (DBS). В качестве альтернативного метода лечения также в 1997 г. было предложено использование ботулинического токсина типа А с описанием лечения у 34 пациентов с эффективностью метода в 29 случаях. (Tarsy et al., 1997). Однако данное сообщение не носит характер методических рекомендаций, и полученные данные затруднительно использовать в клинической практике. В доступной нам отечественной литературе сообщений об эффективности использования ботулотоксина у пациентов с поздним нейролептическим экстрапирамидным синдромом не обнаружено. Значительному затруднению продвижения данного метода лечения в отечественной и международной медицине способствует отсутствие ряда факторов — рекомендаций по выбору пациентов, рекомендуемых доз и степеней разведения препарата, описанной методики введения препарата, описания возможных осложнений и путей их нивелирования, рекомендаций использования «моно-метода» или в комбинации (например с ПК-мерц) и др. Однако преимущества метода в виде отсутствия системного действия (Side effect) и возможного взаимодействия с другими видами терапии позволяют предполагать высокую эффективность метода наряду с максимальной безопасностью. Все вышеперечисленное послужило основанием для проведения данной работы.

Для оценки тяжести проявлений поздней дистонии/дискинезии в мировой практике используется ряд шкал, имеющих все доказательства надежности и валидности, преимущественно применяемые в психиатрии для фиксации осложнений нейролептической терапии. Одной из наиболее распространенных является шкала аномальных непроизвольных движений (AIMS) (Guy W., 1976). Шкала, обладая простотой в воспроизведении и обработке, однако, не оценивает ряд таких важных отклонений, как гиперсаливация, проблемы с дыханием, тремор конечностей и др., при описании патологии лицевой мускулатуры детализация сведена к минимуму. В связи с этим шкала скорее, может быть использована как скрининговая и неудобна для детальной оценки эффективности применяемых средств. В сравнении с AIMS более информативной является шкала нейролептических осложнений Симпсона (Simpson G.M., Lee J.H., Zoubok B., Gardos G. 1979). Шкала имеет 43 пункта с 6-балльной степенью оценки тяжести дискинезий. Для оценки дистонии, в качестве дополнения к «дискинетическим» шкалам, может быть рекомендована шкала Симпсона-Ангуса экстрапирамидных побочных эффектов (SAS) (Simpson R.M., Angus J.S.W., 1970), описывающая экстрапирамидные нарушения в конечностях, теле, изменения походки и т.д. С целью повышения точности медикаментозно-индуцированных осложнений также разработаны многомерные

комбинированные шкалы, способные оценить сразу дистонию, дискинезию, акатизию и паркинсонизм. Одной из таких оценок является шкала непроизвольных движений Мерилендского исследовательского центра и др. Вместе с тем, часто такие шкалы оказываются сложными в применении и громоздкими в обработке, что существенно затрудняет их использование в рутинной психоневрологической практике.

Целью данной работы являлась оценка эффективности введения ботулотоксина в мышцы лица и шеи с целью уменьшения поздних нейролептических осложнений.

В исследуемую группу были выбраны 38 пациентов с верифицированным диагнозом шизофрении, получающих типичные нейролептики на сроке 14–138 месяцев и развившимся поздним нейролептическим синдромом, проявляющимся дискинезиями преимущественно в лицевой мускулатуре (блефароспазм, оромандибулярная дистония/дискинезия («синдром кролика»), гиперсаливация), а также повышением мышечного тонуса в мышцах шеи и конечностях по экстрапирамидному типу. У всех пациентов в анамнезе неэффективность холинолитиков, амантинов, бензодиазепенов и др. препаратов с целью коррекции двигательных нарушений. Небольшая группа респондентов объясняется клиническими характеристиками исследуемой группы и сложностью получения информированного согласия. Всем пациентам вводился ботулинический токсин типа А (ксеомин) по индивидуальной методике и в индивидуально подбираемой дозе от 70 до 300 ЕД преимущественно в жевательную, мимическую мускулатуру лица, язык, платизму. Степень тяжести двигательных нарушений и динамика оценивались с помощью шкалы нейролептических осложнений Симпсона, шкала Симпсона-Ангуса экстрапирамидных побочных эффектов и шкалы общего клинического впечатления.

Результаты

После введения ботулотоксина все пациенты отметили положительную динамику. По шкале Общего клинического впечатления (CGI) (рис.1) результаты лечения преимущественно оценены как «хорошо» и «очень хорошо».

Не удалось достичь значительных результатов в случае оромандибулярной дискинезии у пациентов с длительным стажем приема нейролептиков, и длительными (более 4 лет) проявлениями тардивной дистонии. Как следствие у этих пациентов наблюдались значительные стоматологические проблемы, вплоть до отсутствия значительной части зубов без должного протезирования. Что в свою очередь является дополнительным триггерным фактором для оромандибулярной дискинезии. У более молодых пациентов, с сохранением зубным рядом или адекватным протезированием, результаты коррекции гиперкинезов жевательной и мимической мускулатуры нижней половины лица были значительно лучше.

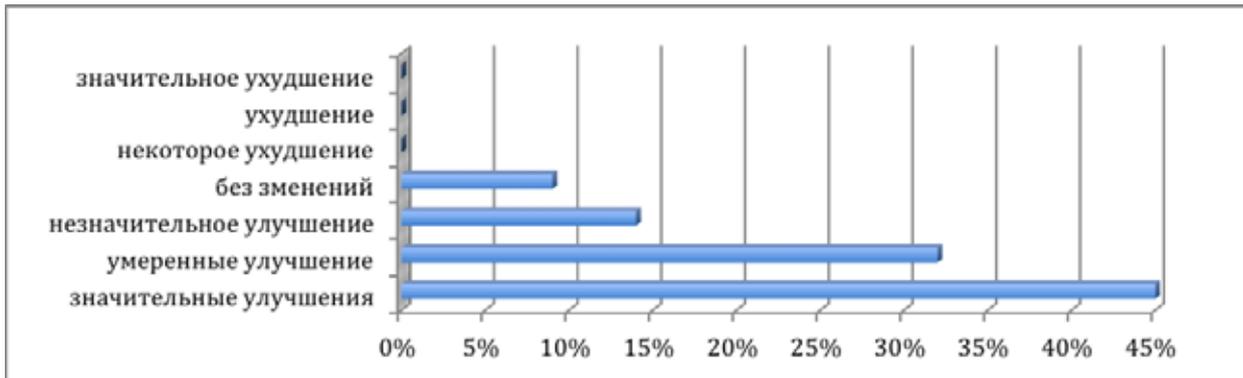


Рис. 1. Шкала общего клинического впечатления (CGI)

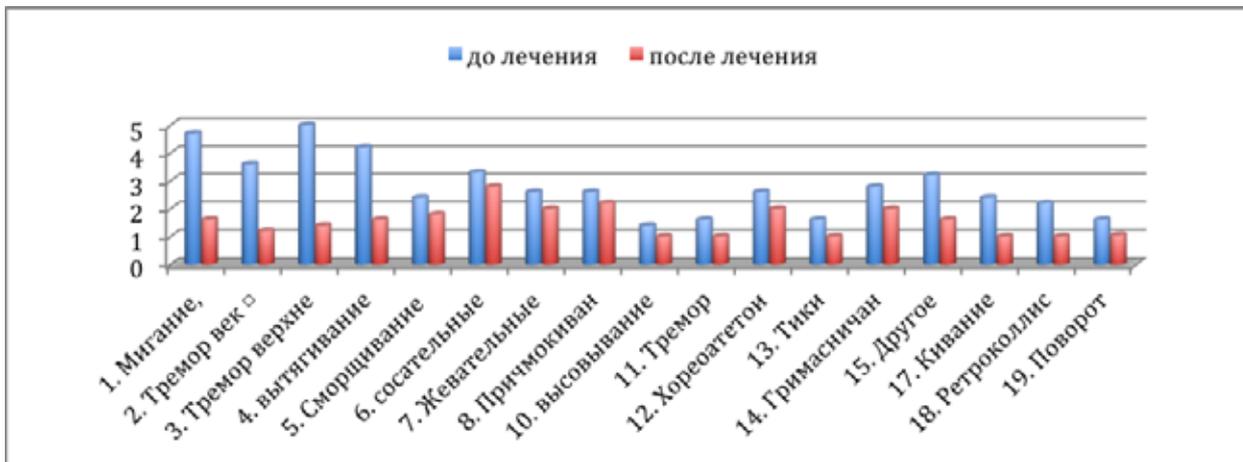


Рис. 2. Шкала нейролептических осложнений Симпсона

По результатам шкалы дискинезий (шкала нейролептических осложнений Симпсона) (рис. 2) произошло уменьшение среднего общего балла с 86,2 до 52,6, где минимально возможное значение шкалы стремится к 43. Причем в случаях с блефароспазмом, гиперсаливацией, некоторых форм цервикальной дистонии произошло уменьшение общего балла до «1», т. е. полного отсутствия клинических проявлений.

При оценке по шкале дистоний (шкала Симпсона – Ангуса экстрапирамидных побочных эффектов) получено снижение балла за счет значительного снижения гиперсаливации и моргания, также умеренного влияния на мышечный тонус и гиперкинетический компонент мышц шеи. Од-

нако значительно повлиять на диффузную мышечную ригидность конечностей, походку или проявления акатии (даже в легких случаях) не удалось.

Стойкость проводимой терапии составляет от 4х до 6 месяцев. Учитывая однократность манипуляции, отсутствие системного действия и каких-либо значимых нежелательных явлений, вместе с возможностью повторных инъекций, эффективность метода оценена как хорошая.

Выводы. Введение ботулинического токсина типа А (ксеомин) может быть использовано как самостоятельный безопасный и эффективный метод коррекции вторичной нейролептической дистонии. Метод показывает большую эффективность в фокальных дистонических проявлениях лица и шеи.

Сведения об авторах

Захаров Д.В. Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им В.М. Бехтерева <zaharov_dv@mail.ru>

Михайлов В.А. Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им В.М. Бехтерева <vladmikh@yandex.ru>

Хубларова Л.А. ГОУ ВПО «Казанский медицинский университет», Консультативно-диагностический центр экстрапирамидной патологии и ботулинотерапии МЗ Республики Татарстан <liviya_a@mail.ru>

Залялова З.А. ГОУ ВПО «Казанский медицинский университет», Консультативно-диагностический центр экстрапирамидной патологии и ботулинотерапии МЗ Республики <z.zalyalova@gmail.com>

Особенности влияния генетического полиморфизма у больных шизофренией на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний

Солопова М.С., Говорин Н.В.

ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» МЗ РФ

Резюме. Авторами проведен обзор исследований о воздействии генетического полиморфизма аполипротеинов у больных шизофренией на риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний. В статье обсуждается влияние дислипидемических нарушений, ведущих к раннему развитию сердечно-сосудистых заболеваний в зависимости от имеющихся полиморфизмов генов, расовой принадлежности и применяемого антипсихотического препарата.

Ключевые слова: генетический полиморфизм, аполипротеины, шизофрения, антипсихотические препараты.

Features of influence of polymorphism among patients with schizophrenia on the risk of developing of cardiovascular diseases

Solopova M.S., Govorin N.V.

Chita Medical Academy

Summary. The authors reviewed the research on the role of genetic polymorphism of apolipoproteins among patients with schizophrenia in the risk of cardiovascular diseases. The article discusses the influence of dyslipidemic disorders leading to early onset of cardiovascular diseases depending on the available polymorphism of genes, race and applicable antipsychotic drug.

Key words: genetic polymorphism, apolipoproteins, schizophrenia, antipsychotic drugs.

В настоящее время одной из основных причин преждевременной смерти больных шизофренией являются заболевания сердечно-сосудистой системы [2, 3, 14, 24, 25], риск возникновения которых связан с более ранним развитием атеросклеротического поражения сосудов и частыми метаболическими нарушениями [27] у лиц преимущественно трудоспособного возраста. А еще в первой половине XX века считалось, что причиной смерти больных шизофренией являлись различного рода инфекции и туберкулез [1].

Факт выявления дислипидемических нарушений у больных уже после манифестации первого психотического эпизода, но еще до получения ими нейролептиков заставил задуматься о генетической предрасположенности к развитию метаболических нарушений у больных шизофренией [7]. В связи с чем проведены многочисленные исследования генетического материала лиц с расстройствами шизофренического спектра в основном в странах Европы, Азии, Америке; на территории Российской Федерации они единичны.

Сегодня уже доказана связь между имеющимся генетическим полиморфизмом рецепторов 5HT_{2c}, адренергических рецепторов типа β₃ и α₁, фактора некроза опухоли (TNF-α), гена лептина -2548A/G [23, 26, 30] и увеличением массы тела при приеме определенных антипсихотических препаратов в зависимости от расовой принадлежности.

Исследовано множество генов, играющих важную роль в регуляции метаболизма липопротеинов, в том числе и аполипротеинов A1, C3, A4, A5

(ApoA-1, ApoC-3, ApoA-4, ApoA-5). Результатом таких исследований явилось выявление связи между наличием аллеля С в позиции — 1131 ApoA-5 и высоким уровнем холестерина у пациентов, принимавших антипсихотические препараты первого поколения и низким уровнем у пациентов, получавших оланзапин или клозапин. Наличие аллеля T-1100C гена ApoC-3, наоборот, связано со снижением уровня триглицеридов у пациентов, получавших оланзапин или клозапин, а также отмечалась недостоверная тенденция к увеличению триглицеридов у больных, получавших антипсихотические препараты первого поколения [28]. Однако стоит отметить, что существенную роль в наличии полиморфизма генов играет расовая принадлежность.

Имеются данные о значимом и устойчивом снижении уровня ApoA-1 у больных шизофренией [6, 8, 20], который является белковой составляющей липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и играет ключевую роль в обратном транспорте холестерина (ХС) из периферических тканей в печень [17], а снижение ХС ЛПВП ведет к раннему развитию атеросклероза. Причиной же снижения уровня ApoA-1 скорее всего является не столько влияние антипсихотических препаратов, а генетические изменения у больных шизофренией. В ходе масштабной работы, затрагивавшей изучение различных обменных процессов у больных шизофренией, был выявлен феномен гипо-альфа-липопротеинемии, высокоспецифичной для больных шизофренией [6], что может носить генетический характер изменений.

Полиморфизм гена, кодирующего АпоА-1, в доступной нам литературе не исследовался у больных шизофренией.

В целом в мировой литературе данные об ассоциации полиморфных вариантов (-75) G/A гена апопротеина А1с развитием атеросклероза носят противоречивый характер. Так, в некоторых исследованиях была показана ассоциация аллелей А АпоА-1, (-75) G/A (ref SNP ID rs670) и Т (+83С/Т) (ref SNP ID rs5069) с увеличением концентрации АпоА-1 и ХС-ЛПВП в плазме крови, что свидетельствует в пользу того, что эти варианты могут вносить вклад в снижение риска развития атеросклероза. А у жителей Индии аллель (-75) А гена аполипопротеина А-1, ассоциирована со снижением концентрации апопротеина А-1 и ХС-ЛПВП и повышает риск развития атеросклероза.

Однако В.В. Мирошникова и соавторы (2010) в своих исследованиях не обнаружили достоверных различий в частотах вариантов (-75) G/A гена аполипопротеина А-1 между группой больных атеросклерозом и контрольной группой. Также было выявлено корреляции вариантов (-75) G/A гена АпоА-1 с ХС-ЛПВП в плазме крови, но авторы не исключают, что носительство аллеля +83Т гена АпоА-1 ассоциировано со снижением риска развития атеросклероза у жителей Санкт-Петербурга.

В европеоидной популяции Западной Сибири наиболее распространенным является аллель G в позиции -75 и аллель С в позиции +83 гена аполипопротеина А-1. Так, аллель А полиморфизма -75G/A гена АпоА-1 ассоциирован с атерогенным липидным профилем крови [10].

Среди кардиологических больных, в частности у жителей Республики Башкортостан, генетическими маркерами нарушений липидного обмена может являться аллель G и A/G [4], что приводит к увеличению риска развития ишемической болезни сердца, за счет снижения концентрации ЛПВП. Таким образом, не исключается,

что у больных шизофренией полиморфизм гена АпоА-1 играет существенную роль в снижении уровня ЛПВП.

В ходе ряда исследований было выявлено повышение содержания липопротеина (а) ЛП (а) в крови у больных с первым приступом шизофрении [8, 16]. ЛП (а) представляет собой соединение белка апопротеина (а) и липопротеида низкой плотности, в котором присутствует белковый компонент апопротеина В (АпоВ). Высокий уровень ЛП (а) повышает риск коронарных событий на 70% [12, 13, 15, 18, 19, 21, 22, 23, 29]. Отсюда, еще одним геном-кандидатом в изменении показателей липидного спектра является, ген апопротеина (а), который не был исследован в когорте больных шизофренией. У лиц, страдающих ишемической болезнью сердца, установлено влияние генетического полиморфизма апо (а) G/A-772 на концентрацию ЛП (а) в сыворотке крови и характер поражения коронарных артерий. Показана связь генетического полиморфизма ATG/ACG гена АпоА в кодирующей области гена с уровнем ЛП (а) [9].

Следует отметить, что в зарубежных исследованиях выявили положительную связь между полиморфизмом гена АпоА-1 (-75) G/A и уровнем ЛП (а) [11].

Таким образом, большую роль в прогнозировании развития сердечно-сосудистых нарушений играет наличие определенного генетического полиморфизма, который предрасполагает к развитию дислипидемических нарушений у генетически уязвимых лиц при получении ими нейролептической терапии в зависимости от расовой принадлежности. Выявление таких генетических дефектов сможет помочь в правильном подборе антипсихотических препаратов с целью минимизации нарушений липидного спектра, что снизит уровень заболеваемости и смертности больных шизофренией от сердечно-сосудистых заболеваний и значительно улучшит их качество жизни.

Литература

1. Андреев М.П. Взаимоотношение психического склада и телосложения. — Казань: Изд-во Казанского ун-та. — 1926. — 126 с.
2. Бурлаков А.В. Интегрированное ведение длительно протекающей психической и соматической патологии у пациентов с тяжелыми психическими расстройствами. (По материалам симпозиума, проходившего 19 марта 2007 г. в рамках 15-го Европейского психиатрического конгресса, Мадрид, Испания) / Психические расстройства в общей медицине. — 2007. — Т. 2, № 2. — С. 54-60.
3. Волков В.П. Соматическая патология и причины смерти при шизофрении. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2009. — № 5. — С. 14-19.
4. Каюмова Р.Д., и др. Изучение вклада генов аполипопротеина С-3 и аполипопротеина А -1 в состоянии липидного профиля сыворотки крови человека // Известия Самарского науч. центра РАН. — 2011. — Т. 13, № 5. — С. 245-247.
5. Мирошникова В.В., и др. Ассоциации генетических вариантов апопротеина А -1 с развитием атеросклероза у жителей Санкт-Петербурга // Экологическая генетика. — 2010. — Т. VIII, № 2. — С. 24-28.
6. Морковкин В.М., Картелишев А.В. Патохимия шизофрении. — М.: Медицина, 1988. — 256 с.
7. Незнанов Н.Г., Мартынихин И.А., Соколян Н.А. Частота и характер метаболических нарушений у больных шизофренией // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. — 2009. — № 2. — С. 17-20.
8. Озорнин А.С. Патогенетическое значение изменений параметров липидного спектра и жирнокислотного профиля при психофармакотерапии нейролептиками у больных с пер-

- вым психотическим эпизодом шизофрении. — Чита, 2012. — 19 с.
9. Скоробогатова Ю. В. Показатели воспаления, липидного обмена и полиморфизма гена апопротеина (а) в оценке течения ишемической болезни сердца у пациентов после коронарного стентирования. — СПб. — 2008. — 113 с.
 10. Шахтштейндер Е.В., Куликов И.В., Воевода М.И. Ассоциация полиморфизма гена аполипопротеина А1 с липидным профилем сыворотки крови // Атеросклероз. — Изд-во СО РАН (Новосибирск), 2010. — Т.6, № 2. — С. 5-9.
 11. Al-Bahrani AI, et al. A potential role of apolipoprotein B in the risk stratification of diabetic patients with dyslipidaemia // *Diabetes Res Clin Pract.* — 2005. — Vol. 69. — P.44-51.
 12. Anuurad E., et al. Lipoprotein(a): a unique risk factor for cardiovascular disease // *Clin. Lab. Med.* — 2006. — Vol. 26(4). — P.751-772.
 13. Berglund L., Ramakrishnan L. Lipoprotein(a): an elusive cardiovascular risk factor // *Artheroscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2004. — Vol. 24. — P. 2219-2226.
 14. Bushe CJ, et al. Mortality in schizophrenia: a measurable clinical endpoint // *Journal Psychopharmacol.* — 2010. — Vol. 24, N 11. — P. 17-25.
 15. Clarke R., et al. Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — Vol. 361(26). — P. 2518-28.
 16. Emanuele E, et al. Elevated plasma levels of lipoprotein(a) in psychiatric patients: a possible contribution to increased vascular risk // *Eur. Psychiatr.* — 2006. — № 2. — P. 129-33.
 17. Fielding CJ, Fielding PE. Molecular physiology of reverse cholesterol transport // *Journal of Lipid Research.* — 1995. — № 36. — P. 211-228.
 18. Frolkis J.P. Should one routinely screen for lipoprotein(a)? // *Cleve Clin Journal Med.* — 1999. — Vol. 66(8). — P. 465-468
 19. Genest JJ, et al. Prevalence of lipoprotein(a) excess in coronary artery disease // *Am J Cardiol.* — 1991. — Vol. 67. — P. 1039-1045.
 20. Huang J., et al. Independent protein-profiling studies show a decrease in — apolipoprotein A1 levels in schizophrenia CSF, brain and peripheral tissues // *Molecular Psychiatry.* — 2008. — Vol. 13, № 12. — P. 1118-1128.
 21. Joukamaa M., Heliövaara M., Knekt P. Mental disorders and causespecific mortality // *Br J Psychiatry.* — 2001. — Vol. 179. — P. 498-502.
 22. Kamstrup P.R. Lipoprotein(a) and ischemic heart disease—a causal association? // A review. *Atherosclerosis.* — 2010. — Vol. 211(1). — P. 15-23.
 23. Kang SG, et al. Possible association between the -2548A/G polymorphism of the leptin gene and olanzapine-induced weight gain. // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* — 2008. — Vol. 1, №32(1). — P. 160-3.
 24. Laursen TM, et al. Somatic hospital contacts, invasive cardiac procedures, and mortality from heart disease in patients with severe mental disorder // *Arch. Gen. Psychiatry.* — 2009. — Vol. 66, N 7. — P. 713-720.
 25. Lawrence D., Kisely S., Pais J. The epidemiology of excess mortality in people with mental illness // *Can. J. Psychiatry.* — 2010. — Vol. 55, N 12. — P. 752-759.
 26. Lett TA, et al. Pharmacogenetics of antipsychotic-induced weight gain: review and clinical implications // *Molecular Psychiatry.* — 2012. — Vol. 17. — P. 242-266.
 27. Mc Evoy JP, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia; baseline results from catie schizophrenia trial and comparison with national estimates from nhanfs III // *Schizophr. Res.* — 2005. — Vol. 80. — P. 19-32.
 28. Smith RC, et al. Allelic variation in ApoC3, ApoA5 and LPL genes and first and second generation antipsychotic effects on serum lipids in patients with schizophrenia // *Journal Pharmacogenomics.* — 2008. — Vol. 8. — P. 228-236.
 29. Stein JH., Rosenson RS. Lipoprotein Lp(a) excess and coronary heart disease // *Arch Intern Med.* — 1997. — Vol. 157. — P. 1170-1176.
 30. Zhang XY, et al. Association of clozapine-induced weight gain with a polymorphism in the leptin promoter region in patients with chronic schizophrenia in a Chinese population // *Journal Clin Psychopharmacol.* — 2007. — Vol. 27(3). — P. 246-51.

Сведения об авторах

Говорин Николай Васильевич — д-р мед. наук, профессор, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой психиатрии, наркологии и медицинской психологии ГБОУ ВПО ЧГМА. E-mail: g ovorin-nik@yandex.ru

Солопова Мария Сергеевна — аспирант кафедры психиатрии, наркологии и медицинской психологии ГБОУ ВПО ЧГМА. E-mail: solopova-mari@mail.ru

Динамика и структура отечественных диссертационных исследований по научной специальности 14.01.06 (14.00.18) «Психиатрия» (1985–2011)

Евдокимов В.И.¹, Тонкошкурова Л.А.², Чехлатый Е.И.³

¹Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России, Санкт-Петербург,

²Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,

³Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева.

Резюме. В 1985–2011 гг. в диссертационные советы СССР–России были представлены 2649 диссертаций по специальности 14.01.06 (14.00.18) «Психиатрия». Они составляли около 2,5 % массива всех медицинских диссертаций. Диссертационные исследования по психиатрии отражают общую тенденцию развития подготовки кадров высшей квалификации в России, сопряженность кривых динамики количества общего диссертационного потока по медицине и психиатрии значимая ($r = 0,83$; $p < 0,001$). При невысоком коэффициенте детерминации ($R^2 = 0,67$) полиномиальный тренд количества диссертаций напоминает пологую горизонтально расположенную S-кривую с минимальными показателями в 1992–1996 гг. и максимальными – в 2004–2005 гг. Ежегодно в 1996–2011 гг. представлялись к защите по (102 ± 5) диссертаций, в том числе по (85 ± 5) кандидатских и (17 ± 1) докторских. Докторские диссертации составили 16,5 %, а соотношение кандидатских и докторских – 1 : 5,1. В массиве диссертаций по специальности 14.01.06 (14.00.18) «Психиатрия» работ, подготовленных на стыке наук (по двум специальностям), было 523, или 22,3 %. Диссертации по 1-му научному направлению (общие патогенетические основы психической патологии) составили 1,2 %, 2-му (общая психопатология) – 2,2 %, 3-му (частная психиатрия) — 9,5 %, 4-му (клиника, диагностика, терапия психических расстройств и реабилитация психически больных) – 74,2 %, 5-му (социальные и правовые основы психиатрии) – 7,3 %, 6-му (эпидемиология психических заболеваний) – 2,8 %, 7-му (организация психиатрической помощи, профилактика психических расстройств) – 2,8 %. Содержание 14 % диссертаций относилось к нескольким направлениям научных исследований.

Ключевые слова: психиатрия, науковедение, диссертации, диссертационные советы России, информационный поиск, электронные ресурсы.

Dynamics and structure of domestic dissertation research on scientific specialty 14.01.06 (14.00.18) “Psychiatry” (1985–2011)

Evdokimov V.I.¹, Tonkoshkurova L.A.², Chekhlaty E.I.³

¹The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia,

²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov,

³V.M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute.

Summary. In 1985–2011, 2649 theses were submitted to the dissertation councils of the USSR–Russia by scientific specialty 14.01.06 (14.00.18) “Psychiatry”; they comprised 2.5 % of all medical theses. Theses in psychiatry reflect the general trend in training of highly qualified personnel in Russia; curves of total dissertation flow in medicine and psychiatry over time are significantly related ($r = 0.83$; $p < 0.001$). At a low coefficient of determination ($R^2 = 0.67$), polynomial trend of theses number resembles a shallow horizontal S-curve with the minimum rates in 1992–1996 and maximum in 2004–2005. Annually in 1996–2011, (102 ± 5) theses were submitted for defence, including (85 ± 5) theses for the first doctoral degree (Candidate of Science) and (17 ± 1) theses for the second doctoral degree (Doctor of Science). Doctor of Science theses comprised 16.5 %, and the ratio of candidate’s and doctors theses was 1 : 5.1. In the array of 14.01.06 (14.00.18) “Psychiatry” theses, 523, or 22.3 %, works were prepared at the junction of Sciences (two specialties). Theses by scientific directions were as follows: 1st (common pathogenetic basis of psychopathology) – 1.2 %, 2nd (general psychopathology) – 2.2 %, 3rd (special psychiatry) – 9.5 %, 4th (clinical manifestations, diagnostics, mental disorders therapy and rehabilitation of mentally ill) – 74.2 %, 5th (social and legal foundations of psychiatry) – 7.3 %, 6th (epidemiology of mental disorders) – 2.8 %, 7th (organization of mental health care, prevention of mental disorders) – 2.8 %. Content of 14 % theses refers to several fields of research.

Key words: psychiatry, science of science, dissertation, dissertation councils Russia, information retrieval, electronic resources.

Введение

Диссертация – научно-квалификационная работа, отражающая результаты научных исследований автора, представленная им на соискание

ученой степени. Практика присваивать ученые степени появилась в средние века в странах Западной Европы. В состав университетов тогда, как правило, входили факультеты философии, теоло-

гии, права и медицины, в связи с чем ученым мужам после публичной защиты диссертации присваивались ученые степени доктора философии, доктора теологии, доктора права или доктора медицины.

Появлялись новые отрасли науки, и по ним традиционно стали присваивать ученую степень доктора философии. В настоящее время ученая степень доктора философии (Doctor of Philosophy, PhD) является самой распространенной, она может присваиваться практически во всех отраслях науки и ничего общего с философией, как с отраслью науки, не имеет – это дань традиции. Например, из представленных в международной базе данных ProQuest Dissertations & Theses Database 1 880 248 докторских диссертаций, защищенных в 1985–2011 г., авторам 75,2 % были присвоены ученые степени доктора философии.

Подготовка кадров высшей квалификации в России связывается с указом императрицы Екатерины II от 09.06.1764 г. о создании Медицинской коллегии. Первым отечественным доктором медицины стал уроженец из Финляндии Г.М. Орреус, получивший образование в Петербургской госпитальной школе (ныне – корпус Фундаментальной библиотеки Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова). В 1765 г. Г.М. Орреус успешно выдержал устроенный ему экзамен и публичную защиту диссертации, но получил диплом доктора медицины только в 1768 г. после личного вмешательства императрицы. По данным А.Н. Якушева и А.Ю. Климова, всего в Российской империи дипломы доктора наук получили 4078 человек [15].

После революции 1917 г. ученые степени и научные звания в СССР были отменены. Только спустя 15 лет, в 13.01.1934 г., постановлением Совета народных комиссаров СССР «Об ученых степенях и званиях» были установлены ученые степени кандидата и доктора наук, ученые звания доцента и профессора. До настоящего времени в Российской Федерации, в отличие от многих зарубежных стран, ученые степени имеют градации кандидата

наук и доктора наук. В России оформление, представление диссертации в диссертационный совет и ее защита регламентируются нормативными документами [1, 11, 12]. Номенклатура специальностей научных работников (ред. 2009 г.) [8] относит психиатрию в группу специальностей 14.01.00 «Клиническая медицина» с шифром 14.01.06. В номенклатурах до 2009 г. специальность имела шифр 14.00.18.

Содержание диссертации должно отвечать паспорту научной специальности [9]. Психиатрия – специальность клинической медицины, изучающая клинические, социально-психологические и биологические основы психических заболеваний, их клинические проявления, патогенез, лечение, профилактику и реабилитацию психически больных. Направлениями исследований психиатрии являются:

- 1-е – общие патогенетические основы психической патологии;
- 2-е – общая психопатология;
- 3-е – частная психиатрия;
- 4-е – клиника, диагностика, терапия психических расстройств и реабилитация психически больных;
- 5-е – социальные и правовые основы психиатрии;
- 6-е – эпидемиология психических заболеваний;
- 7-е – организация психиатрической помощи, профилактика психических расстройств.

Отрасль наук: медицинские науки.

ВАК Минобрнауки РФ разрешает принимать к рассмотрению диссертации по специальности 14.01.06 «Психиатрия» 8 докторским и 1 кандидатскому диссертационному совету (табл. 1).

Материалы и методы

Для анализа потока диссертационных работ по специальности 14.01.06 (14.00.18) «Психиатрия» за 1985–2011 гг. использовали государственный библиографический указатель «Летопись авторе-

Таблица 1. Учреждения, при которых созданы диссертационные советы по специальности 14.01.06 – «Психиатрия» (на 06.06.2014) [13]

Шифр совета	Название учреждения, при котором создан диссертационный совет
Д 208.040.07	Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
Д 001.030.01	Научно-исследовательский институт психического здоровья Сибирского отделения Российской академии медицинских наук
Д 001.028.01	Научный центр психического здоровья Российской академии медицинских наук
Д 208.093.01	Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева
Д 208.041.05	Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова
ДК 730.001.08	Кыргызско-Российский славянский университет
Д 215.002.04	Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова
Д 208.044.01	Московский научно-исследовательский институт психиатрии
Д 208.024.01	Государственный научный центр социальной и судебной психиатрии им. В.П. Сербского

фератов диссертаций», который выходит в свет ежемесячно, электронные каталоги Центральной научной медицинской библиотеки (ЦНМБ), Российской государственной библиотеки (РГБ) и Российской национальной библиотеки (РНБ). Подробный алгоритм поиска материалов диссертационных исследований в электронных базах библиотек представлен в наших предыдущих публикациях [2-4].

Следует акцентировать внимание на тот факт, что хотя указанные библиотеки входят в перечень обязательной рассылки авторефератов диссертаций, их количество в фондах хранения может значительно различаться [3]. Объективный анализ потока диссертационных работ по проблеме исследования можно провести только при сравнении фондов хранения ЦНМБ, РГБ и РНБ.

В последнее десятилетие в крупных библиотеках страны формируется массив оцифрованных материалов диссертаций. Например, фонд диссертаций РГБ представляет пользователям более 700 тыс. электронных полных текстов диссертаций и авторефератов диссертаций, электронный массив РНБ – 330 тыс. полнотекстовых авторефератов диссертаций. Около 60 % диссертаций, представленных к защите в 2000–2011 гг., из фондов РГБ и 90 % авторефератов диссертаций из фондов РНБ оцифрованы. Уместно заметить, что оцифровку авторефератов диссертаций сотрудники РГБ и РНБ проводят самостоятельно без разграничения сфер деятельности. Как следствие, не менее 30 % оцифрованных работ дублируются. Доступ к электронным версиям материалов диссертаций предлагается за плату зарегистрированным читателям в режиме отдаленного доступа или бесплатно в читальных залах ведущих библиотек страны. Следует приветствовать решение ВАК Минобрнауки представлять полные тексты авторефератов диссертаций, а с 2014 г. и диссертации на сайтах ВАК и учреждений, при которых созданы диссертационные советы [11, 12].

Динамика общего количества медицинских диссертаций получена из интернет-ресурса «Кадры высшей научной квалификации» [5], публикации В.Н. Неволлина [7] и статистических сборников, подготовленных сотрудниками Центра исследования и статистики науки [10].

Результаты и их обсуждение

Проведенный поиск с 1985 по 2011 г. позволил найти по специальности 14.01.06 (14.00.18) «Психиатрия» 2642 диссертации, представленные в диссертационные советы СССР и России (рис. 1). При невысоком коэффициенте детерминации ($R^2 = 0,67$) полиномиальный тренд количества диссертаций напоминает пологую горизонтально расположенную S-кривую с минимальными показателями в 1992–1996 гг. и максимальными – в 2004–2005 гг. Ежегодно в 1985–2011 гг. представлялись к защите по (102 ± 5) диссертаций, в том числе по (85 ± 5) кандидатских и по (17 ± 1) докторских.

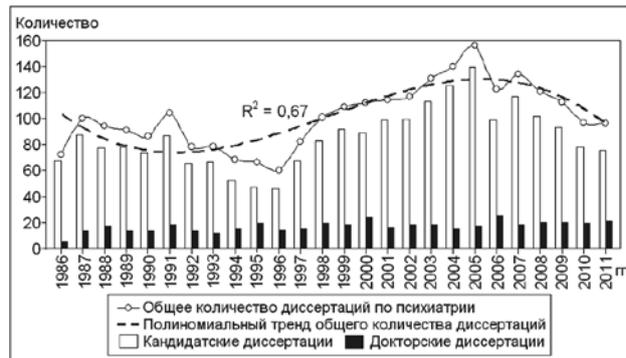


Рис. 1. Динамика диссертаций в СССР – России по специальности 14.01.06 (14.00.18) «Психиатрия»

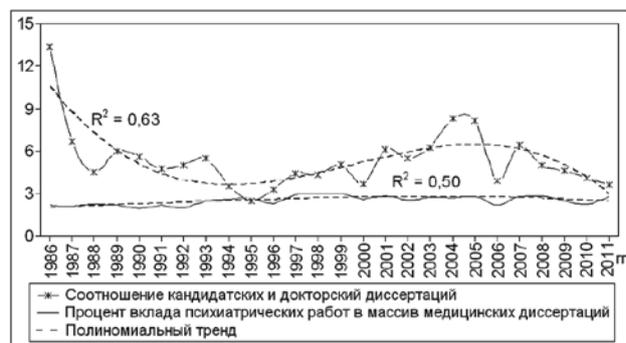


Рис. 2. Вклад диссертаций по специальности 14.01.06 (14.00.18) «Психиатрия» в общий массив медицинских диссертаций и соотношение кандидатских и докторских работ

Диссертации по специальности 14.01.06 (14.00.18) «Психиатрия» составили около 2,5 % от массива всех медицинских диссертаций в СССР и России. Полиномиальный тренд вклада психиатрических диссертаций при низком коэффициенте детерминации ($R^2 = 0,50$) приближается к прямой горизонтальной линии (рис. 2). Отмечается высокая конгруэнтность кривой динамики потока всех медицинских диссертаций и работ по специальности 14.01.06 (14.00.18) «Психиатрия» ($r = 0,83$; $p < 0,001$).

Докторские диссертации составили 16,5 %, а соотношение кандидатских и докторских – 1 : 5,1, в массиве всех медицинских диссертаций в России за 1986–2011 гг. – 16,8 % и 1 : 4,9 соответственно. Различия статистически незначимы ($p > 0,05$). Полиномиальный тренд соотношений кандидатских и докторских диссертаций (см. рис. 2) напоминает тренд динамики общего количества диссертаций по психиатрии (см. рис. 1). Установлено, что при уменьшении количества диссертаций по специальности 14.01.06 (14.00.18) «Психиатрия» увеличивается вклад докторских работ. Например, минимальное количество работ по психиатрии представлялось в диссертационные советы в 1992–1996 гг. Докторские диссертации в указанный период составили 20,9 %, а соотношение кандидатских и докторских работ было 1



Рис. 3. Структура вторых специальностей у работ, выполненных на стыке наук (1986–2011 гг.)

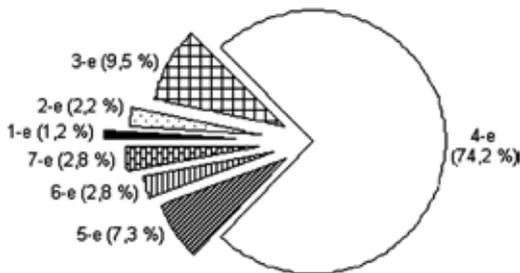


Рис. 4. Структура направлений научных исследований в диссертациях по психиатрии (1986–2011 гг.)

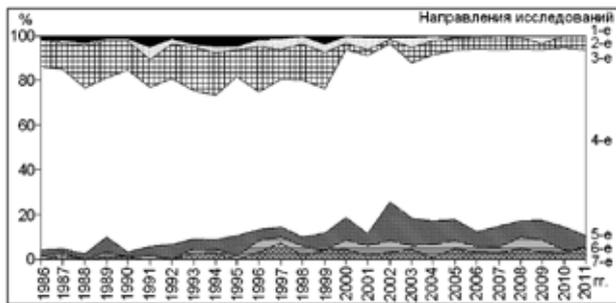


Рис. 5. Структура и динамика направлений научных исследований в диссертациях по психиатрии (1986–2011 гг.)

: 3,8. При сравнении этих показателей с вкладом докторских диссертаций по психиатрии за весь период изучения различия статистически значимые (t -Стьюдента = 1,91; $p < 0,05$).

В массиве диссертаций по специальности 14.01.06 (14.00.18) «Психиатрия» работ, подготовленных на стыке наук (по двум специальностям), было 523, или 22,3 %. На рис. 3 представлена структура обобщенных групп вторых специальностей. Вторыми специальностями чаще всего были:

14.01.27 (старый шифр 14.00.45) «Наркология» – 147 диссертаций (24,8 %);

19.00.04 «Медицинская психология» – 92 (15,5 %);

14.02.02 (14.00.33) «Общественное здоровье и здравоохранение» – 47 (7,9 %);

14.01.11 (14.00.13) «Нервные болезни» – 41 (6,9%);

14.03.06 (14.00.25) «Фармакология, клиническая фармакология» – 40 (6,8 %);

14.01.04 (14.00.05) «Внутренние болезни» – 30 (5,1 %);

14.01.05 (14.00.06) «Кардиология» – 29 (5,1 %).

Одна диссертация была выполнена на стыке наук со специальностью 05.26.02 «Безопасность в чрезвычайных ситуациях», в структуре диссертаций она не представлена.

Структура направлений научных исследований в диссертациях по специальности 14.01.06 (14.00.18) «Психиатрия» изображена на рис. 4. Необычно мало оказалось диссертаций по общим патогенетическим основам психической патологии и методологии психиатрии (1-е направление), по эпидемиологии психических заболеваний (6-е направление) и организации психиатрической помощи, профилактике психических расстройств (7-е направление). Содержание 14 % диссертаций относилось к нескольким направлениям научных исследований.

Выявлено, что полиномиальные тренды динамики количества диссертаций 1-го и 3-го направления исследований при низких коэффициентах детерминации показывают снижение; 2-го и 5-го направлений (коэффициенты детерминации $R^2 = 0,31$ и $R^2 = 0,66$ соответственно) – напоминают пологую инвертированную U-кривую с максимумом



Рис. 6. Структура психических расстройств 4-го научного направления диссертационных исследований по психиатрии (1985–2011 гг.)

показателей в 1997–2001 гг. и 2002–2005 гг. соответственно; 4-го направления (при $R^2 = 0,70$) – соответствуют тренду общего количества диссертаций (см. рис. 1); 6-го и 7-го направлений (при $R^2 = 0,50$ и $R^2 = 0,53$ соответственно) – увеличение количества диссертаций. Динамика структуры направлений научных исследований в диссертациях по психиатрии представлена на рис. 5.

На рис. 6 представлена структура психических заболеваний, клиника, диагностика и терапия которых были изучены в диссертациях 4-го научного направления. Само собой разумеется, что ведущими в структуре 4-го направления явились исследования больных с шизофренией (21,5 %), невротическими и невротоподобными (16,1 %) и аффективными (14,3 %) расстройствами.

Аддиктивное поведение рассматривалось в 13,8 % диссертаций 4-го направления. Проблемы алкоголизма изучались в 59,6 % диссертаций сферы зависимостей, наркомании – в 27,4 % (см. рис. 6). В 2004–2011 г. в диссертационные советы были представлены 5 диссертаций по игромании, в том числе 2 работы на соискание ученой степени доктора наук.

В 18,8 % диссертаций исследовались проявления психических расстройств при соматических заболеваниях (см. рис. 6), в их структуре ведущее место занимали болезни системы кровообращения (16,8 %), нервной системы (11,9 %), женских болезней и психических расстройств при беременности (7,2 %) и органов пищеварения (7,0 %).

Заключение

В 1985–2011 гг. в диссертационные советы СССР–России были представлены 2649 диссертаций по специальности 14.01.06 (14.00.18) «Психиатрия», они составляли около 2,5 % массива всех медицинских диссертаций в России. Диссертационные исследования по психиатрии отражают общую тенденцию развития подготовки кадров высшей квалификации в России, сопряженность кривых динамики количества общего диссертационного потока по медицине и психиатрии значимая ($r = 0,83$; $p < 0,001$).

По 1-му, 6-му и 7-му научным направлениям паспорта специальности выявлено незначительное количество работ. Необходимо создать условия по активизации диссертационных исследований по общим патогенетическим основам психической патологии, эпидемиологии психических заболеваний, организации психиатрической помощи и профилактике психических расстройств.

В Стратегии развития медицинской науки в Российской Федерации на период до 2025 г. указы-

вается, что по общему числу ученых Россия занимает лидирующее положение и находится на 4-м месте после Китая, США и Японии, по уровню финансирования научных исследований – на 9-м месте в мире [14]. И если общий массив отечественных публикаций, проиндексированных Scimago Journal Rank в 1996–2012 гг. (на 19.06.2014 г., <http://www.scimagojr.com/>), составляет 2,4 % мировых (12-е место), то массив российских публикаций по медицине – около 0,3 % (36-е место в мире). Для повышения инновационной составляющей новых исследований и наукометрических показателей учреждений, при которых созданы диссертационные советы, следует формировать электронные архивы авторефератов диссертаций, например с 2007 г., с того периода, когда ВАК Минобрнауки РФ приняла решение представлять электронные версии авторефератов на сайте учреждения. В настоящее время некоторые учреждения сохраняют такие архивы только за последний год. При подготовке своих работ заинтересованные пользователи могут познакомиться с представленными там материалами и процитировать их. Не дожидаясь оцифровки диссертаций, авторам желательно направлять электронные версии своих диссертаций (авторефератов диссертаций) в ведущие библиотеки, входящие в реферативно-библиографический блок Государственной системы научной и технической информации России.

Необходимо разграничить научные сферы оцифровки материалов диссертационных работ между библиотеками страны. Например, в настоящее время сотрудники Российской государственной библиотеки и Российской национальной библиотеки ведут пополнение электронного ресурса авторефератов диссертаций самостоятельно, дублируя документы, что приводит к нерациональному использованию оборудования, как правило, приобретенного на средства налогоплательщиков.

В 2014–2015 гг. планируется открыть раздел Science Index для диссертационных советов, и материалы диссертационных работ станут учитываться в Российском индексе научного цитирования. Возможно, для этих целей на базе Научной электронной библиотеки следует создать единый электронный депозитарий всех диссертаций и авторефератов диссертаций в стране. Например, электронная база данных ProQuest Dissertations & Theses Database содержит около 3 млн зарубежных диссертаций [6]. К сожалению, отечественные диссертации там не представлены. Для интеграции отечественных работ в международное научное пространство следует рассмотреть необходимость обязательного включения в материалы диссертаций расширенного реферата на английском языке.

Литература

1. ГОСТ Р 7.0.11–2011. Диссертация и автореферат диссертации: структура и правила оформления. – М. : Стандартинформ. – 2012. – III, 11 с.
2. Евдокимов В.И. Библиографический указатель авторефератов диссертаций по специальности 14.01.06 – «Психиатрия» (2000–2011 гг.) : [вып. 2] / Всерос. центр экстрен. и радиац. медицины им. А.М. Никифорова МЧС России. – СПб. : Политехника сервис. – 2012. – 208 с.
3. Евдокимов В.И., Зотова А.В., Тонкошкурова Л.А. Алгоритмы поиска материалов диссер-

- тационных исследований по научным специальностям 14.01.06 – «Психиатрия» и 19.00.04 – «Медицинская психология» // *Вестн. психотерапии*. – 2012. – № 44 (49). – С. 111–124.
4. Евдокимов В.И., Тонкошкурова Л.А. Библиографический указатель авторефератов диссертаций по специальности 14.00.18 «Психиатрия» (1986–1999 гг.) : вып. 1 / Всерос. центр экстрен. и радиац. медицины им. А.М. Никифорова МЧС России. – СПб. : Политехника сервис. – 2013. – 160 с.
 5. Кадров высшей научной квалификации [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.science-expert.ru>.
 6. Кармишенская Г. ProQuest Dissertations and Theses: крупнейшая полнотекстовая база данных научных диссертаций [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.liber.rsuh.ru/sites/default/files/11>.
 7. Неволин В.Н. О некоторых тенденциях в аттестации кадров высшей научной квалификации // Бюл. ВАК Минобрнауки РФ. – 2005. – № 5. – С. 3–6.
 8. Номенклатура специальностей научных работников : прил. к приказу Минобрнауки РФ от 25.02.2009 г. № 59 // Бюл. Минобрнауки РФ. – 2009. – № 7. – С. 25–55.
 9. Паспорта специальностей научных работников (ред. от 18.01.2011 г.) [Электронный ресурс] / ВАК Минобрнауки РФ. – URL: <http://www.mon.gov.ru/work/nti/dok/vak/11.01.18-rasporta>.
 10. Подготовка научных кадров высшей квалификации : стат. сб. / Центр исслед. и статистики науки. – М. : ЦИСН, 2005. – 222 с. ; 2007. – 222 с. ; 2008. – 168 с. ; 2009. – 150 с. ; 2010. – 151 с.
 11. Положение о присуждении ученых степеней : постановление Правительства от 24.09.2013 г. № 842 // Собр. законодательства Рос. Федерации. – 07.10.2013. – № 40, ст. 5074.
 12. Положение о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук : утв. приказом Минобрнауки РФ от 13.01.2014 г. № 7 // Рос. газета. – 05.03.2014, № 51.
 13. Список действующих советов [Электронный ресурс] / ВАК Минобрнауки РФ. – URL: <http://www.vak.ed.gov.ru/ru/dissovet/acting/>.
 14. Стратегия развития медицинской науки в Российской Федерации на период до 2025 года : утв. распоряжением Правительства РФ от 28.12.2012 г. № 2580-р // Собр. законодательства РФ. – 14.01.2013. – № 2, ст. 111.
 15. Якушев А.Н., Климов А.Ю. Оценка результатов диссертаций на соискание ученых степеней в России // Гос. служба. – 2008. – № 2. – С. 115–121.

Сведения об авторах

Евдокимов Владимир Иванович – д.м.н., проф. Всероссийского центра экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России. E-mail: 9334616@mail.ru

Тонкошкурова Любовь Александровна – врач-психотерапевт Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. E-mail: lat@chado.ru

Чехлатый Евгений Иванович – д.м.н., проф., вед. науч. сотр. Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева. E-mail: chekhlaty@mail.ru

«ГОСПИТАЛИЗАЦИЯ В ОРГАНИЗАЦИЮ» (языковые проблемы законодательства о здравоохранении)

Говорить о языковых проблемах приличествует лингвисту. Но поразмышлять о языковых проблемах законодательства может, наверное, и юрист. Поэтому я рискну это сделать, хотя в профессиональном отношении тема вообще-то не моя. Время от времени жизнь вынуждает каждого из нас заниматься не совсем своим делом.

21 ноября 2011 года был принят Федеральный закон № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». «Триста двадцать третий закон», как его иногда называют. Для отечественного здравоохранения он стал базовым законодательным документом, своего рода медицинской конституцией. И потому приведение в соответствие с ним других российских законов (в части, касающейся вопросов медицины) было логичным и закономерным.

Принятый с этой целью Закон от 25.11.2013 г. № 373-ФЗ внес соответствующие изменения более чем в 60 законодательных актов. Масштаб проведенной работы впечатляет. Закон объемён (занимает многие десятки страниц) и лингвистически сложен. Причем неоправданная сложность текста – не единственный его недостаток. Проиллюстрировать сказанное я попытаюсь на примере законодательства о психиатрии, с которым лучше знаком.

Судебная психиатрия и раньше страдала от чрезмерной усложнённости законодательной терминологии. Последние изменения довели эту сложность до размеров поистине чудовищных. Взять, к примеру, наименования принудительных мер медицинского характера, которые применяются к психически больным, совершившим общественно опасные деяния. Суждение о том, что эксперты-психиатры рекомендовали суду назначить больному один из видов стационарного принудительного лечения, на языке действующего закона будет звучать так: «Эксперты-психиатры рекомендовали суду назначить лицу, в отношении которого рассматривается вопрос о применении принудительных мер медицинского характера, принудительную меру медицинского характера в виде принудительного лечения в медицинской организации, оказывающей психиатрическую помощь в стационарных условиях, специализированного типа с интенсивным наблюдением». Если таким законодательно точным языком изложить более сложное предложение, то мучительные попытки обычного гражданина прочесть его и понять смысл можно смело приравнять к пытке.

Раньше, до рассматриваемых терминологических преобразований, подобные фразы читать было проще. Ибо тогда учреждение, осуществляющее стационарное принудительное лечение, именовалось «психиатрический стационар». Триста двадцать третий закон упразднил это название

(привычное для психиатров и не вызывавшее с их стороны нареканий), заменив его другим: «медицинская организация, оказывающая психиатрическую помощь в стационарных условиях». Слов стало больше, но дело не только в этом.

Термин «стационар» был емким и включал в себя как самостоятельные учреждения с правами юридического лица (больницы, клиники и т. п.), так и структурные подразделения медицинских учреждений, например, стационарные отделения больницы. Понятие «медицинская организация» ограничивается только юридическими лицами. Разница существенная и для судебной психиатрии почти роковая.

Ведь психиатрические стационары, осуществляющие принудительное лечение, могут быть и организациями, и их структурными подразделениями. Скажем, психиатрические стационары специализированного типа в настоящее время существуют исключительно в виде специализированных отделений психиатрических больниц. Новая законодательная терминология не только утяжелила их название («медицинская организация, оказывающая психиатрическую помощь в стационарных условиях, специализированного типа...»), но еще и лишила легитимности. Теперь всем стационарным отделениям специализированного типа надлежит трансформироваться в специализированные больничные учреждения, коих в реальности нет (и в ближайшем будущем не предвидится).

Кстати, слово «учреждение» тоже упразднено, на смену ему пришла «организация». Понятно, что терминология медицинского законодательства должна соответствовать общей законодательной лексике, где подобная замена уже произведена. Юридически все вроде бы верно, а вот лингвистически...

Новая терминология сужает простор для лингвистического маневра, ибо термин «организация» многозначен. Возникает опасность его употребления в одном контексте в разных смыслах. Раньше можно было говорить об организации работы в медицинском учреждении. «Организация работы в медицинской организации» звучит куда хуже. Я бы сказал, совсем не звучит. Такая фраза вправе претендовать на публикацию в рубрике: «Нарочно не придумашь».

Сочетание слова «организация» с некоторыми другими также порождает иногда нежелательный эффект неблагозвучия. Ранее в Законе РФ «О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании» говорилось о «госпитализации в психиатрический стационар» (что, на мой взгляд, не слишком удачно, «помещение в стационар» было бы предпочтительнее). Теперь же мы имеем «госпитализацию в медицинскую организа-

цию», что просто ужасно. Особенно тогда, когда новая терминология разворачивается во всей своей полноте: «Основания для госпитализации в медицинскую организацию, оказывающую медицинскую помощь в стационарных условиях, в недобровольном порядке» (статья 29 упомянутого Закона). Читаешь такой текст – словно бетонные плиты ворочаешь. Недаром более восьми десятилетий назад Михаил Кольцов повесил на стене своего редакторского кабинета плакат: «Говори короче, ты не Гоголь!»

Приведенными примерами лингвистические беды обновленного медицинского законодательства не исчерпываются. Триста двадцать третий закон предусмотрел новый вид нормативного документа – «порядок оказания медицинской помощи». «Порядки» должны разрабатываться по отдельным видам помощи, а также «профилям заболеваний или состояниям». Новое наименование, особенно взятое во множественном числе, удачным не назовешь – слово «порядки» невольно ассоциируется с чем-то неодобряемым (ну и порядки тут у вас!). Кроме того, в праве и законодательстве слово «порядок» имеет другое значение – юридическая процедура. Эта лингвистическая ниша давно занята, так что попытка наполнить ее новым содержанием (при сохранении в законодательстве также и старого) создает реальную опасность смешения разных значений одного термина.

К примеру, в статье 62 триста двадцать третьего закона говорится, что «порядок проведения судебно-медицинской и судебно-психиатрической экспертиз» устанавливается «уполномоченным федеральным органом исполнительной власти». Согласно же статье 283 Уголовно-процессуального кодекса РФ порядок производства любой судебной экспертизы определен главой 27 этого кодекса. Значение слова «порядок» в приведенных примерах различно, хотя и понятно, ибо в обоих случаях оно вытекает из общего контекста. В первом имеется в виду документ, во втором – процедура. Однако не всегда общий контекст дает верную подсказку, и тогда смысл словосочетания «порядок проведения экспертизы» непроницаемо темен.

Стремление унифицировать законодательную терминологию похвально. Вот только, меняя с этой целью названия, не следует забывать о содержательной стороне обозначаемого ими предмета. К примеру, триста двадцать третий закон ввел понятие «согласие на медицинское вмешательство». Следовательно, оно становится универсальным в том смысле, что в медицине ни на что другое давать согласие уже нельзя. Здесь любое согласие, даваемое пациентом, так или иначе должно быть сведено к его согласию именно на медицинское вмешательство. А как быть в случаях, когда согласие дается гражданином на что-то еще?

Например, на проведение судебно-медицинской экспертизы. Именованное «медицинским вмешательством», по меньшей мере, неточно, ибо судебную экспертизу назначают суд и следователь, причем нередко для решения в конечном

итоге немедицинских вопросов. Так, экспертиза свидетеля имеет целью выявить его способность по своему физическому или психическому состоянию к даче показаний. Возможно, многие сочтут мое замечание мелкой придиркой. Для них у меня найдется и нечто более существенное.

Раньше при назначении судебной экспертизы, требующей согласия подэкспертного, оно давалось им на производство именно экспертизы. Ныне в Федеральном законе «О государственной судебно-экспертной деятельности в РФ» появилось понятие «судебная экспертиза, связанная с медицинским вмешательством». И согласие теперь должно даваться на это диковинное действие. Называю его диковинным, ибо не знаю, что оно означает. Возможно, этим понятием охватываются все судебные экспертизы медицинского профиля. Возможно, имеются в виду только ситуации, когда направляемый на стационарную экспертизу гражданин дает согласие на лечение на тот случай, если оно вдруг потребует ему во время пребывания в экспертном стационаре. Возможны, видимо, и другие варианты, о которых я даже не догадываюсь.

В ряде случаев согласие за тех, кто направлен на судебную экспертизу, дается другими людьми. Например, родителями за детей, не достигших 15 лет, или за детей до 16 лет (если ребенок наркоман). Отмеченное возрастное различие взято из триста двадцать третьего закона, где оно в какой-то мере оправдано (в целях экономии времени и места не буду объяснять, почему, просто прошу поверить мне на слово). Но при переносе в сферу судебных экспертиз это различие лишается всякого смысла и напоминает известное присловье про баян и козу, которой означенный музыкальный инструмент совершенно не нужен. Иногда сама экспертиза проводится, чтобы диагностировать наркоманию. Следовательно, закон требует, чтобы факт заболевания наркоманией был установлен еще до того, как проведена экспертиза, призванная его установить!

Масштабные изменения законодательства всегда имеют целью его совершенствование. Закон меняют затем, чтобы сделать его лучше. Поправки, которые ведут к усложнению текста, затруднению его понимания, появлению неясностей и двусмысленностей, противоречий и даже реально неисполнимых требований, именовать словом «совершенствование» не поворачивается язык. Чем вносить в закон такие изменения, лучше уж в нем ничего не менять.

При написании законов надлежит руководствоваться принципом экономии слов. В идеале присутствие в законодательном тексте каждого слова должно быть оправданным. Если его можно отсюда убрать, то его нужно убирать. Если же законодательную фразу можно изложить большим и меньшим количеством слов, то безусловное предпочтение следует отдавать тому варианту, где слов меньше.

Образцом юридической лексики справедливо считается римское право с его краткими, ясными

и предельно четкими («чеканными») формулировками. Во многом именно эти качества позволили римскому праву пережить века, поражая правоведов своим высочайшим профессиональным уровнем вот уже две тысячи лет. Почему же современный российский законодатель избирает иной, порой прямо противоположный путь?

Громоздкий и неуклюжий язык современного медицинского законодательства все более отдаляется от того языка, которым пользуется практическая медицина. Вряд ли в разговорах врача с пациентом или медиков между собой можно когда-либо услышать фразу о необходимости госпитализации больного в медицинскую организацию, оказывающую медицинскую помощь в стационарных условиях. Нормальные люди так не говорят. Говорящий подобным языком рискует вызвать подозрения, что он сам нуждается в оказании ему медицинской помощи вполне определенного вида. Зачем же тогда законодателю понадобилась столь далекая от жизни неподъемно-тяжеловесная фразеология?

Когда готовился Закон от 25.11.2013 г. № 373-ФЗ, изменивший текст более 60 законодательных документов, меня и некоторых моих коллег по работе пригласили принять посильное участие в этой процедуре (в части, касающейся проблем психиатрии). Мы как могли пытались противостоять разрушительному потенциалу затеянного законотворчества. Предлагали: давайте громоздкую терминологию упомянем лишь раз и сделаем оговорку, что далее будет употребляться более простой термин. Пусть, например, вначале будет «медицинская организация, оказывающая психиатрическую помощь в стационарных условиях», а затем – «психиатрический стационар». Есть при-

емы законодательной техники, которые позволяют это сделать.

Нам ответили, что сие невозможно. Почему? Потому что запретили. Кто запретил? Точно неизвестно, но кто-то «там наверху». Ответ меня не удовлетворяет. Я, подобно есенинскому Хлопуше, «хочу видеть этого человека». Пусть загадочный некто объявится и объяснит причину своих непонятных запретов, ведущих к очевидному ухудшению языка российских законов. Ибо все наши попытки улучшить его, строго следуя спущенным сверху странным ограничениям, ни к чему хорошему не вели. Все равно получалось очень и очень плохо.

У компьютерщиков чересчур усложненные компьютерные программы принято именовать программами, недоброжелательными к пользователю. Таким было недавно и наше медицинское законодательство. Теперь, после только что пережитых им обновлений, его трудно назвать даже недоброжелательным, поскольку его отношение к пользователям сделалось просто враждебным.

Понятно, что люди, готовившие законодательные нововведения, хотели «как лучше». Очень жаль, что в результате получилось «как всегда».

Впрочем, реформаторы, похоже, и сами не удовлетворены. Взглянув на истерзанный изменениями Закон о психиатрической помощи, одна чиновная дама вздохнула: «Нет, что-то здесь не то». И подумав, добавила: «Закончик надо бы весь переписать».

Следовательно, обновленческий процесс не завершен, а его возможные перспективы можно обрисовать словами известной песни: «То ли еще будет, ой-ой-ой...»

Шишков Сергей Николаевич,

кандидат юридических наук, главный научный сотрудник ФГБУ «Государственный научный центр социальной и судебной психиатрии им. В.П. Сербского» Минздрава России

РЕЗОЛЮЦИЯ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ 9 апреля 2014 г., Москва

Совет Экспертов по теме:

«Стратегия ведения больных шизофренией в условиях реформы психиатрической службы»

9 апреля 2014 г. в Москве состоялся Совет экспертов, организованный Российским обществом психиатров, в ходе которого обсуждались актуальные вопросы оказания помощи пациентам с диагнозом шизофрения.

В совещании приняли участие эксперты: Незнанов Николай Григорьевич, Смулевич Анатолий Болеславович, Тиганов Александр Сергеевич, Гурович Исаак Яковлевич, Аведисова Алла Сергеевна, Александровский Юрий Анатольевич, Букреева Наталья Дмитриевна, Любовь Евгений Борисович, Цыганков Борис Дмитриевич, Софронов Александр Генрихович, Шмилович Андрей Аркадьевич, Меркель Владимир Аронович, Костюк Георгий Петрович, Бурыгина Лариса Андреевна, Фролов Максим Юрьевич.

Согласно резолюции предыдущего Совета экспертов от 20 июня 2013 г., «внедрение современных методов терапии шизофрении, в том числе, применения атипичных инъекционных антипсихотиков пролонгированного действия, требует дальнейшего изучения, обсуждения и анализа в рамках научно-практических конференций и экспертных советов врачей-психиатров».

Следуя этому заключению, Совет поставил своей целью обсудить предложенные к разработке Европейские алгоритмы лечения и определить место палиперидона пальмитата (далее ПП) в современной системе оказания стационарной помощи пациентам с шизофренией.

Наметившаяся в последние десятилетия тенденция к смещению приоритетов лечения с чисто биологической терапии в сторону комплексного подхода с целью последующей социализации больного требует определенных реформ, в том числе со стороны психиатрической службы. Обсуждаемая в настоящее время стратегия ведения пациентов является следствием происходящих в мире процессов гармонизации и стандартизации методологических подходов — как диагностических (в частности, готовящаяся к принятию МКБ-11), так и терапевтических.

Комментарии экспертов по разрабатываемым в Европе и мире алгоритмам:

1. Предложенные вниманию экспертов алгоритмы принятия решений при терапии шизофрении в большой степени отражают уже существующие в РФ протоколы ведения больных шизофренией.
2. Для дифференцированной диагностической оценки больных шизофренией и связанной с этим обоснованной терапией необходимо уже на догоспитальном этапе и в первый период стационарного лечения определить форму и вариант течения шизофрении и возможный прогноз заболевания. Это облегчит обоснование «терапевтических мишеней», предлагаемых в алгоритмах. За основу форм и вариантов течения шизофрении, вводимых в алгоритмы, могут быть использованы как

диагностические критерии МКБ-10, так и классификационные схемы, разработанные в России.

3. Следует рассматривать предложенные алгоритмы как базовый (исходный) материал для разработки алгоритмов на каждом рабочем месте врача-психиатра.
4. Рассматриваемые алгоритмы для их использования практическими врачами было бы целесообразно дополнить алгоритмом дифференцированного применения психофармакологических препаратов (в первую очередь антипсихотиков) для целевых групп пациентов.
5. В разработке терапевтических алгоритмов могут принять участие отечественные специалисты, подготовившие свои предложения для отечественного протокола ведения больных шизофренией.
6. Рассматривая алгоритмы, члены Совета в полной мере согласны с их авторами в том, что конечной целью лечения больных шизофренией являются их ресоциализация и достижение ими оптимального образа жизни. Это возможно только при длительном лечении, осуществляемом как на этапе стационарной терапии в максимально возможно короткие сроки, так и в последующем на всех этапах внебольничной помощи. При этом фармакотерапия является неотъемлемой важной частью комплексного биопсихосоциального лечебно-реабилитационного процесса.

В ряду психотропных препаратов, используемых для длительного лечения больных шизофренией, особое место в последние годы занимает группа современных атипичных антипсихотиков пролонгированного действия. Эксперты отмечают, что применение препаратов данной группы особенно обосновано у больных, у которых отсутствует сознание болезни и, соответственно, не формируется приверженность терапии.

Депонированные формы нейролептиков были впервые разработаны в 60-е годы XX века с целью улучшения режима терапии пациентов, страдаю-

щих хроническими психическими заболеваниями. В настоящее время появилась новая генерация инъекционных атипичных нейролептиков длительного действия, представителем которой является препарат палиперидона пальмитат, анализ действия которого привлек особое внимание членов Совета.

Внедрение современных методов терапии шизофрении, в том числе применение атипичных инъекционных антипсихотиков пролонгированного действия, должно найти отражение как в «Алгоритмах диагностики и терапии больных шизофренией», разрабатываемых для использования в европейской психиатрии, так и в протоколах ведения больных, клинических рекомендациях и СМП в отечественной психиатрии.

С учетом собственного опыта применения пролонгированных препаратов для лечения больных шизофренией участники Совета считают, что проблема преемственности терапии атипичными инъекционными препаратами пролонгированного действия больных шизофренией может быть решена за счет более широкого их назначения в подострой стадии заболевания в стационаре с последующим продолжением лечения на амбулаторном этапе. В то же время инициация лечения препаратами пролонгированного действия, таким как ПП, может быть осуществлена в амбулаторном звене в условиях дневного стационара.

Формирование подходов к решению вопроса о подборе амбулаторной поддерживающей терапии должно проводиться уже на стационарном этапе. Инициация лечения данной группой препаратов может проводиться также в амбулаторном звене и в дневном стационаре в силу доказанной безопасности, высокой эффективности и стабильного действия препаратов. Данные клинических исследований подтверждены реальной клинической практикой российских психиатров по применению атипичных антипсихотиков на разных этапах оказания специализированной психиатрической помощи, что свидетельствует о целесообразности включения атипичных инъекционных антипси-

хотиков длительного действия в существующие или готовящиеся национальные клинические рекомендации и стандарты оказания помощи пациентам с шизофренией как на стационарном, так и на амбулаторном этапах.

В процессе принятия решения по включению лекарственных препаратов в ограничительные списки, стандарты лечения и клинические рекомендации необходимо учитывать результаты, полученные с помощью метода оценки медицинских технологий (ОМТ). Этот метод позволяет сравнить клиническую эффективность и безопасность новых лекарств с уже включенными в списки (стандарты, рекомендации), а также оценить возможность использования новой технологии в условиях реальной практики и существующего финансирования.

В случаях, когда возможно проведение фармакоэкономического исследования, оценка лекарственных препаратов должна проводиться с учетом всех затрат: прямых медицинских и немедицинских, косвенных (упущенная выгода) и нематериальных (снижение качества жизни).

Высокую экономическую эффективность пролонгированных антипсихотиков II поколения для системы здравоохранения, доказанную в зарубежных фармакоэкономических исследованиях, целесообразно подтвердить в условиях российского здравоохранения с определением групп пациентов, для которых данная терапия является наиболее экономически обоснованной с возможностью использования результатов исследований на уровне субъектов Российской Федерации с целью оптимизации расходов на лечение больных шизофренией. При доказанной фармакоэкономической эффективности инъекционных пролонгированных антипсихотиков II поколения рекомендовать данную группу для включения в список жизненно важных и необходимых лекарственных средств для повышения их доступности для пациентов и оптимизации расходов здравоохранения.

Члены Совета экспертов

ПРОДОЛЖАЕТСЯ ПОДПИСКА

на научно-практический рецензируемый журнал

«Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева»

Учредителем журнала, основанного в 1896 году Владимиром Михайловичем Бехтеревым, является ФГБУ «НИПНИ им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. Издание входит в рекомендованный ВАК РФ перечень научных журналов для опубликования основных научных результатов диссертаций. Выходит 4 раза в год.

В редакционный совет журнала входят известные российские ученые, врачи-психиатры и психологи, а также представители ведущих научных учреждений в области психиатрии и психологии из стран дальнего и ближнего зарубежья.

Подписаться на журнал можно в любом почтовом отделении.
Подписной индекс по каталогу агентства «Роспечать» —

70232 (полугодовая подписка)

ОБНОВЛЕННЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К СОДЕРЖАНИЮ И ОФОРМЛЕНИЮ СТАТЕЙ

Общие требования

1. К рассмотрению принимаются работы, ориентированные на тематические рубрики журнала (психиатрия, психотерапия, медицинская психология, наркология) и соответствующие настоящим требованиям. Все материалы рецензируются. Не принимаются статьи, которые уже напечатаны в других изданиях или направлены для публикации в другие издательства. В печатных экземплярах рукописей в конце статьи должны быть подписи всех авторов.

2. В конце статьи должна быть представлена следующая информация: ФИО всех авторов полностью, ученая степень и звание (если есть), должность и место работы полностью, а также электронная почта (E-mail) каждого автора на русском и английском языках.

3. Присылаемые статьи должны быть написаны на русском языке и представлены в печатном экземпляре и в электронном виде на компьютерном диске или флэш-карте (страница А4, через 1,5 интервала, шрифт Times New Roman, кегль 12, автоматическая расстановка переносов, выравнивание по ширине). Поля страницы: слева — 3 см, справа — 1 см, сверху и снизу — 2 см, нумерация страниц внизу справа.

4. Обязательно должны быть представлены на русском и английском языках аннотации статьи (не более ½ страницы), включающие ее название, авторов, название учреждения, кратко изложенные результаты работы и ключевые слова к статье.

5. Статья, таблицы, рисунки (графики), информация об авторах и аннотации подаются одним файлом. Название файла состоит из фамилии первого автора.

6. Желательным является полный перевод статьи (не только резюме) на англ. язык. Данные работы будут иметь приоритет при формировании очереди на публикацию.

Структура статьи

1. Название статьи по центру жирным шрифтом.

2. Фамилия и затем инициалы (фамилии) автора (авторов) по центру жирным шрифтом.

3. Полное название учреждения (учреждений) по центру курсивом с указанием города, если из названия учреждения этого не следует.

4. В случае, когда соавторы представляют более одного учреждения, рядом с фамилией каждого автора должна стоять цифровая сноска (или звездочка), указывающая на его принадлежность к конкретному учреждению.

5. Оригинальные исследования должны иметь разделы: введение, цель (задачи), материалы и методы, результаты (обсуждение), выводы. Теоретические, проблемные, дискуссионные и обзорные работы могут иметь иные разделы. Краткие сообщения печатаются без подразделения их на части и без рисунков.

6. После текста статьи приводится список литературы (примечательный библиографический список) согласно действующему ГОСТ Р 7.0.5-2008 «Библиографическая ссылка. Общие требования и правила составления». Цитируемая литература нумеруется и приводится в алфавитном порядке. Не допускаются ссылки на неопубликованные работы. При использовании большого количества литературных источников номер ссылки в тексте статьи заключается в квадратные скобки и должен соответствовать нумерации в списке литературы.

Таблицы, рисунки, диаграммы

1. Таблицы должны быть оформлены корректно и включаются в текст самой статьи. Таблицы нумеруются и имеют название.

2. Рисунки (диаграммы, графики) нумеруются, имеют название, не должны повторять материалы таблиц и включаются в текст самой статьи в черно-белом варианте.

3. Статья не должна изобиловать таблицами, рисунками и графиками. Эти формы включаются лишь при настоятельной необходимости для полноты изложения материала.

Прочие условия

Статья, не соответствующая требованиям, к публикации не принимается. Редакция оставляет за собой право редактировать текст при обнаружении технических или смысловых дефектов либо возвращать статью автору для исправления или сокращения, в том числе при наличии значительного количества грамматических ошибок. Датой поступления статьи считается день получения редакцией окончательного текста. Отклоненные работы и прочие материалы не возвращаются. Автору может быть предоставлен текст отрицательной рецензии на статью. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов. Плата с аспирантов за публикацию рукописей не взимается.

Объем публикации

<i>Вид публикации</i>	<i>Кол-во тысяч знаков*</i>	<i>Кол-во источников литературы</i>
Научный обзор	до 40	до 70
Проблемная статья, статья в «Дискуссионном клубе»	до 40	до 25
Оригинальное исследование	до 30	до 20
Статьи в другие разделы	до 30	до 10
Краткое сообщение	до 12	до 5
Рецензия на монографию, учебник	до 6	-

*- Вместе с аннотациями, информацией об авторах, списком литературы, таблицами. Приведено максимально допустимое количество знаков, превышение которого может повлечь отказ в публикации работы.

Дополнительное требование (желательно) к авторам статей и комментариев. Основные пользователи зарубежных научных ресурсов являются в основном англоязычными. В связи с этим библиография (список литературы, References) должна быть составлена не только на русском языке (для источников на русском), но и переведена на английский (в скобках после русского варианта ссылка на источник) или транслитерирована на латиницу. К сожалению, кириллический шрифт не предусмотрен в зарубежных системах. Перевод источника литературы в библиографии может быть представлен следующим способом:

Авторы (транслитерация) → перевод заглавия статьи на английский язык (в квадратных скобках) → название русскоязычного источника (книга, журнал), транслитерация → перевод названия источника на английский (в квадратных скобках; для журналов можно не делать) → выходные данные с обозначением на англ. языке либо только цифровые данные → указание на язык статьи после ее описания (In Rus).

С материалами выпусков журнала вы можете ознакомиться на сайте www.bekhterev.ru

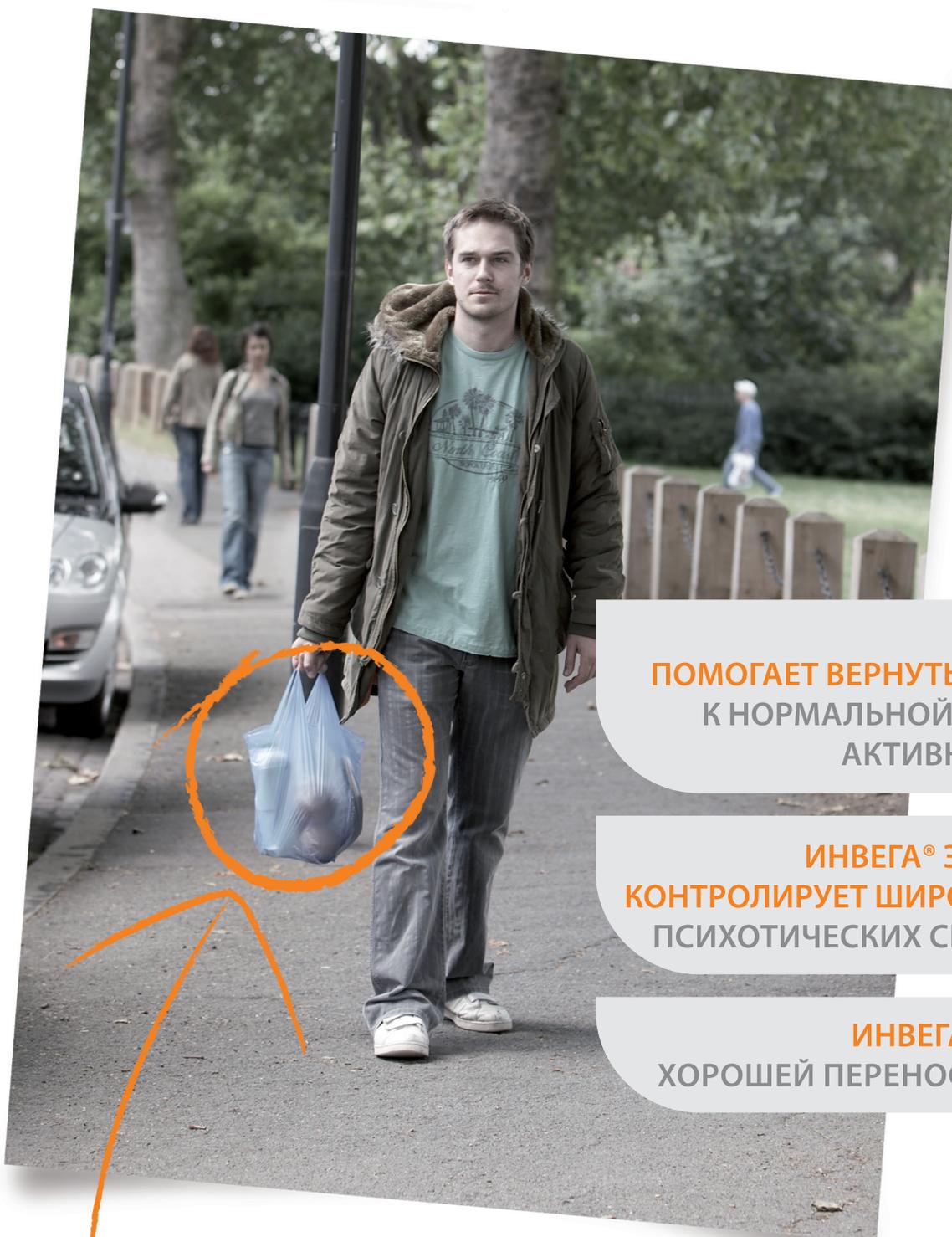
Справки в Санкт-Петербурге:

тел./факс: +7 (812) 412-72-53, e-mail: ppsy@list.ru – Макаров Игорь Владимирович.

Статьи направлять по адресу: 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3, НИПНИ им. В.М. Бехтерева – ответственному секретарю журнала «Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева», д.м.н. И.В. Макарову (отделение детской психиатрии).

**ПО КАКИМ КРИТЕРИЯМ ВЫ ОЦЕНИВАЕТЕ
УЛУЧШЕНИЕ СОСТОЯНИЯ
ПАЦИЕНТА ПРИ ШИЗОФРЕНИИ?**

ИНВЕГА®
ПАЛИПЕРИДОН
Таблетки пролонгированного действия,
покрытые оболочкой



ИНВЕГА®
**ПОМОГАЕТ ВЕРНУТЬ ПАЦИЕНТОВ
К НОРМАЛЬНОЙ СОЦИАЛЬНО
АКТИВНОЙ ЖИЗНИ^{1,2}**

**ИНВЕГА® ЭФФЕКТИВНО
КОНТРОЛИРУЕТ ШИРОКИЙ СПЕКТР
ПСИХОТИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ^{1,3}**

**ИНВЕГА® ОБЛАДАЕТ
ХОРОШЕЙ ПЕРЕНОСИМОСТЬЮ^{4,5}**

Ссылки:

1. Meltzer H et al. *J Clin Psychiatry* 2008; 69(5): 817-829.
2. Emsley R et al. *Int Clin Psychopharmacol* 2008; 23(6): 343-356.
3. Turkoz I et al. *Neuropsychiat Dis Treat* 2008; 4(5): 949-958.
4. Spina E, Cavallaro R. *Expert Opinion On Drug Safety* 6 (6); P651-662, 2007.
5. Инструкция по препарату ИНВЕГА®.

Подразделение ООО «Джонсон & Джонсон»
Россия 121614, Москва, ул. Крылатская, 17/2
Тел.: (495) 755-83-57; факс: (495) 755-83-58

бесплатный номер для России 8-800-700-88-10
www.janssencilag.ru

Перед назначением внимательно прочитайте инструкцию
по применению препарата Инвега®

РУ: ЛСР-001646/07

Janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF *Johanson-Johanson*



**Вырваться
из боли и тревоги...**

**Препарат выбора в лечении
нейропатической боли^{1,2}**

**Новые возможности в терапии
генерализованного
тревожного расстройства
и фибромиалгии^{1,3,4}**

**Контроль над
приступами эпилепсии^{1,5}**

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА
ЛИРИКА® (ПРЕГАБАЛИН)

Фармакотерапевтическая группа: противоэпилептическое средство. Код АТХ: N03 AX16. Лирика® (прегабалин) – аналог гамма-аминомасляной кислоты. Установлено, что прегабалин связывается с дополнительной субъединицей (α_2 -дельта-протеин) потенциал-зависимых кальциевых каналов в ЦНС, что способствует проявлению его анальгетического и противосудорожного эффектов. **Показания к применению.** Нейропатическая боль. Лечение нейропатической боли у взрослых. Эпилепсия. В качестве дополнительной терапии у взрослых с парциальными судорожными приступами, сопровождающимися или не сопровождающимися вторичной генерализацией. Генерализованное тревожное расстройство. Лечение генерализованного тревожного расстройства у взрослых. Фибромиалгия. Лечение фибромиалгии у взрослых. **Способ применения и дозы.** Внутрь независимо от приема пищи. Препарат применяют в дозе от 150 до 600 мг/сут в два или три приема. Нейропатическая боль. Лечение прегабалином начинают с дозы 150 мг/сут. В зависимости от достигнутого эффекта и переносимости через 3-7 дней дозу можно увеличить до 300 мг/сут, а при необходимости еще через 7 дней – до максимальной дозы 600 мг/сут. Эпилепсия. Лечение прегабалином начинают с дозы 150 мг/сут. С учетом достигнутого эффекта и переносимости через 1 неделю дозу можно увеличить до 300 мг/сут, а еще через неделю – до максимальной дозы 600 мг/сут. Фибромиалгия. Лечение прегабалином начинают с дозы 150 мг/сут. В зависимости от достигнутого эффекта и переносимости через 3-7 дней дозу можно увеличить до 300 мг/сут. При отсутствии положительного эффекта увеличивают дозу до 450 мг/сут, а при необходимости еще через 7 дней – до максимальной дозы 600 мг/сут. Генерализованное тревожное расстройство. Лечение прегабалином начинают с дозы 150 мг/сут. В зависимости от достигнутого эффекта и переносимости через 7 дней дозу можно увеличить до 300 мг/сут. При отсутствии положительного эффекта увеличивают дозу до 450 мг/сут, а при необходимости еще через 7 дней – до максимальной дозы 600 мг/сут. Отмена прегабалина. Если лечение прегабалином необходимо прекратить, рекомендуется делать это постепенно в течение минимум 1 недели. **Побочное действие.** По имеющемуся опыту клинического применения прегабалина у более чем 12000 пациентов, наиболее распространенными нежелательными явлениями были головокружение и сонливость. Наблюдаемые явления были обычно легкими или умеренными. Другие частые явления включали: повышение аппетита, эйфорию, спутанность сознания, снижение либидо, раздражительность, бессонницу, дезориентацию, атаксию, нарушение внимания, нарушение координации, ухудшение памяти, тремор, дизартрию, парестезию, нарушение равновесия, амнезию, седацию, летаргию, нечеткость зрения, диплопию, сухость во рту, запор, рвоту, метеоризм, вздутие живота, утомляемость,

периферические отеки, нарушение походки, увеличение массы тела. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к действующему веществу или любому другому компоненту препарата. Редкие наследственные заболевания, в т.ч. непереносимость галактозы, лактазная недостаточность и нарушение всасывания глюкозы/галактозы. Детский и подростковый возраст до 17 лет включительно (нет данных по применению). **С осторожностью.** Имеются сообщения о случаях развития зависимости при применении прегабалина. Пациенты с лекарственной зависимостью в анамнезе нуждаются в тщательном медицинском наблюдении на предмет симптомов зависимости от прегабалина. **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами.** Не обнаружено признаков клинически значимого фармакокинетического взаимодействия прегабалина с фенитоином, карбамазепином, вальпроевой кислотой, ламотриджином, габапентином, лоразепамом, оксикодном и этанолом. Установлено, что пероральные сахароснижающие средства, диуретики, инсулин, фенобарбитал, тиагабин и топирамат не оказывают клинически значимого влияния на клиренс прегабалина. Прегабалин может усилить эффекты этанола и лоразепама. **Эффекты на способность управлять автомобилем и пользоваться сложной техникой.** Препарат Лирика® может вызвать головокружение и сонливость и, соответственно, повлиять на способность управлять автомобилем и пользоваться сложной техникой. Больные не должны управлять автомобилем, пользоваться сложной техникой или выполнять другие потенциально опасные виды деятельности, пока не станет ясно, влияет ли этот препарат на выполнение ими таких задач.

Список литературы: 1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Лирика® от 20.07.2011. РУ № ЛС – 001752 от 20.07.2011., с изм. от 20.08.2012, с изм. от 18.07.2013. 2. Методические рекомендации по диагностике и лечению невропатической боли под ред. академика РАМН Н.Н. Яхно. Изд. РАМН, Москва, 2008; С.16. 3. Bandelow B., Zohar J., Hollander E., et al. Guidelines for the Pharmacological Treatment of Anxiety, Obsessive-Compulsive and Post-Traumatic Stress Disorders. The World Journal of Biological Psychiatry, 2008; 9 (4): 248-312. 4. Carville S.F. et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. Ann Rheum Dis 2008; 67: 536-541. 5. Gil-Nagel A. et al. Seizure, 2009; 18: 184-192.

ООО «Пфайзер», 123317, Москва,
Пресненская наб., д.10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)
Тел.: +7 495 287 50 00. Факс: +7 495 287 53 00

